Springer Medizin

© Springer-Verlag 2019

www.memoinoncology.com

02/19

memo – inOncology 特刊

2019年ASCO大会报告

肺癌全球大会文摘

ASCO大会报告，5月31日-6月4日，美国芝加哥

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, **Internet:** www.springernature.com, www.SpringerMedizin.at. **Copyright:** © 2019 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 Haidenthaller.
编辑支持: Stefanie Wurm, PhD. **版面设计:** Katharina Bruckner. **出版地:** Vienna. **制作地:** Fulda. **印刷:** Druckerei Rindt GmbH & Co KG, Fulda, Germany;
《memo, magazine of european medical oncology》杂志编辑对本副刊不承担任何责任。

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

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

目录

3 序言

3 早期NSCLC：有前景的（新）辅助方法

6 *EGFR*突变肺癌的新一线选择和其他见解

10 免疫疗法领域的试验更新和新生物标志物

13 专访：*ALK*阳性疾病基于血液的检测

14 罕见突变：使治疗更进一步

18 小细胞肿瘤：二线条件下的改善

20 扩展临床试验入选标准：我们将有何收获？

© rudi1976 / stock.adobe.com

咨询委员会成员:

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

本期Lecture Board:
Rafał Dziadziuszko, MD, PhD; Enriqueta Felip, MD, PhD; Maximilian Hochmair, MD; Sanjay Popat, PhD, FRCP; Elisabeth Quoix, MD.

Boehringer Ingelheim

由Boehringer Ingelheim提供非限制性赞助

 © Springer-Verlag

序言

亲爱的同事们,

肺癌仍然是全球性的公共健康问题，也是世界各地癌症相关死亡的首要原因。考虑到预期寿命的普遍延长和癌症发病率随年龄的增加，如今这一情况尤其需要老年患者的注意。肺癌患者确诊的中位年龄在美国为70岁，在欧洲为65至70岁。鉴于正在经受测试或已经在临床实践中确立的众多治疗选择，可以肯定地说，对于当今的老年人群而言不会缺少治疗手段。同时，进一步提高治疗耐受性和个性化的必要性毋庸置疑。

2019年ASCO大会于5月31日至6月4日在芝加哥召开，大会中介绍了肺癌领域大量引人关注的数据，包括用于各种类型的致癌基因驱动腺癌的（新）辅助策略和新兴药物。免疫疗法已进入最前沿的治疗条件；其中，在评价术前检查点抑制的II期研究中获得了有力的证据。同样，辅助医疗设备正在得到扩展使用，生物标志物可能有助于改善患者的选择。在转移性疾病中使用免疫疗法获得的长期结果在一定比例的患者中证明了持续多年的活性，而另外的预测性生物标志物正在投入使用并且可能有助于在（化学）免疫疗法开始之前和治疗的早期疗程期间做出治疗决定。

在靶向治疗领域，新药和已确立药物的组合很可能在未来几年定义晚期NSCLC患者的新治疗标准。联合方案的实例包括在EGFR酪氨酸激酶抑制剂之外添加抗血管生成剂或化疗。重要的是，已知罕见致癌驱动突变的范围得以扩大，而选择性且有效地靶向这些畸变的创新药物也随之不断面世。感谢不懈的研究努力，单独依靠化疗全身性治疗自身疾病的患者比例正在不断下降。

© author's own

Elisabeth Quoix, MD
法国斯特拉斯堡，斯特拉斯堡大学医院肺病学系
ASCO 2019 BJ肯尼迪奖获得者

早期NSCLC：有前景的（新）辅助方法

NEOSTAR试验

可切除非小细胞肺癌（NSCLC）患者需要有效的治疗选择，因为超过半数的I期至III期疾病患者经历复发[1]。Chen等人在他们的动物模型中证明，肿瘤PD-L1上调对转移的扩散和存活至关重要[2]。基于这些考虑，一些临床试验正在研究免疫疗法在新辅助条件下的潜在获益。

随机化II期NEOSTAR试验包括44名患有I期至IIIA期NSCLC的手术候选者[3]。将他们随机分配为在第1天、第15天和第29天接受3个剂量的3mg/kg纳武单抗（nivolumab），或者接受相同的纳武单抗方案并在第1天添加1 mg/kg易普利姆玛（ipilimumab）。在末剂量后3至6周内进行手术。主要病理缓解（MPR），即≤ 10 %存活肿瘤细胞，被定义为主要终点。据推测，与历史对照相比，纳武单抗和/或组合将产生大于使用诱导化疗所达到的MPR率。在构成意向治疗（ITT）人群的44名随机化患者中，23名接受纳武单抗单药，21名患者使用纳武单抗加易普利姆玛治疗。39名患者接受了手术切除。

临床获益与T细胞浸润增加

© Springer-Verlag

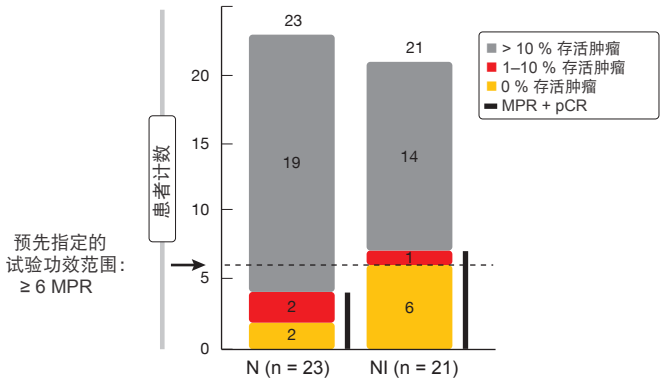


图1：NEOSTAR：纳武单抗单药（N）和纳武单抗加易普利姆玛（NI）获得的病理缓解率

在组合组中观察到的MPR率满足预先指定的试验疗效范围。对于ITT人群，显示33 %的接受纳武单抗和易普利姆玛治疗的患者发生MPR加病理学完全缓解（pCR；即，0 %存活肿瘤细胞）（**图1**）。纳武单抗单药的这一比例为17 %。在切除的人群中，组合诱导44 %的MPR加pCR率，其中pCR占38 %（对于纳武单抗，MPR加pCR率为19 %）。根据成像，由RECIST确定的总体缓解率（ORR）分别占ITT人群的19 %和22 %。组合组中有一名患者（5 %）达到完全缓解（CR）；在两组中，共有8名患者（36 %）有部分缓解（PR）。

未观察到不可接受的毒性或者围手术期发病率或死亡率的增加。然而，作者指出，在新辅助免疫疗法的背景下应当注意结节免疫突发，因为患者可能会由于出现肉芽肿而经历放射照相结节进展，需要与肿瘤生长进行区分。这很重要，因为如果临床医生无法区分结节免疫突发与疾病进展，可能会停止潜在的治疗手术。

RECIST缓解显示与MPR率呈正相关。升高的基线PD-L1表达与放射照相缓解和病理性肿瘤消退相关。根据缓解率的改善，通过流式细胞术对手术样品的免疫表征显示，联合治疗与较高频率的CD3阳性肿瘤浸润淋巴细胞以及组织驻留和效应记忆T细胞相关。此外，纳武单抗加易普利姆玛导致肿瘤中T细胞库多样性和反应性的增加。

单药阿特朱单（atezolizumab）：LCMC3

多中心II期LCMC3研究正在IB期、II期、IIIA期和经选择的IIIB期可切除和未经治疗的NSCLC患者中评估PD-L1抑制剂阿特朱单抗（计划进行，n = 180）。在手术前给予两个周期的阿特朱单抗。MPR构成主要终点。在2019年ASCO大会上，Kwiatkowski等人介绍了疗效中期分析的结果[4]。此时，安全性人群包括101名患者。其中90名（89 %）接受了手术，因此代表意向手术人群。84名切除的患者（83 %）进行了MPR评估。在排除*EGFR*和*ALK*阳性肿瘤患者后，主要疗效人群包括77名个体（76 %）。安全性人群中多达46 %的患者患有IIIA/IIIB期疾病，51 %患者显示出PD-L1表达。

在意向手术人群中，PR和疾病稳定（SD）分别达到7 %和89 %。对于主要疗效人群，MPR率为19 %，并且5 %的患者获得pCR。49 %患者的样本具有≥ 50 %的病理消退。作者认为，考虑到大部分患者处于疾病晚期，这些结果是令人鼓舞的。根据RECIST，病理消退与肿瘤病灶大小的变化适度相关。无论PD-L1表达和肿瘤突变负荷如何，均发生MPR和病理消退。此外，未观察到基因改变与MPR之间的显著关联。阿特朱单抗单药治疗耐受性良好，并且未出现新的安全性信号。由于此项中期分析通过了其无效边界，因此研究招募仍在继续。研究阿特朱单抗联合铂类化疗的安慰剂对照III期研究IMpower030正在进行当中。

化学免疫疗法：71 %的pCR

通过多中心单组开放标签II期NADIM研究测试了联合新辅助方法[5]。可切除IIIA期NSCLC患者接受3个周期的360 mg纳武单抗加紫杉醇（paclitaxel）和卡铂（carboplatin）化疗。手术在第三周期第21天之后的第3周或第4周进行。此后，给予包括纳武单抗的辅助治疗共一年。ITT人群包括46名患者，其中41名接受手术。

纳武单抗加化疗被证明是可耐受的。所有患者在手术前均未由于疾病进展或毒性而退出研究，并且任何患者均未延迟手术。未发生术中并发症，并且术后并发症是可控的。新辅助治疗使得几乎所有患者都出现临床缓解。CR和PR率分别为6.5 %和72 %，SD观察为17.5 %。主要病理缓解的发生率为85.36 %。pCR率达到前所未有的71.4 %。93 %的病例获得了分期降低。

JIPANG：辅助培美曲塞（pemetrexed）证明可行

在术后辅助化疗的条件下，随机化JIPANG试验试图回答何种顺铂（cisplatin）类方案最为有效的问题[6]。将完全切除的非鳞状II期至IIIA期NSCLC患者随机分为培美曲塞加顺铂（n = 389）或长春瑞滨（vinorelbine）加顺铂（n = 395）。每种方案给予至多4个周期。JIPANG是评估培美曲塞加顺铂作为术后辅助方案的首项III期试验。

对于被定义为主要终点的无复发生存期（RFS），该试验显示培美曲塞加顺铂并无优效性。然而，两种方案表现出相似的疗效（培美曲塞加顺铂

© Springer-Verlag

与长春瑞滨加顺铂的中位RFS，38.9与37.3个月；HR，0.98）。类似地，OS在各组之间没有差异（HR，0.98）。RFS相关的亚组分析表明*EGFR*突变患者使用长春瑞滨方案表现更好，而*EGFR*野生型患者从基于培美曲塞的治疗中得到更多获益（**图2**）。

同时，培美曲塞加顺铂显示出更高的耐受性。更大比例的患者完成4个周期的治疗（87.9 %与72.7 %），并且毒性较轻，其中严重的和3-5级不良事件（AE）发生率较低。严重的血液学AE的发生率显著较低（24.7 %与81.8 %；p < 0.001），并且治疗中止率较低（9.5 %与23.5 %）。基于这些数据，培美曲塞加顺铂可作为II期至IIIA期非鳞状NSCLC的术后辅助化疗的选择，特别是对于*EGFR*野生型疾病患者。

术后EGFR TKI治疗

辅助EGFR酪氨酸激酶抑制剂（TKI）治疗在早期*EGFR*突变NSCLC中的作用仍存在争议。Tang等人在对包括总计1,152名具有激活*EGFR*突变的切除NSCLC患者的11项试验的荟萃分析中发现，与没有辅助EGFR TKI的治疗相比，EGFR TKI延长了OS（OR，0.63；p=0.004）和无疾病生存期（DFS；OR，0.56；p < 0.00001）[7]。预定义的亚组分析表明EGFR TKI相比于化疗具有更高的DFS获益。但是，OS并非如此。与单独化疗相比，EGFR TKI治疗与化疗的组合导致显著更长的DFS（OR，0.48；p< 0.00001）和OS（OR，0.50；p = 0.003）。此外，TKI治疗的患者显示≥3级AE少于化疗治疗组（OR，0.22；p< 0.00001）。考虑到这些发现，辅助EGFR TKI是在完全切除的*EGFR*阳性NSCLC患者中作为单药或联合化疗的潜在治疗选择。肿瘤微环境（TME）的改变可能为患者在辅助EGFR TKI治疗方面的选择提供信息。Khalil等人鉴定了8个关键的TME基因，其高表达与*EGFR*突变患者中的DFS改善相关[8]。研究人员将它们分为特征在于不同免疫谱的两组。一组显示比另一组更“具炎性”的表型（例如，更高的淋巴细胞浸润评分和TGF-β应答）。炎性组的DFS和疾病特异性生存期均明显长于非炎性组。结果表明，根据这些基因进行的患者分层可能有助于识别将获益于辅助治疗的个体。

3个月与2年的阿法替尼（afatinib）

由于辅助EGFR TKI治疗的最佳持续时间存在争议，因此随机化II期试验在切除术后完成标准辅助治疗的I期至III期NSCLC患者中评估了每日给予阿法替尼2年（n = 22）与3个月（n = 24）的作用[9]。60名计划患者中有46名因缓慢进行而结束研究。2年DFS被定义为主要终点。其中，与3个月的方案相比，2年方案诱导的复发率降低14 %（2年DFS，85 %与71 %），但这种差异并未达到统计学上不同。两组均尚未达到中位DFS和OS。

与先前的辅助EGFR TKI试验相同，2年组中的许多患者未完成治疗，主要原因是撤回同意（23 %），其次是毒性（18 %）和复发（9 %）。作者得出结论认为，在TKI耐受性改善的时代，辅助治疗的持续时间仍然是重要问题。

巩固性免疫疗法的个性化

Moding等人研究了循环肿瘤

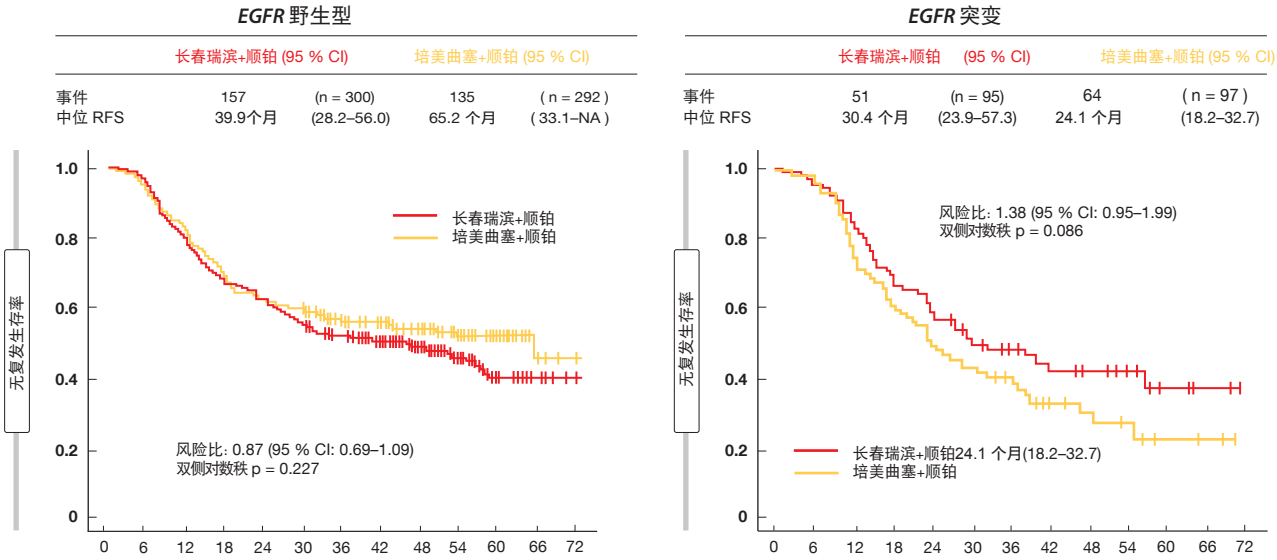


图2：*EGFR*野生型患者使用培美曲塞加顺铂、*EGFR*突变患者使用长春瑞滨加顺铂获得更大的无复发生存率获益

© Springer-Verlag

DNA（ctDNA）在局部NSCLC患者进行放化疗（CRT）后检测分子残留病中的应用[10]。科学家们猜测，CRT后导致额外的毒性和成本的巩固性免疫检查点抑制（CICI）对于ctDNA不可检测的患者可以省略。从62名因为根治性目的接受同时CRT的IIB期至IIIB期NSCLC患者中收集样品。向其中25名患者给予CICI。

事实上，ctDNA的存在显示出具有预测能力。在CRT后没有可检测ctDNA的组中，在分析时尚未达到中位无进展（FFP）；这些患者预后极佳，并且可能无法获益于CICI。在早期CICI阶段期间的重新评估证明，ctDNA变化可能鉴别对于巩固性治疗的应答者和无应答者。在早期CICI期间，在没有可检测ctDNA的患者中尚未达到中位FFP。在显示ctDNA减少的患者中，中位FFP为16.5个月；该组未经历进展，

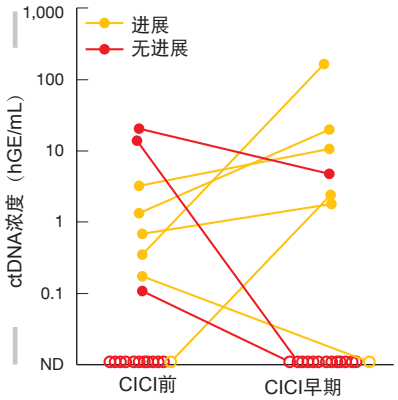


图3：辅助放化疗后接受免疫检查点抑制剂巩固（CICI）的患者中ctDNA水平变化与临床病程之间的关联

因此似乎获益于免疫疗法（**图3**）。巩固开始后ctDNA增加的患者表现最差，中位FFP为0.4个月。其中，快速进展表明对治疗缺乏应答。

作者提出了一种算法，包括仅在ctDNA存在的情况下在CRT后启动CICI。在CICI开始后的早期，将进行另一项分析，其根据ctDNA的持久性提示改变治疗或继续免疫疗法。CRT后不显示可检测ctDNA的患者将不接受CICI，而是在成像之外进行ctDNA监测。然而，前瞻性临床试验对于确定ctDNA分析在巩固性免疫疗法个性化中的作用至关重要。 ■

参考文献

1 Pignon JP et al., Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. J Clin Oncol 2008; 26(21): 3552-3559
2 Chen L et al., Metastasis is regulated via microRNA-200/ZEB1 axis control of tumour cell PD-L1 expression and intratumoral immunosuppression. Nat Commun 2014; 5: 5241
3 Cascone T et al., Neoadjuvant nivolumab or nivolumab plus ipilimumab for resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): clinical and correlative results from the NEOSTAR study. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 8504)
4 Kwiatkowski DJ et al., Neoadjuvant atezolizumab in resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): interim analysis and biomarker data from a multicenter study (LCMC3). J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 8503)
5 Provencio M et al., Neo-adjuvant chemo-immunotherapy for the treatment of stage IIIA resectable non-small-cell lung cancer (NSCLC): a phase II multicenter exploratory study. Final data of patients who underwent surgical assessment (NADIM). J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 8509)
6 Kenmotsu H et al., Randomized phase III study of pemetrexed/cisplatin versus vinorelbine/cisplatin for completely resected non-squamous non-small-cell lung cancer. The JIPANG study. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 8501)
7 Tang W et al., EGFR inhibitors as adjuvant therapy for EGFR mutation positive non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 8508)
8 Khalil M et al., The tumor microenvironment in EGFR-driven loco-regional lung adenocarcinoma can predict higher risk of recurrence. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 8521)
9 Chaft JE et al., Randomized phase II study of adjuvant afatinib for 3 months versus 2 years in patients with resected stage I-III *EGFR* mutant NSCLC. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 8507)
10 Moding EJ et al., ctDNA for personalization of consolidation immunotherapy in localized non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 2547)

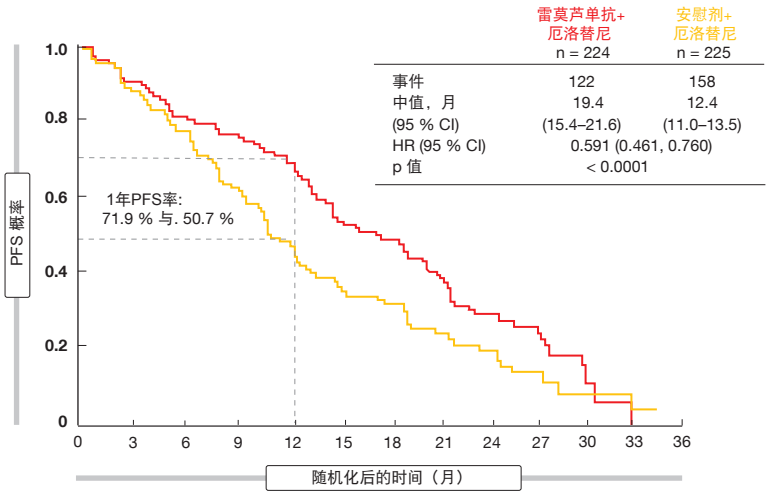
*EGFR*突变肺癌的新一线选择和其他见解

RELAY：添加雷莫芦单抗（ramucirumab）

尽管EGFR TKI治疗通常对*EGFR*突变肺癌患者有效，但耐药性在治疗开始后8到12个月内不可避免地出现，导致治疗失败。因此，对延长EGFR靶向疗法活性的选项存在未满足的需求。VEGF和EGFR信号传导途径的双重阻断代表这方面的一种潜在方法。

全球性随机化安慰剂对照的III期RELAY试验在IV期*EGFR*突变阳性（即，外显子19缺失、外显子21 L858R突变）NSCLC患者中测试了第一代EGFR TKI厄洛替尼（erlotinib）与抗VEGFR-2

© Springer-Verlag



图： RELAY试验中在厄洛替尼之外添加雷莫芦单抗的7个月PFS改善

抗体雷莫芦单抗的组合作为一线策略[1]。具有脑转移的患者被排除在外。治疗包括150mg/d厄洛替尼加每2周10mg/kg雷莫芦单抗（n=224）或者150 mg/d厄洛替尼加安慰剂（n = 225）。治疗继续到直至发生进展或不可接受的毒性。研究人员评估的PFS构成主要终点。13个国家的数百个中心参与了研究。在两组中均有77 %的患者是亚洲人。

雷莫芦单抗的添加导致显著的7个月的PFS改善，这转化为统计上高度显著的41 %的风险降低（19.4与12.4个月；HR，0.591；p < 0.0001；**图**）。Kaplan Meier曲线从开始即分离。在1年时，71.9 %与50.7 %的患者无进展。独立盲中央审查显示一致的PFS获益（HR，0.671；p = 0.0022）。雷莫芦单抗加厄洛替尼在大多数亚组中产生了PFS获益。值得注意的是，具有外显子19缺失和外显子21 L858R突变的患者获得了类似的获益（HR分别为0.651和0.618）。

次要终点

两组的总体缓解率相当（76 %与75 %），疾病控制率也是如此（95 %与96 %）。然而，基于雷莫芦单抗方案的缓解持续时间显著更长（18.0与11.1个月；HR，0.619）。OS结果仍不成熟。对于PFS2，即从随机化到第二次疾病进展的时间，分析显示组合具有显著优势（HR，0.690；p = 0.03）。这意味着无进展以及OS获益。在基线和一个月后使用液体活检评估*EGFR* T790M耐药性突变的发生率。虽然两组中在基线处均未检测到T790M突变，但经历进展的患者在30天时的突变率相似，分别为43 %和47 %。

安全性结果与厄洛替尼和雷莫芦单抗已确定的概况一致。≥3级治疗出现的AE在组合组中的发生更为频繁（72 %与54 %）。然而，所有研究治疗中由于AE导致的中止率并无差异（13 %与11 %）。任何级别以及严重的高血压在实验组中更为普遍，但没有4级高血压病例。同样，雷莫芦单抗治疗的患者更常发生转氨酶升高，但大多数事件被评定为1级或2级。出血事件也是如此。总体而言，这些发现表明厄洛替尼加雷莫芦单抗是*EGFR*突变转移性NSCLC患者初治的新选择。

吉非替尼（Gefitinib）加化疗

延迟或预防对一线EGFR TKI治疗的获得性耐药的另一种策略是口服TKI与化疗的组合。在2019年ASCO大会上，Noronha等人介绍了随机化开放标签III期试验的结果，该试验在非进展性疾病患者中对第一代EGFR TKI吉非替尼与吉非替尼加培美曲塞/卡铂四个周期然后维持培美曲塞进行了比较[2]。具有IIIB或IV期*EGFR*突变NSCLC的患者接受组合（n = 174）或一线姑息意图的吉非替尼单药疗法（n = 176）直至进展。每组中超过20 %的患者具有ECOG PS 2。分别有17 %和19 %存在脑转移。纳入了具有罕见*EGFR*异常，诸如外显子18和外显子20突变，的患者。

在PFS和OS方面，组合方法与吉非替尼单药相比引起显著改善。被定义为主要终点的中位PFS翻倍（16与8个月；HR，0.51；p < 0.0001）。所有亚组均发生显著PFS获益。关于OS，死亡风险降低了55 %（未达到与17个月；HR，0.45；p < 0.0001）。组合组中的患者还显示更明显的缓解（ORR，75.3 %与62.5 %；p = 0.01）和中位缓解深度（-56.4与-43.5；p = 0.002）。临床相关的≥ 3级毒性翻倍，从25.3 %增加到50.6 %（p <0.001）。其中大多数是血细胞减少症。除肾毒性和低钾血症外，其他类型的毒性在两组中没有显著增加。

这些结果将吉非替尼加培美曲塞/卡铂确定为*EGFR*突变NSCLC患者的额外一线选择。研究人员指出，这是在此条件下延长OS的少数几种方案之一。PFS获益类似于使用第三代EGFR TKI奥希替尼（osimertinib）进行的FLAURA试验所获得的PFS获益，但在本研究中纳入了PS 2的患者，而FLAURA仅招募PS ≤1的患者[3]。根据作者的结论，有效疗法的顺序对于最大限度地提高生存率是重要的。由于奥希替尼在T790M突变阳性肿瘤中具有活性，因此其可能更适合于复发条件。

TAK-788对于外显子20插入有效

当前批准的EGFR TKI已显示在具有常见激活*EGFR*突变（包括外显子19缺失

© Springer-Verlag

表1
具有*EGFR*外显子20插入患者中TAK-788的抗肿瘤活性

	所有患者 (n = 28)	具有基线CNS转移的患者 (n = 12)	无基线CNS转移的患者 (n = 16)
最佳缓解（确认的）n (%)			
部分缓解	12 (43)	3 (25)	9 (56)
疾病稳定	12 (43)	5 (42)	7 (44)
疾病稳定	2 (7)	2 (18)	0
无法评价	2 (7)	2 (18)	0
确认的客观缓解, n (%) [95% CI]	12 (43) [24-63]	3 (25) [5-57]	9 (56) [30-80]
疾病控制, n (%) [95% CI]	24 (86) [67-96]	8 (67) [35-90]	16 (100) [79-100]
中位无进展生存期，月 [95% CI]	7.3 [4.4-未达到]	3.7 [1.8-未达到]	8.1 [5.6-未达到

和外显子21 L858R突变）的肺部肿瘤中的功效，但在具有*EGFR*外显子20插入的患者中很大程度上无效。在大约6 %的病例中存在这些畸变，但缺乏针对具有这些异常的患者的靶向选择[4]。实验性EGFR TKI TAK-788显示有效抑制外显子20突变，对其的选择性高于野生型*EGFR*。正在II期试验中对TAK-788进行评价，该试验在患有NSCLC和其他肿瘤类型的7个患者队列中以160 mg/d进行测试。在2019年ASCO大会上，Jänne等人报告了具有难治性外显子20阳性肺癌以及活跃或可测量CNS转移（但不同时两者兼具）的队列1中的发现[5]。入选要求一种或多种先前的全身治疗方案；如果没有缓解，则允许先前的TKI治疗。疗效人群包括28名患者。治疗的中位时间为7.9个月，并且在分析时有50 %仍在研究当中。

160mg/d TAK-788表现出抗肿瘤活性，确认的ORR为43 %（**表1**）。基线CNS转移患者的缓解率为25 %，而没有基线CNS转移的患者的缓解率为56 %。在总人群中，DCR和PFS分别达到86 %和7.3个月。在具有包括769_ASV和773_NPH在内的各种外显子20插入变体的患者中均发生缓解。AE证明是可控的并与其他EGFR TKI的AE一致，腹泻、恶心和皮疹报告为最常见的毒性。大多数治疗相关AE为1级和2级并且是可逆的。在队列1至7（n = 72）的剂量递增或扩展期间，用至少一剂160 mg/d TAK-788治疗的患者组中治疗相关≥ 3级AE的发生率为40 %，并且剂量减少在25 %的情况下是必要的。在14 %的情况下，治疗由于毒性而中止。

全球性EXCLAIM扩展队列正在接受过1至2种先前化疗的91名携带*EGFR*外显子20插入的局部晚期或转移性NSCLC患者中进一步研究160mg/d TAK-788直至进展。在该群体中允许经治疗的CNS转移。根据独立审查委员会确认的ORR构成主要终点。

使用阿法替尼的现实经历

在88名中国患者中获得的观察性现实数据证实了使用第二代EGFR TKI 阿法替尼进行一线治疗的疗效和耐受性[6]。ORR和DCR分别为54.5 %和92.0 %，中位PFS为14.2个月。阿法替尼的活性不受存在脑转移、剂量或治疗线的影响。在阿法替尼治疗后发生进展的患者中，65.4 %携带T790M突变。其中大多数接受了第三代EGFR TKI治疗。27名患者在肿瘤进展后继续接受阿法替尼治疗；这种策略延缓了疾病症状的进展。至临床症状进展的中位时间为16.3个月。

包括在几家西班牙医院接受一线阿法替尼治疗的45名患者的回顾性现实研究显示，ORR为68.9 %，CR和PR率分别为13.3 %和55.6 %[7]。疾病稳定的发生率为17.8 %。中位PFS为27个月，因此超过了临床试验中获得的结果，并且尚未达到OS。作者推测，有利的PFS结果可能是由于存在较大比例的携带外显子19缺失肿瘤的患者，他们对阿法替尼具有极佳的应答。

对相同队列的患者进行了针对高龄组中阿法替尼活性的分析[8]。中位年龄为71.2岁，其中24名患者（53.3 %）≥ 70岁。当然，与年轻患者相比，老年人需要治疗中断和剂量调整的频率更高，但这似乎并未损害安全性或疗效。阿法替尼剂量在47.6 %的< 70岁患者和75 %的年龄≥ 70岁患者中减少。由于AE而必要的治疗中止分别为14.3 %与20.8 %。使用阿法替尼获得的ORR分别为76 %与62.5 %，疾病控制率分别为90.3 %与83.3 %。中位PFS在年轻组中为20个月，但在老年患者中尚未达到。

某些突变的临床意义

一项台湾分析回顾性评价了269名*EGFR*突变NSCLC和脑转移患者的结果[9]。*EGFR*突变被分类为外显子19缺失、L858R突变和罕见突变。结果表明，突变相关差异涉及疾病的自然史和脑转移患者的预后，其中罕见突变导致较差的结果。外显子19缺失、L858R突变和罕见突变患者的中位PFS分别为10.4、10.0和3.2个月（p = 0.03）。OS分别为18.1、17.4和12.5个月（p=0.05）。与吉非替尼相比，使用阿法替尼进行治疗证明是对于PFS（HR，0.57；p=0.03）和

© Springer-Verlag

OS（HR，0.48；p = 0.03）有利的预后因素。

在意大利进行的一项观察性研究的目标是根据*EGFR* T790M耐药性突变存在的临床特征和进展模式[10]。该队列包括219名在使用吉非替尼、厄洛替尼或阿法替尼一线治疗后发生进展的*EGFR*突变NSCLC患者。49 %的患者获得T790M突变。T790M的出现显示与年龄< 65岁（p = 0.05）和外显子19缺失的存在（p = 0.04）相关。通过多变量分析证实了这种关联（分别为p = 0.010和p = 0.006）。在进展时，T790M阳性组更常显示新的进展位点（p = 0.005）以及肝转移（p<0.001）。多变量分析证实了该观察结果的统计显著性（分别为p = 0.01和p = 0.008）。单变量和多变量分析均显示T790M阳性患者较长的中位OS（根据单变量分析，53与22个月；p < 0.0001）。

表2
FLAURA试验中在第3周和第6周实现血浆*EGFR*突变清除的患者使用奥希替尼和对照TKI（厄洛替尼、吉非替尼）治疗的结果

在第3周清除血浆*EGFR*突变		
	奥希替尼 (n = 106)	对照EGFR TKI (n = 102)
事件, n (成熟 %)	50 (47)	78 (76)
中位PFS，月 (95 %)	19.8 (15.1, 不可计算)	10.8 (9.7, 11.1)
HR (95 % CI); p 值	0.41 (0.3, 0.6) p < 0.0001	
ORR, % (95 % CI)	86 (77.7, 91.9)	88 (80.4, 93.8)
优势率(95 % CI) p 值	0.8 (0.4, 1.8) p = 0.6083	
在第6周清除血浆*EGFR*突变		
	奥希替尼 (n = 134)	对照 EGFR TKI (n = 124)
事件, n (成熟 %)	66 (49)	99 (80)
中位PFS，月(95 %)	19.8 (15.1, 不可计算)	10.2 (9.5, 11.1)
HR (95 % CI); p 值	0.40 (0.3, 0.6) p < 0.0001	
ORR, % (95 % CI)	86 (78.8, 91.2)	90 (83.7, 94.9)
优势率 (95 % CI) p 值	0.7 (0.3, 1.4) p = 0.2643	

早期ctDNA清除：一线奥希替尼……

在双盲随机化III期FLAURA试验中，使用奥希替尼的一线治疗相比于使用厄洛替尼或吉非替尼的EGFR TKI治疗在*EGFR*阳性晚期NSCLC患者中带来更高的PFS[3]。在AURA试验中发现循环肿瘤DNA（ctDNA）的早期清除与PFS改善相关[11,12]。Zhou等人介绍了FLAURA中在治疗开始后3周或6周对*EGFR*突变检测相关的临床结果的探索性分析，以确定早期ctDNA清除是否预测PFS和ORR[13]。奥希替尼和对照组中分别有244和245名患者在基线和第3周和/或第6周时可获得可评估的ctDNA结果。

事实上，血浆*EGFR*突变的早期清除似乎是结果改善的预后因素。在第3周（13.5与9.5个月；HR，0.57；p< 0.0001）和第6周（13.5与8.2个月；HR，0.51；p<0.0001），显示*EGFR*突变清除的患者相比于未显示*EGFR*突变清除的患者的PFS显著延长。在经历*EGFR*突变清除的患者组中，接受奥希替尼的患者在第3周（19.8与10.8个月；HR，0.41；p< 0.0001）和第6周（19.8与10.2个月；HR，0.40；p < 0.0001；**表2**）均显示显著更长的PFS。同样，在第3周

参考文献

1 Nakagawa K et al., RELAY: A multicenter, double-blind, randomized phase 3 study of erlotinib in combination with ramucirumab or placebo in previously untreated patients with epidermal growth factor receptor mutation-positive metastatic non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 9000)
2 Noronha V et al., Phase III randomized trial comparing gefitinib to gefitinib with pemetrexed-carboplatin chemotherapy in patients with advanced untreated EGFR mutant non-small cell lung cancer (gef vs gef+C). J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 9001)
3 Soria JC et al., Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018; 378(2): 113-125
4 Kobayashi Y, Mitsudomi T. Not all epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer are created equal: Perspectives for individualized treatment strategy. Cancer Sci 2016; 107(9): 1179-1186
5 Jänne PA et al., Antitumor activity of TAK-788 in NSCLC with *EGFR* exon 20 insertions. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 9007)
6 Li Y et al., Afatinib in the treatment of advanced NSCLC with EGFR mutation: An observational real-world study. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr e20518)
7 Busto SA et al., Real-world clinical experience of the Galician Lung Cancer Group: Afatinib in patients with EGFR positive mutation. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr e20654)
8 Busto SA et al., Galician lung cancer group: Afatinib data as first-line treatment for elderly patients. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr e20662)
9 Kuan FC et al., Real-world outcome analysis of EGFR-mutated lung adenocarcinoma with brain metastases. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr e13588)
10 Pasello G et al., Clinical features and progression pattern of T790M+ compared with T790M-EGFR mutant NSCLC. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr e20612)
11 Thress KS et al., Complete clearance of plasma EGFR mutations as a predictor of outcome on osimertinib in the AURA trial. J Clin Oncol 2017; 35 (Suppl 15): 9018
12 Shepherd FA et al., Early clearance of plasma EGFR mutations as a predictor of response to osimertinib in the AURA3 trial. J Clin Oncol 2018; 36 (Suppl 15): 9027
13 Zhou C et al., Early clearance of plasma EGFR mutations as a predictor of response to osimertinib and comparator EGFR-TKIs in the FLAURA trial. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 9020)
14 Song Y et al., Predictive and prognostic values of circulation tumor DNA clearance in osimertinib-treated advanced non-small cell lung cancer cohort. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 3036)

© Springer-Verlag

未实现清除的情况下，奥希替尼治疗的患者在PFS方面的表现显著优于第一代EGFR TKI治疗的患者（11.3与7.0个月；HR，0.50；p = 0.001）。在第6周时，分析显示有利于奥希替尼的趋势。在治疗开始前，持续存在*EGFR*突变指示较差的结果，中位PFS为11.1个月，而获得清除的患者为19.1个月。ORR在各组之间通常相似，没有任何统计学意义，范围从73 %到90 %。

总体而言，这些数据表明，可以早期鉴别使用一线奥希替尼治疗而具有较高快速进展或死亡风险的患者。目前正在对治疗过程中的其他时间点进行一系列分析。进一步分析正在研究具有可检测*EGFR*突变的患者在EGFR TKI治疗后具有高风险较早发生进展背后的机制。

……和后线奥希替尼

类似地，Song等人展示在预先治疗条件下奥希替尼治疗起始后50天内的ctDNA清除可作为预测和预后标志物[14]。研究人员在52名患者中对ctDNA随时间的变化进行了评估，这52名患者来自ASTRIS研究患有T790M阳性晚期NSCLC，且在EGFR TKI治疗后发生进展。根据分析，在奥希替尼治疗起始后50天内的首次随访时具有不可检测ctDNA的患者相比于具有可检测ctDNA的患者拥有显著更长的PFS和OS（PFS，p = 0.022；OS，p = 0.009）。

此外，发现揭示了ctDNA在疾病进展早期检测中的潜力。34 %的患者在放射学进展之前发生分子进展，平均提前时间为2.5个月。这些患者在放射学进展时更可能携带拷贝数扩增（CNA）和*TP53*突变，其中CNA的存在表明PFS和OS相比于不存在CNA的患者有所缩短。考虑到这些进一步了解，首次随访时对ctDNA清除的评估可能值得推荐。■

免疫疗法领域的试验更新和新生物标志物

派姆单抗（pembrolizumab）的长期发现：KEYNOTE-001

KEYNOTE-001是证明PD-1抑制剂派姆单抗在初治或先前治疗的晚期NSCLC患者中的活性的首项试验[1]。值得注意的是，在此项多队列IB期研究中，派姆单抗随着PD-L1肿瘤比例评分（TPS）的增加而显示更高的活性。在2012年5月至2014年7月间，共有550名晚期NSCLC患者参与了4个非随机队列和2个随机队列。其中101人是初治的，449人接受过治疗。Garon等人在2019年ASCO大会上报告了KEYNOTE-001的5年疗效和安全性结果[2]。在数据截止时，100名患者存活。最新的分析代表了在晚期NSCLC条件下迄今为止对派姆单抗治疗最长的随访。

在初治NSCLC患者中，23.2 %在5年时存活；在预先治疗的队列中，15.5 %在5年时存活。作者指出，与之相比，于2008年至2014年间在美国使用标准治疗细胞毒性化疗获得的5年OS率为5.5 %[3]。在PD-L1 TPS≥ 50 %的患者中，初治和预先治疗条件下的5年OS率分别为29.6 %和25.0 %。TPS为1 %至49 %的患者5年生存率较低（分别为15.7 %和12.6 %）。在所有组中，初治和预先治疗患者的ORR分别为41.6 %和22.9 %，DCR分别为83.2 %和58.6 %。60名接受派姆单抗治疗≥2年的患者中有46名在数据截止时存活。对于初治和预先治疗队列（分别为n = 14和n = 46），这60名患者的估计5年OS率分别为78.6 %和75.8 %。客观缓解的发生率分别为86 %和91 %，中位缓解持续时间分别为52.0个月和未达到。

更新的安全性数据与派姆单抗的已知特征一致。没有证据显示累积的免疫介导毒性或迟发的3至5级毒性。总体而言，这些数据继续证明了派姆单抗治疗对于初治和经预先治疗的晚期NSCLC患者而言在改善长期结果方面的潜力。

KEYNOTE-189：更新结果与PFS2

随机化双盲III期KEYNOTE-189试验在转移性非鳞状NSCLC中证明了一线派姆单抗与培美曲塞/铂双药的组合相比于安慰剂加培美曲塞/铂的优效性[4]。获得了有关OS、PFS和ORR的获益；与此同时，安全性特征证明是可控的。Gadgeel等人基于更长时间的随访介绍了更新的疗效结果，并首次介绍

© Springer-Verlag

表
KEYNOTE-189中与PD-L1表达无关的派姆单抗加培美曲塞/铂与单独化疗相比的优效性

终点	总计 n = 616	TPS ≥ 50 % n = 202	TPS ≥ 1-49 % n = 186	TPS < 1 % n = 190
OS, HR (95 % CI)	0.56 (0.45-0.70)	0.59 (0.39-0.88)	0.62 (0.42-0.92)	0.52 (0.36-0.74)
PFS, HR (95 % CI)	0.48 (0.40-0.58)	0.36 (0.26-0.51)	0.51 (0.36-0.73)	0.64 (0.47-0.89)
ORR, 派姆单抗/化疗与安慰剂/化疗	48.0 % 与. 19.4 %	62.1 % 与. 24.3 %	49.2 % 与. 20.7 %	32.3 % 与. 14.3 %
PFS2, HR (95 % CI)	0.49 (0.40-0.59)	0.47 (0.33-0.69)	0.59 (0.41-0.86)	0.46 (0.33-0.66)

了PFS2，PFS2定义为从随机化到在下一治疗线条件下发生客观肿瘤进展或者任何原因导致死亡的时间，以先发生者为准[5]。PFS2可用于量化交叉对OS评估的影响，并确定一条治疗线是否对下一治疗线的活性产生正面或负面影响。

在ITT人群中，410名患者接受了基于派姆单抗的组合，而206名患者使用安慰剂加化疗治疗。分别向44.6 %和59.2 %的 患者给予至少一种后续治疗。13 %与54 %的患者接受≥ 1种后续PD-1或PD-L1抑制剂。在对照组接受治疗的患者中有40.8 %进行了研究内交叉。

派姆单抗加培美曲塞和铂继续引发显著的生存获益（中位OS，22.0与10.7个月；HR，0.56）。两组的24个月OS率为45.5 %与29.9 %。同样，PFS大致翻倍（9.0与4.9个月；HR，0.48），24个月PFS率为20.5 %与1.5 %。此外，分析显示基于派姆单抗的方案在PFS2方面有显著获益（17.0与9.0个月；HR，0.49）。实验组中的ORR也较高（48.0 %与19.4 %）。尽管较高比率的患者接受后续治疗并进行研究内交叉，所有这些终点中都观察到添加派姆单抗的获益，并且与PD-L1表达无关（**表**）。在延长的随访后，基于派姆单抗的方案的安全性和耐受性仍然可控。根据作者的结论，这些数据证实，派姆单抗应作为一线治疗的一部分给予，以最大限度地改善表达PD-L1和不表达PD-L1的转移性非鳞状NSCLC患者的结果。

绝对PD-L1水平的重要性

仍然缺少用于选择最佳患者从而进行免疫检查点抑制剂治疗的预测性生物标志物，而PD-L1表达仍然作为主要的临床适用测试。作为多中心回顾性研究的一部分，Aguilar等人分析了具有IV期NSCLC且PD-L1 TPS ≥ 50 %的患者，以回答这一范围内的某些亚组是否更有可能获益于PD-1抑制剂治疗的问题[6]。整个队列包括172名接受一线派姆单抗的患者。在PD-L1 TPS为50 %至74 %（n = 68）与75 %至100 %（n = 104）的患者以及50 %至89 %（n = 99）与90 %至100 %（n = 73）的患者中，将临床病理特征和临床结果进行比较。

事实上，研究发现表明，较高的≥ 75 %和≥ 90 %的PD-L1 TPS水平与改善的临床结果相关。在针对从未吸烟者、鳞状组织学和突变状态进行调整后，这些患者显示比具有较低PD-L1表达水平的对应者得到更大的生存获益（HR分别为0.63和0.50）。比较还显示PD-L1 75 %至100 %与50 %至74 %相比（HR，0.61）和90 %至100 %与50 %至89 %相比（HR，0.52）均产生显著的PFS延长。类似地，ORR有利于具有较高PD-L1表达的人群。缓解者的PD-L1 TPS高于非缓解者。达到部分或完全缓解患者的平均TPS为82.1 %；在那些显示疾病稳定和疾病进展的患者中，这一比例为73.7 %（p = 0.001）。研究人员指出，当在一线派姆单抗单药治疗与派姆单抗加铂双药化疗之间进行决定时，应考虑这些结果。此外，在设计和解读针对PD-L1 TPS≥50 %的NSCLC的临床试验中，这些结果值得关注。

其他标志物：*STK11*和*KEAP1*

已经发现*STK11/LKB1*基因组改变是“冷”肿瘤免疫微环境的中介物，并且是非鳞状NSCLC中PD-1抑制的原发性耐药的主要驱动因子[7]。*STK11*是该疾病中最常见的失活肿瘤抑制基因之一。其编码在细胞生长和代谢的调节中起作用的蛋白质LBK1。此外，*KEAP1*基因在遗传上和功能上与*STK11*连锁，这两个基因往往共同突变[8,9]。

由Skoulidis等人进行的回顾性国际化研究解决了这些标志物作为派姆单抗加培美曲塞和铂在转移性非鳞状NSCLC的一线条件下获得的临床结果的分子决定因素的影响[10]。*STK11*和*KEAP1*基因组改变显示与化学免疫疗法的不良结果显著相关。这适用于每种改变，但特别适用于共同突变的情况。双野生型人群的中位PFS为8.4个月，而双突变群体的中位PFS仅为2.7个月（p < 0.0001）；对于中位OS，中位PFS为20.4与6.6个月（p = 0.005）。同样，当随着突变的数量增加进行观察时，ORR显示逐渐恶化（**图1**）。在患有原发性难治性疾病的患者组中，多达76.5 %的患者具有*STK11*和/或*KEAP1*畸变。此外，这些突变的存在与在培美曲塞加铂之外添加派姆单抗缺乏明显的PFS或OS获益相关。*STK11*和*KEAP1*畸变对使用化学免疫疗法所带来临床结果的负面影响在高肿瘤突变

© Springer-Verlag

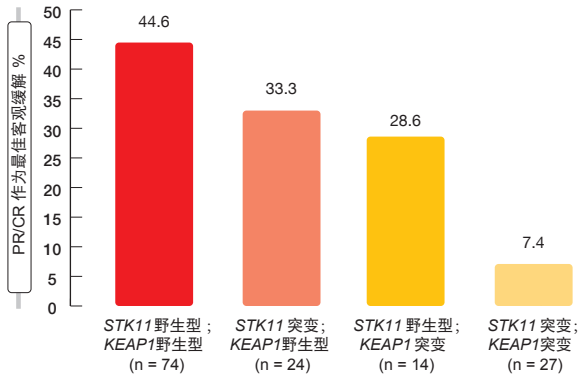


图1：在*STK11*和*KEAP1*定义的亚组中用派姆单抗加化疗获得的客观缓解率

负荷和PD-L1阳性肿瘤的患者中最为突出。同时，在具有*STK11*突变和/或*KEAP1*突变肿瘤的患者中，肿瘤突变负荷和PD-L1表达不影响结果。

基于这些发现，作者提出将*STK11*和*KEAP1*突变整合到复合基因组标志物中，预测化学免疫疗法的不良临床结果。这将捕获由大约25 %的NSCLC患者构成的亚组，他们亟待新型策略用于建立有效的抗肿瘤免疫力。

NLR、PLR和 LDH

Russo等人证明，中性粒细胞与淋巴细胞比（NLR）、血小板与淋巴细胞比（PLR）和乳酸脱氢酶（LDH）等容易确定的参数可能有助于免疫疗法的患者选择[11]。研究人员评估了这些炎症标志物随时间的动态变化以及用纳武单抗或派姆单抗治疗的71名连续性NSCLC患者的结果。NLR ≥ 5，PLR≥200，LDH水平≥正常上限（UNL）被认为偏高。

事实上，NLR ≥ 5与较低的PFS和OS相关，从基线到第12周的预测值增加。基线和第12周时PLR ≥ 200与较短的OS显著相关，但与PFS无关。对于基线时LDH水平≥ UNL，分析显示与较短的PFS和OS相关；第12周时LDH水平与基线值相比降低预示着OS改善。研究人员总结认为，NLR、PLR和LDH的基线水平以及第12周时LDH水平的动态变化对接受单药免疫检查点抑制剂治疗的患者的结果具有显著的预测作用。

自身免疫病是否妨碍治疗?

具有自身免疫病史的患者通常被排除在测试免疫治疗方法的临床试验之外。然而，轶事和早期证据表明，即使在这些患者中，免疫检查点抑制剂也被用于晚期NSCLC的常规治疗[12]。基于这些观察，进行了回顾性观察性队列研究，以描述在美国的49项主要基于社区的肿瘤学实践中，具有和不具有先前自身免疫病史的、已接受过至少一剂经批准免疫检查点抑制剂的晚期NSCLC患者的现实特征和结果，包括AE[13]。在免疫疗法起始前一年内接受过包括III期疾病的手术和放化疗在内的局部治疗是一项排除标准。分析中包括2,402名患者的记录。其中22 %（n = 531）有自身免疫病史。与没有自身免疫病史的队列相比，除了女性比例较高之外，两者表现出相似的患者和疾病特征（54.6 %与43.5 %）。

研究人员指出，与没有自身免疫病史的患者相比，有自身免疫病史的患者具有相似的疗效。对于OS、现实PFS、至治疗中止的时间和至下一次治疗的时间，Kaplan-Meier曲线是可叠加的，并且统计数据未产生任何显著差异。就耐受性而言，具有自身免疫病史的患者表现出免疫相关AE的发生率增加。对于内分泌、胃肠、血液和淋巴疾病以及一般性疾病尤其如此（**图2**）。需要进一步研究以深入了解自身免疫病对免疫相关AE的发生率和患者结果的影响。

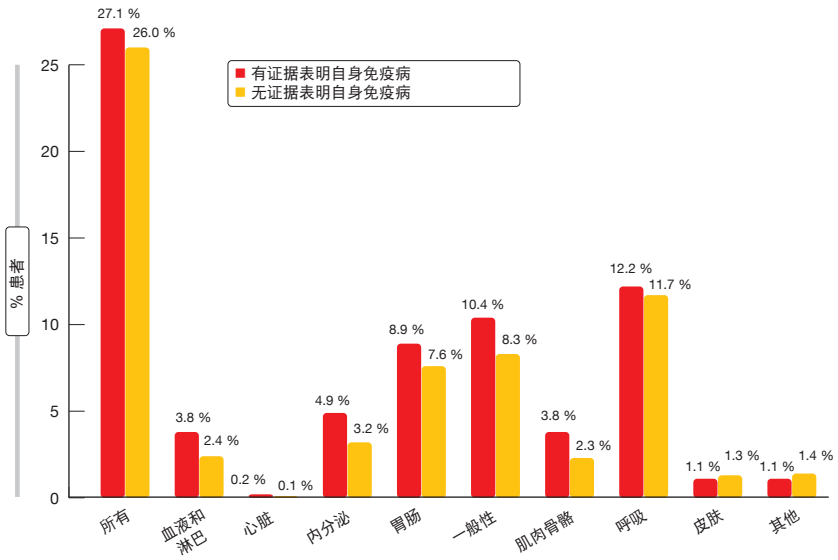


图2：有无自身免疫病史的免疫检查点抑制剂治疗的患者中免疫相关AE的发生率

© Springer-Verlag

参考文献

1 Garon EB et al., Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2015; 372(21): 2018-2028
2 Garon EB et al., 5-year long-term overall survival for patients with advanced NSCLC treated with pembrolizumab: results from KEYNOTE-001. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr LBA9015)
3 Leighl NB et al., Pembrolizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-001): 3-year results from an open-label, phase 1 study. Lancet Respir Med 2019; 7(4): 347-357
4 Gandhi L et al., Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018; 378(22): 2078-2092
5 Gadgeel S et al., KEYNOTE-189: updated overall survival and progression after the next line of therapy with pembrolizumab plus chemotherapy with pemetrexed and platinum vs placebo plus chemotherapy for metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 9013)
6 Aguilar EJ et al., Comparison of outcomes with PD-L1 tumor proportion score (TPS) of 50-74% vs 75-100% in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with first-line PD-1 inhibitors. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9037)
7 Skoulidis F et al., *STK11/LKB1* mutations and PD-1 inhibitor resistance in KRAS-mutant lung adenocarcinoma. Cancer Discov 2018; 8(7): 822-835
8 Skoulidis F et al., Co-occurring genomic alterations define major subsets of KRAS-mutant lung adenocarcinoma with distinct biology, immune profiles, and therapeutic vulnerabilities. Cancer Discov 2015; 5(8): 860-877
9 Galan-Cobo A et al., *LKB1* and *KEAP1/NRF2* pathways cooperatively promote metabolic reprogramming with enhanced glutamine dependence in KRAS-mutant lung adenocarcinoma. Cancer Res 2019 Apr 30. pii: canres.3527.2018. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-3527. [Epub ahead of print]
10 Skoulidis F et al., Association of STK11/LKB1 genomic alterations with lack of benefit from the addition of pembrolizumab to platinum doublet chemotherapy in non-squamous non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 102)
11 Russo A et al., Dynamic changes of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), and lactate dehydrogenase (LDH) during treatment with immune checkpoint inhibitors (ICIs) in non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 2596)
12 Darvin P et al., Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers. Exp Mol Med 2018; 50(12): 165
13 Khozin S et al., Real-world outcomes of patients with advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC) and autoimmune disease receiving immune checkpoint inhibitors. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 110)

专访：Rafał Dziadziuszko，MD，PhD，波兰格但斯克，格但斯克医学院肿瘤及放射学系

*ALK*阳性疾病基于血液的检测

在现今的肺癌诊断和治疗环境中，我们可以对循环游离DNA（cfDNA）作为生物标志物有何期许？

基于血液的诊断可用于肺癌诊断领域，也可用于评价预测性分子改变。如今，根据肺癌患者DNA中的单个畸变将患者划分为许多小型的亚组。借助现代技术，我们不仅可以诊断组织中的这些改变，还可以诊断患者血液中的这些改变。非常有趣的是可以看到，基于血液的检测的诊断准确性正在提高，可高达80％甚至90％。这些测试可用于初始诊断和靶向药物的选择，包括免疫疗法，并且还可能用于治疗监测。虽然循环游离DNA（cfDNA）测试允许对血浆中DNA的存在进行一般性评估，但循环肿瘤DNA（ctDNA）测试侧重于特定的改变，这些改变可能确立等位基因频率并对其进行定量。在ASCO大会上，许多报告集中于将靶向疗法或免疫疗法治疗的患者中的cfDNA和ctDNA同样用于诊断目的，包括筛查肺癌的存在，这种应用正在成为现实。

© author's own

Rafał Dziadziuszko，MD，PhD，波兰格但斯克，格但斯克医学院肿瘤及放射学系

您认为cfDNA在*ALK*阳性肿瘤中具有何种临床意义？

*ALK*阳性*NSCLC*占肺腺癌的5 ％。这是临床上尤为重要的一组患者子集，因为这些患者可以用ALK抑制剂治疗并享有前所未有的长达数年或更长时间的生存期。*ALK*重排不仅可以在组织中得以诊断，还可以在血浆中进行诊断，诊断准确度同样约为80 ％。此外，可以检测*ALK*易位变体并量化血液中循环*ALK*的量。这已被证明与缓解相关。在治疗过程中*ALK*等位基因频率的降低通常说明治疗将会是有效的。关于其他标志物，可以基于血液检测诊断和监测研究ALK抑制剂的临床试验中的治疗功效。

© Springer-Verlag

您在本年度ASCO大会上介绍了哪些分析结果？

今年，我有幸代表为*ALK*阳性NSCLC患者的招募做出了贡献的ALEX研究人员[1]。患者随机接受曾是标准治疗的克唑替尼（crizotinib）或新型ALK抑制剂艾乐替尼（alectinib）作为一线治疗。评估了PFS、OS和其他终点。我们介绍的分析研究了循环无肿瘤DNA作为肿瘤负荷的代表，并将其与患者预后相关联。显示cfDNA与肿瘤负荷相关；具有大量转移或巨大肿瘤的患者在使用克唑替尼和艾乐替尼的情况下都具有较高的cfDNA水平和较差的预后，但艾乐替尼治疗的患者表现更好，与其cfDNA水平无关。因此，cfDNA可能解释了为什么PFS和OS在患者之间存在差异。此外，应当注意cfDNA测试是一种相当简单的测量。在300名ALEX患者中，超过270名个体的数据可用于统计分析。

目前，这些结果仅具有预后意义。使用简单测试定量的潜在肿瘤负荷可以提供哪个患者的ALK靶向治疗将获得较好结果以及哪个患者更有可能失败的信息。

然而，在未来，我们还希望评价cfDNA随时间的变化并研究与放射复发的关联。此外，cfDNA测试可用作预测性测定，以鉴别从一开始就不响应于ALK抑制剂治疗的患者。这仍有待探索。 ■

参考文献

1 Dziadziuszko R et al., Circulating free DNA as a prognostic biomarker in patients with advanced ALK+ NSCLC treated with alectinib from the global phase III ALEX trial. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 9053)

罕见突变：使治疗更进一步

GEOMETRY mono-1：MET失调NSCLC中的capmatinib

据报道，3 %至4 %的NSCLC患者具有*MET*外显子14跳跃突变（*MET*ex14）[1-3]。这些突变意味着不良的预后，以及对包括免疫疗法在内的标准治疗的应答较差[4-8]。此外，具有*MET*异常的患者通常年龄较大，这意味着需要耐受性更好的策略。Capmatinib已被开发作为高选择性的有效MET抑制剂，针对携带*MET*活化的临床前癌症模型具有体外和体内活性[9]。

多队列多中心II期GEOMETRY mono-1试验在IIIB/IV期NSCLC且具有*MET*ex14的患者中研究了每天两次400 mg capmatinib的作用。在2018年ESMO大会上介绍的初步疗效数据显示，无论治疗线和CNS活动如何，均具有深度缓解[10]。在2019年ASCO大会上，Wolf等人报告了队列4和队列5b的主要疗效分析和其他分析[11]。队列4评价了二线和三线中的capmatinib（n = 69），而队列5b包括初治患者（n = 28）。在预先治疗的队列中，74 %接受过一种治疗；其中88.4 %接受过铂类化疗。两个队列中的大多数患者显示并发的*MET*扩增。分别对两个队列进行分析，并且两个队列具有独立的前瞻性设计的统计假设。根据盲独立审查委员会（BIRC）的ORR构成主要终点。

颅外和颅内作用

在队列4中，根据BIRC的ORR达到40.6 %，而作为关键次要终点的DCR为78.3 %（**表1**）。对于队列5b，ORR和DCR分别为67.9 %和96.4 %。两个队列都发生了快速、深度和持久的缓解。队列4和队列5b的中位缓解持续时间分别为9.72和11.14个月。12个月时，分别有25.8 %和49.7 %的患者保持无进展；中位PFS分别为5.42和9.69个月。所有这些结果在BIRC和研究人员评估之间是一致的。神经放射学家审查确认了capmatinib治疗对脑转移的活性。13名在基线时有CNS病灶的可评估患者中有7名实现了颅内缓解，其中4名患者甚至经历了所有转移的完全消退。12名患者获得了颅内疾病控制。颅内缓解的发生被证明与在CNS外观察到的缓解同等迅速。

此外，研究人员发现深度和持久缓解的发生不依赖于导致*MET*ex14的*MET*突变类型或*MET*扩增的同时出现。新一代测序和逆转录酶聚合酶链反应均表现出对肿瘤组织中*MET*ex14检测的高灵敏度，一致率为99 %。与其他分子驱动相同，这些患者的肿瘤突变负荷与野生型NSCLC患者相比较低（中值，肿瘤组织中< 6个突变/MB），且在各个治疗线之间相似。

安全性分析数据集代表迄今为止*MET*失调的NSCLC患者的最大数据集（n = 334）。Capmatinib显示出高耐受性，3/4级事件很少。外周性水肿、

 © Springer-Verlag

恶心和肌酸酐水平升高是最常报告的AE。治疗相关AE导致的剂量调整和治疗中止分别在21.9 %和11.1 %的情况下是有必要的。作者在结论中指出，初治队列中有利的ORR突出了早期分子检测的重要性。在罕见但具有挑战性的晚期NSCLC且*MET*失调患者人群中，capmatinib似乎是新的治疗选择。

Tepotinib：VISION研究

另一种高选择性的有效MET抑制剂是tepotinib，其正在单组II期VISION试验中在具有所有组织学和根据组织或液体活检具有*MET*异常的IIIB/IV期NSCLC患者中进行评价。在队列A中，具有*MET*ex14跳跃突变的患者接受500 mg/d tepotinib直至进展。Tepotinib用于一线、二线和三线条件。Paik报告了中期发现，包括队列A的通过独立审查评估的ORR（即主要终点）以及选择性次要结果[12]。在分析时已有87名患者接受了治疗。

根据液体活检和组织活检，通过独立审查得到的tepotinib引起的ORR分别为50.0 %和45.1 %。缓解分别持续12.4和15.7个月。疾病控制分别达到66.7 %和72.5 %。治疗活性在治疗线之间一致。肿瘤收缩也是如此；根据独立审查和研究人员读数，92 %的患者在一线和二线条件下经历肿瘤收缩。在三线及以后，在≥ 75 %的病例中发现肿瘤收缩的证据。缓解在早期发生，并且在治疗线之间是持久的。在所有分析子集中，中位缓解持续时间超过一年，总体为14.3个月。在基线时显示脑转移的患者从治疗获得同等获益。根据液体活检和组织活检，总队列的中位PFS分别为9.5和10.8个月。

试验证明有利的安全性特征，其中外周性水肿、恶心和腹泻报告为最常见的AE。未发生4级或5级的治疗相关AE。研究人员得出结论认为，tepotinib在*MET*ex14突变患者中显示出有前景且持久的临床活性。VISION研究正在进行中；队列B中包括没有*MET*ex14跳跃突变的*MET*扩增患者，该队列的结果将在未来呈现。

表1
在携带METex14突变的晚期NSCLC中使用cabmatinib达到的缓解率

	盲独立审查	研究人员评估
	队列4（二线/三线） n = 69	
完全缓解, n (%)	0	1 (1.4)
部分缓解, n (%)	28 (40.6)	28 (40.6)
疾病稳定, n (%)	25 (36.2)	22 (31.9)
非CR/非PD, n (%))	1 (1.4)	2 (2.9)
疾病进展, n (%)	6 (8.7)	7 (10.1)
无法评价, n (%)	9 (13.0)	9 (13.0)
总体缓解率, % (95 % CI)	40.6 (28.9, 53.1)	42.0 (30.2, 54.5)
疾病控制率 % (95 % CI)	78.3 (66.7, 87.3)	76.8 (65.1, 86.1)
	队列5b（一线） n = 28	
完全缓解, n (%)	1 (3.6)	0
部分缓解, n (%)	18 (64.3)	17 (60.7)
疾病稳定, n (%)	8 (28.6)	10 (35.7)
疾病进展, n (%)	1 (3.6)	1 (3.6)
总体缓解率, % (95 % CI)	67.9 (47.6, 84.1)	60.7 (40.6, 78.5)
疾病控制率 % (95 % CI)	96.4 (81.7, 99.9)	96.4 (81.7, 99.9)

用于RET阳性疾病的BLU-667

在大约1 %至2 %的NSCLC病例中发现*RET*异常[13, 14]。这些患者的医疗需求尚未得到满足，因为在他们中未观察到来自化疗、免疫疗法或多激酶抑制剂治疗等现有策略的显著获益[15-17]。迄今为止尚无批准的选择性RET抑制剂。

有效且选择性地抑制*RET*异常和*RET*耐药性突变的研究药物BLU-667[18,19]可能将会填补这一空白。Gainor等人介绍了I期ARROW研究的发现[20]。该试验的剂量递增部分将400mg/d确定为理想剂量。第2部分目前正在招募患者进入具有各种*RET*改变的晚期实体瘤的7个扩展队列中。允许无症状的脑转移。这些队列中有两个包含NSCLC患者，其中一个队列是铂初治的，另一个接受铂预先治疗。后者接受过中值为2的先前治疗线。整个NSCLC人群中有40 %显示CNS病灶。已知的*RET*融合伴侣主要是*KIF5B*（66 %）和*CCDC6*（13 %）。ORR和安全性构成ARROW研究的主要目标。

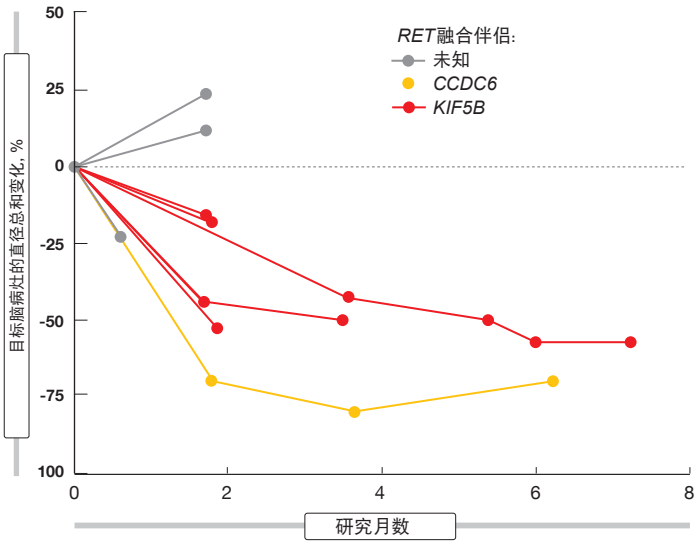
临床获益和RET清除

根据对48名NSCLC患者进行的初步疗效分析（其中有35名经预先治疗），BLU-667表现出广泛且持久的抗肿瘤活性，总队列和预先治疗组的ORR分别为58 %和60 %。这两个人群的DCR分别为96 %和100 %。大多数缓解在首次随访成像评估时已经出现。在数据截止时，82 %的缓解患者仍在接受治疗，并且尚未达到中位缓解持续时间。包括剂量递增阶段在内，患者已进行治疗长达24个月。不论先前的免疫检查

© Springer-Verlag

点抑制剂治疗、*RET*融合基因型和CNS受损情况如何，BLU-667均保持活性。在基线时具有可测量的未治疗脑转移的九名患者中有七名实现了这些病灶的收缩（**图**）。以400mg/d的起始剂量治疗的患者中没有人由于新出现CNS受损而经历进展。在基线处具有可检测的*RET*融合ctDNA的20名患者中有18名在第一治疗周期内显示完全清除。

安全性分析包括120名患者，其中91名患者接受过铂预先治疗。BLU-667耐受性良好，毒性通常是低等级、可逆的并且与药物的选择性特征一致。最常见的AE包括便秘、中性粒细胞减少症、转氨酶升高、疲劳和高血压。在≥ 3级AE中，中性粒细胞减少症和高血压各占13 %。共有7 %的患者因治疗相关毒性而中止BLU-667。作者指出，这些数据支持ARROW试验在初治NSCLC患者中扩展。



图：接受BLU-667的RET阳性肺癌患者中脑转移的收缩

有说服力的拉罗替尼（larotrectinib）活性

已经在广泛的恶性肿瘤中鉴别了涉及NTRK基因的重排，在所有实体瘤中的估计频率为1 %[21]。首创的高选择性TRK抑制剂拉罗替尼在109名患者的综合扩展数据集中证明了强有力的疗效，无论肿瘤类型或年龄如何[22]。Hong等人在三项临床试验（成人I期，NCT02122913；SCOUT，NCT02637687；NAVIGATE，NCT02576431）中进行治疗的83名局部晚期或转移性实体肿瘤成年患者中评估了每日两次100mg拉罗替尼的疗效和安全性[23]。这些研究纳入了共12种肿瘤类型的患者；其中13 %被诊断患有肺癌。

拉罗替尼显示在整个人群中诱导强烈和持久的缓解。根据独立审查委员会的ORR为68 %。观察到的CR、PR和SD分别为17 %、51 %和15 %。无论肿瘤类型如何，均发生缓解。在17.5个月的中位随访时，对于具有确认缓解的患者，尚未达到中位缓解持续时间。据估计，79 %缓解者的缓解超过12个月。中位PFS为25.8个月，且尚未达到中位OS。

拉罗替尼耐受性良好，大多数AE被分级为1级或2级。最常见的AE包括疲劳（40 %）、头晕（36 %）和恶心（29 %）。总体而言，这些数据提供有力证据，支持在晚期实体瘤成年患者中进行*TRK*融合测试，而不考虑原发性肿瘤部位。

*NRG1*阳性肺癌的特征

在大约1.7 %的肺腺癌患者中发现*NRG1*融合[24]。这些融合激活HER3/HER2信号传导，支持HER3和/或HER2抑制剂的治疗性使用。然而，缺乏对该疾病的临床病理学和分子特征的表征，以及全身治疗在*NRG1*阳性NSCLC患者的较大队列中的功效相关证据。因此，Duruisseaux等人推出了注册中心，来自8个国家17个机构的全球性多中心胸肿瘤学家网络进行了参与[25]。这些工作共确定了117名确诊为*NRG1*融合阳性NSCLC的患者。回顾性地收集临床病理/分子特征和临床结果。该队列包含较高比例的女性（54.7 %）和从未吸烟者（43.6 %）。吸烟者的中位数报告为40包/年。肿瘤主要显示腺癌组织学（94.9 %），并且主要为粘液性亚型（71%）。在遗传特征方面，*NRG1*融合在58.9%的病例中具有上游伴侣基因；其中，*CD74*和*SCLA3A2*是最常见的。*NRG1*融合主要使用基于RNA的测定来鉴别。在患有转移性疾病的患者中，肺是最常见的播散器官部位。IV期*NRG1*阳性NSCLC显示极佳的预后，中位OS为4.83年。对于I期和III期，尚未达到中位OS，对于II期，中位OS为4.4年。

可获得关于23名患者全身治疗功效的数据。在18个病例中给予铂类化疗（**表2**）。其中，两名患者获得PR（11 %），并且九名个体发生SD（50 %）。在用阿法替尼作为单药或组合进行治疗的患者中（n = 13，12名可获得疗效数据），一名达到CR（8 %），而三名达到PR（25 %），两名达到SD（17 %）。两名患者经历的缓解持续超过一年。使用阿法替尼的中位PFS为2.0个月，而中位OS尚未达到。然而，在使用和不使用阿法替尼治疗的患者中，来自转移阶段诊断的OS没有

© Springer-Verlag

表2
在转移性条件下给予23名NRG1融合阳性NSCLC患者全身治疗

治疗类型	n (%)
化疗	18 (60)
铂类	18 (60)
基于培美曲塞	14 (47)
抗PD-1/抗PD-L1	
单药疗法	6 (20)
与化疗组合	5 (17)
抗HER2/HER3	16 (53)
阿法替尼	13 (43)
RO5479599	2 (7)
GSK2849330	1 (3)
MCLA-128	1 (3)

差异。对于单药抗PD-1/L1治疗，未观察到缓解；化学免疫疗法也是如此。

作者得出结论认为，阿法替尼治疗可能不会改变转移性疾病的自然史，尽管在少数患者中使用这种治疗会发生持久的缓解。需要新型靶向治疗方法。基于RNA的测定可能是鉴别*NRG1*融合的测试方法选择。■

参考文献

1 Ma PC, MET receptor juxtamembrane exon 14 alternative spliced variant: novel cancer genomic predictive biomarker. Cancer Discov 2015; 5(8): 802-805
2 Reungwetwattana T et al., The race to target MET exon 14 skipping alterations in non-small cell lung cancer: The Why, the How, the Who, the Unknown, and the Inevitable. Lung Cancer 2017; 103: 27-37
3 Tong JH et al., MET amplification and exon 14 splice site mutation define unique molecular subgroups of non-small cell lung carcinoma with poor prognosis. Clin Cancer Res 2016; 22(12): 3048-3056
4 Dimou A et al., MET gene copy number predicts worse overall survival in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC); a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2014; 9(9): e107677
5 Guo B et al., Prognostic value of MET gene copy number and protein expression in patients with surgically resected non-small cell lung cancer: a meta-analysis of published literatures. PLoS One 2014; 9(6): e99399
6 Sabari JK et al., PD-L1 expression, tumor mutational burden, and response to immunotherapy in patients with MET exon 14 altered lung cancers. Ann Oncol 2018; 29(10): 2085-2091
7 Baba K et al., Efficacy of pembrolizumab for patients with both high PD-L1 expression and a MET exon 14 skipping mutation: A case report. Thorac Cancer 2019; 10(2): 369-372
8 Reis H et al., MET expression in advanced non-small-cell lung cancer: Effect on clinical outcomes of chemotherapy, targeted therapy, and immunotherapy. Clin Lung Cancer 2018; 19(4): e441-e163
9 Baltschukat S et al., Capmatinib (INC280) is active against models of non-small cell lung cancer and other cancer types with defined mechanisms of MET activation. Clin Cancer Res 2019; 25(10): 3164-3175
10 Wolf J et al., Results of the GEOMETRY mono-1 phase II for evaluation of the MET inhibitor capmatinib (INC280) in patients with *METΔex*14 mutated advanced non-small cell lung cancer. ESMO 2018, abstract LBA52
11 Wolf J et al., Capmatinib (INC280) in *METΔex*14-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): efficacy data from the phase II GEOMETRY mono-1 study. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 9004)
12 Paik PK et al., Phase II study of tepotinib in NSCLC patients with *METex*14 mutations. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 9005)
13 Lipson D et al., Identification of new ALK and RET gene fusions from colorectal and lung cancer biopsies. Nat Med 2012; 18(3): 382-384
14 Takeuchi K et al., RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. Nat Med 2012; 18(3): 378-381
15 Mazieres J et al., Efficacy of immune-checkpoint inhibitors (ICI) in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients harboring activating molecular alterations (ImmunoTarget). J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9010)
16 Drilon A, Targeted therapy outcomes in RET-rearranged lung cancers: drug or driver? Lancet Respir Med 2017; 5(1): 5-6
17 Yoh K et al., Vandetanib in patients with previously treated RET-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (LURET): an open-label, multicentre phase 2 trial. Lancet Respir Med 2017; 5(1): 42-50
18 Subbiah V et al., Precision targeted therapy with BLU-667 for *RET*-driven cancers. Cancer Discov 2018; 8(7): 836-884
19 Blueprint internal data
20 Gainor JF et al., Clinical activity and tolerability of BLU-667, a highly potent and selective RET inhibitor, in patients with advanced RET-fusion+ non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 9008)
21 Cocco E et al., NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. Nat Rev Clin Oncol 2018; 15(12): 731-747
22 Lassen UN et al., Larotrectinib efficacy and safety in TRK fusion cancer: an expanded clinical dataset showing consistency in an age and tumor agnostic approach. Ann Oncol 2018; 29 (suppl_8): viii133-viii148
23 Hong DS et al., Larotrectinib efficacy and safety in adult TRK fusion cancer patients. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 3122)
24 Fernandez-Cuesta L et al., CD74-NRG1 fusions in lung adenocarcinoma. Cancer Discov 2014; 4(4): 415-422
25 Duruisseaux M et al., *NRG1* fusion-positive lung cancers: clinicopathologic profile and treatment outcomes from a global multicenter registry. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 9081)

© Springer-Verlag

小细胞肿瘤：二线条件下的改善

Lurbinectedin单药疗法

对于复发性小细胞肺癌（SCLC）患者，仅可获得有限的治疗选择。拓扑替康（topotecan）是唯一经FDA批准的，用于在二线条件下对铂敏感性疾病的治疗。然而，其仅引起中等的临床获益，但同时导致显著的血液学毒性。

一种新型方法可能源起于下调致癌转录因子的抑制。已发现SCLC是转录成瘾肿瘤[1]。Rudin等人描述了由四种关键转录调节因子的差异表达定义的四种分子SCLC亚型[2]。Lurbinectedin是一种致癌转录的选择性抑制剂，通过与DNA结合起作用[3]。其不仅靶向肿瘤细胞、诱导细胞凋亡，还通过抑制肿瘤相关巨噬细胞中的活跃转录来下调IL-6、IL-8、CCL2和VEGF[4]。

单组II期篮子试验在9种不同肿瘤类型中研究了lurbinectedin单药治疗。Paz-Ares等人介绍了在一条化疗线后接受每3周3.2mg/m² lurbinectedin的SCLC患者中的发现[5]。允许先前接受过免疫疗法，而不允许CNS受损。在2015年10月至2018年10月期间，共有105名患者进入试验，并接受中值为4个周期的治疗。其中，60名被定义为铂敏感性（即，无化疗间隔≥90天），45名被定义为铂耐药性（无化疗间隔<90天）。

表
铂耐药性和铂敏感性SCLC患者中lurbinectedin的活性

	铂耐药性（CTFI < 90天）	铂敏感性（CTFI ≥ 90天）
ORR, % (95 % CI)	22.2 (11.2-37.1)	45.0 (32.1-58.4)
最佳缓解（确认的）	n (%)	n (%)
PR	10 (22.2)	27 (45.0)
SD	13 (28.9)	22 (36.7)
PD	18 (40.0)	10 (16.7)
无法评价	4 (8.9)	1 (1.7)
疾病控制率, % (95 % CI)	51.1 (35.8-66.3)	81.7 (69.6-90.5)

CTFI，无化疗间隔

耐药性疾病中令人鼓舞的发现

Lurbinectedin的抗肿瘤活性是可观的，其中ORR为35.2 %，DCR为68.6 %。中位缓解持续时间为5.3个月。与铂敏感性组相比，具有耐药性疾病的队列显示较低的ORR（**表**）。但是，这些比率仍然值得关注，在缺乏经批准选择的条件下很重要。铂耐药性疾病患者经历的缓解率为22.2 %，疾病控制率为51.1 %。先前免疫疗法失败的5名耐药性SCLC患者中有3名，而3名敏感性肿瘤患者中有2名使用lurbinectedin治疗达到了确认的缓解。耐药性和敏感性队列的缓解持续时间分别为4.7和6.2个月。总人群中有65 %发生肿瘤大小减少。

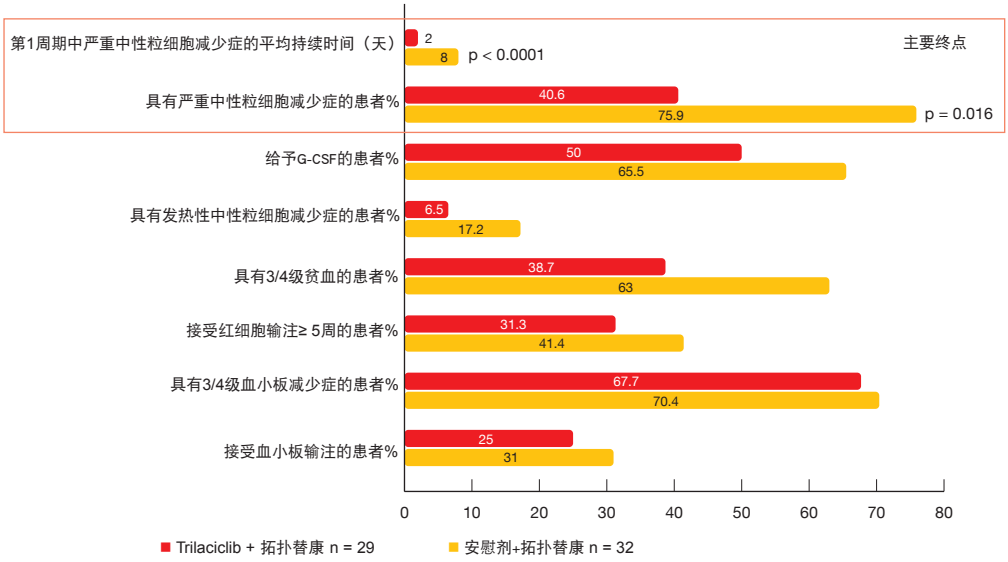
中位PFS为3.9个月（耐药性和敏感性患者分别为2.6个月和4.6个月），6个月PFS率为33.6 %（分别为18.8 %和44.6 %）。对于OS，整个队列的中值为9.3个月（分别为5.0和11.9个月），12个月的存活率为34.2 %（分别为15.9 %和48.3 %）。Lurbinectedin显示出良好且可控的安全性特征。在非血液学AE中，最常报告的AE包括疲劳、恶心、食欲减退和呕吐。中性粒细胞减少症是最常发生的血液学毒性。分析显示，严重AE（10.5 %）和导致治疗中止的AE（1.9 %）的比率较低。正如作者所述，基于这些观察结果，lurbinectedin突显为SCLC患者在二线治疗中的潜在新治疗选择。

卡非佐米（carfilzomib）加伊立替康（irinotecan）

通过铂敏感性分层的单组II期试验在一种先前的铂类方案后进展的广泛期疾病SCLC患者中评估了伊立替康（在28天周期的第1、8和15天接受125mg/m²）和蛋白酶体抑制剂卡非佐米的组合[6]。在第一个周期中，卡非佐米在第1天和第2天以20mg/m²的剂量给药，随后在所有后续日期（28天周期的第1、2、8、9、15和16天）给予36mg/m²。联合方法的基本原理是这些药物预期的协同作用，因为蛋白酶体功能的失活允许细胞凋亡的增加和对Topo-I降解的干扰。共有62名患者参加；其中25名是铂难治性的（PR层），而37名是铂敏感性的（PS层）。6个月时的OS被定义为主要终点。

伊立替康加卡非佐米证明了在复发性SCLC中的功效，PR和PS层的6个月OS率分别为54 %和59 %。中位OS分别为6.8和6.9个月。中位PFS分别为3.3和3.6个月。疾病控制率为56.0 %和67.6 %，与其他二线药物的观察结果相当，但CR和PR相对较低（在总人群中分别为

© Springer-Verlag



图：在二线或三线条件下在拓扑替康之前使用trilaciclib达到的骨髓保护获益

1.6 %和16.1 %）。外周血单个核细胞中的胰凝乳蛋白酶样活性（CLA）是卡非佐米对蛋白酶体活性影响的量度，其评估揭示了铂敏感性和铂难治性患者中类似的CLA下降。这表明蛋白酶体抑制不能解释难治性组中出乎意料的成功。

该组合的安全性特征类似于复发性SCLC中单药拓扑替康、氨柔比星（amrubicin）和伊立替康的安全性特征。47 %的患者经历至少一种3级AE。8名患者（12.9 %）发生4级毒性，3名（4.8 %）死亡，2名有可能死亡（即，心肌梗死、肺部感染），1名很可能死亡（即，败血症）。根据科学家的结论，伊立替康加卡非佐米是复发性SCLC的可行选择，可以在免疫疗法进展后或在无法接受检查点抑制剂的患者中加以考虑。然而，由于毒性，对于表现状态> 2的体弱个体不建议采用该方案。该组合应在验证性III期试验中进行进一步探索。

Trilaciclib的骨髓保护作用

尽管有急救药物可用，但使用拓扑替康治疗的SCLC患者中仍然存在显著的未满足的医疗需求，因为该药物在相当大比例的病例中引起严重的骨髓抑制。使用全剂量拓扑替康治疗的患者中有一半以上发生中性粒细胞减少症，其中发热性中性粒细胞减少症的比率约为3 %[7]。G-CSF急救通常必不可少，但副作用是往往引起骨痛[8]。分别在31 %和54 %的患者中观察到贫血和血小板减少，迫使许多患者使用红细胞生成刺激药物或输血[7]。同时，拓扑替康的剂量减少或方案变化对该治疗的功效具有未知的影响。

CDK4/6抑制剂trilaciclib是首创的强效静脉内骨髓保护药剂。其瞬时阻断细胞周期的进展，从而防止造血干细胞和祖细胞中化疗相关的损伤。Dragnev等人已经证明了trilaciclib在接受一线化疗的广泛期SCLC患者中就多谱系骨髓抑制方面的获益[9]。在2019年ASCO大会上介绍的随机化双盲安慰剂对照II期G1T28-03研究在广泛期SCLC患者中测试了trilaciclib，这些患者在二线或三线条件下接受拓扑替康[10]。在实验组中，32名患者接受1.5 mg/m² trilaciclib加拓扑替康治疗直至进展，而对照组中的29名患者接受安慰剂加拓扑替康。在拓扑替康之前1至5天静脉内给予trilaciclib。

获益且无疗效损失

事实上，给予trilaciclib使得拓扑替康治疗更安全且更耐受。与安慰剂组相比，实验组中的患者完成了更多周期并且剂量减少更少。在多个谱系中发生骨髓保护获益，血细胞减少症的比率降低且急救治疗的必要性降低（**图**）。对于主要终点，即第1周期中严重中性粒细胞减少症的平均持续时间和严重中性粒细胞减少症的发生率，该分析产生了有利于trilaciclib治疗组的显著差异（分别为p<0.0001和p=0.016）。严重中性粒细胞减少症的持续时间是替代指标，指示发热性中性粒细胞减少症、感染、静脉内抗生素使用和住院治疗的风险增加。

因此，根据经验证的患者报告的结果工具，trilaciclib组与安慰剂相比经历较少的高等级血液学毒性，特别是中性粒细胞减少症和贫血，并且通过降低化疗期间恶化的风险改善了患者体验。在总体健康和生理健康、肺癌患者特有的生活质量量度、疲劳的症状和影响以及由贫血引起的症状和对生理和功能健康的影响方面观察到trilaciclib的获益。

同时，使用trilaciclib并未损害化

© Springer-Verlag

疗的疗效。ORR、PFS和OS在trilaciclib组和安慰剂组中相当。尤为令人感兴趣的trilaciclib相关AE主要是低等级的，包括头痛、输液相关反应和静脉炎。作者在结论中指出，这些数据扩展了临床获益方面的证据，trilaciclib可在SCLC中作为在二线或三线条件下接受拓扑替康治疗的患者的首创性骨髓保护药剂。 ■

参考文献

1 Christensen CL et al., Targeting transcriptional addictions in small cell lung cancer with a covalent CDK7 inhibitor. Cancer Cell 2014; 26(6): 909-922
2 Rudin CM et al., Molecular subtypes of small cell lung cancer: a synthesis of human and mouse model data. Nat Rev Cancer 2019; 19(5): 289-297
3 Santamaria Nunez G et al., Lurbinectedin specifically triggers the degradation of phosphorylated RNA polymerase II and the formation of DNA breaks in cancer cells. Mol Cancer Ther 2016; 15(10): 2399-2412
4 Belgiovine C et al., Lurbinectedin reduces tumour-associated macrophages and the inflammatory tumour microenvironment in preclinical models. Br J Cancer 2017; 117(5): 628-638
5 Paz-Ares L et al., Efficacy and safety profile of lurbinectedin in second-line SCLC patients: results from a phase II single-agent trial. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 8506)
6 Arnold SM et al., Phase 2 study of carfilzomib plus irinotecan in small cell lung cancer progressing after prior platinum-based chemotherapy (NCT0194131). J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 8513)
7 von Pawel J et al., Randomized phase III trial of amrubicin versus topotecan as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2014; 32(35): 4012-4019
8 Kirshner JJ et al., Prevention of pegfilgrastim-induced bone pain: a phase III double-blind placebo-controlled randomized clinical trial of the university of Rochester cancer center clinical community oncology program research base. J Clin Oncol 2012; 30(16): 1974-1979
9 Dragnev KH et al., Trilaciclib decreases multilineage myelosuppression in extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC) patients receiving 1st line chemotherapy. Ann Oncol 2018; 29 (suppl_8): viii596-viii602
10 Hart LL et al., Effect of trilaciclib, a CDK 4/6 inhibitor, on myelosuppression in patients with previously treated extensive-stage small cell lung cancer receiving topotecan. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 8505)

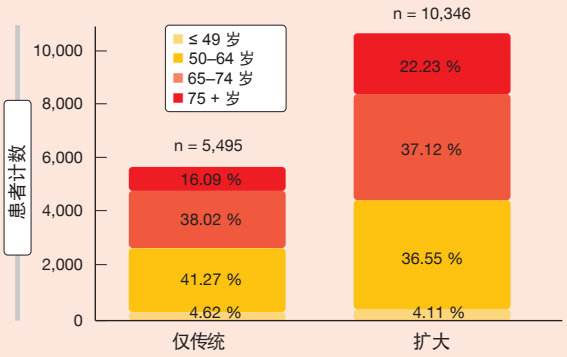
扩展临床试验入选标准：我们将有何收获？

扩大与传统：回顾性分析

2017年，美国临床肿瘤学会和非营利组织癌症研究之友在其联合声明中指出，试验入选标准应力求包容性，以使试验人群更具代表性，并最大限度地提高研究发现的普适性[1]。此外，这将使得更多患者能够参与并加速研究进行，从而加快新疗法的面世。

Harvey等人使用2011年1月至2018年12月期间获得的现实数据进行了回顾性研究，以证明扩大标准与传统标准对晚期NSCLC患者资格的影响[2]。基于ASCO CancerLinQ Discovery（CLQD）去识别的电子健康记录，鉴别出在诊断为晚期NSCLC后接受治疗的患者。结果量度与按照传统标准和扩大标准入选为合格患者的数量和特征相关。

具体而言，评估了标准的三个领域，即先前和并发癌症、脑转移以及肾功能。具有癌症病史、脑转移和肌酸酐清除率≤ 60 mL/min的患者通常被排除在临床研究之外。根据扩大标准，包括所有诊断有另一种原发性癌症的病例，以及不考虑治疗状态和临床稳定性的所有脑转移患者，还有肌酸酐清除率≥ 30 mL/min的患者。



图：传统队列和扩大队列中年龄组的分布

合格患者翻倍

在总计10,500名患者的整个组中，根据传统标准，由于先前/并发癌症、脑转移和肌酸酐清除率≤ 60mL/min而被排除在外的患者的比例分别为21.5 %、21.2 %和14.4 %。总体而言，这些患者中有47.7 %将无法参与临床试验。另一方面，扩大标准仅基于肌酸酐清除率截止值排除1.5 %。因此，传统队列和扩大队列分别包括5,495和10,346名患者，扩大队列包含相对较高百分比的年龄>75岁的患者（22.23 %与16.09 %；图）。

该分析显示，使用扩展标准将使近两倍的晚期NSCLC患者能够考虑参与试验。此外，这些标准很可能使得试验参与者更能反映更广泛的患者群体。作者指出，应当仅在

© Springer-Verlag

基于令人信服的科学原理的情况下才使用较为狭窄的标准。ASCO和癌症研究之友的其他推荐建议还在陆续推出之中。

参考文献

1 Kim ES et al., Broadening eligibility criteria to make clinical trials more representative: American Society of Clinical Oncology and Friends of Cancer Research Joint Research Statement. J Clin Oncol 2017; 35(33): 3737-3744

2 Harvey RD et al., Impact of broadening clinical trial eligibility criteria for advanced non-small cell lung cancer patients: real-world analysis. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr LBA108)

Dr. Dziadziuszko explains what we can expect from circulating free DNA as a biomarker in the setting of lung cancer diagnosis and treatment and talks about the clinical significance of circulating free DNA in *ALK*-positive tumors.

Dr. Garassino on new insights obtained on the optimal use of PD-L1 expression as a biomarker for immunotherapeutic approaches in lung cancer, the significance of tumor mutational burden and what a future "predictive biomarker algorithm" in lung cancer might look like.

Dr. Hata talks about recent insights with regard to the correlation between *EGFR* mutation status and other biomarkers, the benefit of anti-angiogenic treatment in combination with EGFR-targeted strategies and the ideal treatment sequence with EGFR TKIs.

Dr. Reck gives an overview on where we are today regarding immunotherapies in early stage NSCLC, discusses recent insights most relevant with respect to immunotherapies in metastatic NSCLC and new data on SCLC.

For **more expert interviews** and educational materials around lung cancer please visit our memo InOncology webpage (**www.memoinoncology.com**)

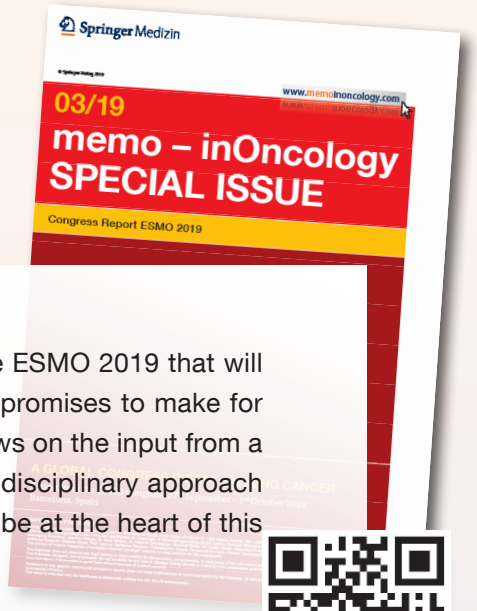
Here you will find the latest memo inOncology issues reporting on ASCO, ESMO and WCLC 2019 and previous years in English, Japanese and Mandarin!

Read memo inOncology **congress reports** of ASCO, ESMO and WCLC 2019 and watch video interviews with Key Opinion Leaders!

Learn about the new memo inOncology – **medical educational series**, which provides information from preceptorships to clinical trials trainings.

Sign up for the memo inOncology **Newsletter** on memoinoncology.com to keep yourself updated on all exciting news and developments in lung cancer.

© Springer-Verlag



Forthcoming Special Issue

This special issue will be offering a synopsis from the ESMO 2019 that will be held in Barcelona in September 2019. 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 2019
Annual Meeting

BARCELONA, SPAIN, SEPTEMBER 27 – OCTOBER 1, 2019

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

SpringerMedizin

SpringerMedizin.at

memo – call for papers

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

Submit your paper now!

submit online
www.editorialmanager.com/memo