

03/19

memo – inOncology 特刊

2019年ESMO大会报告

肺癌全球大会文摘

ESMO大会报告，2019年9月27日–10月1日，西班牙巴塞罗那

IMPRESSUM/PUBLISHER

媒体所有者和出版机构：Springer-Verlag GmbH, AT, 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.springer.at, www.SpringerMedizin.at. 所有者和版权：© 2019 Springer-Verlag GmbH Austria, part of Springer Nature. 常务董事：Joachim Krieger, Juliane Ritt, Dr. Alois Sillaber. 医学文案作者：Dr. Judith Moser. 企业出版：Elise Haidenthaler. 编辑支持：Stefanie Wurm, PhD. 版面设计：Katharina Bruckner. 出版于 Vienna. 制作于 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 非小细胞肺癌的检查点抑制：扩大选择范围
- 6 *EGFR*阳性肿瘤：多线中的最佳疗法问题
- 10 *EGFR*和血管生成靶向药物的前线组合
- 12 探索抗血管生成药物与免疫疗法之间的协同作用
- 13 罕见突变ALK、ROS1、NTRK、NRG1条件下的创新
- 15 CNS疾病不妨碍成功治疗
- 17 专访：即便是罕见的可操作驱动因子也至关重要
- 18 小细胞条件下的新兴生存获益



© valeryegorov / 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, Department of Oncology, Hematology and Palliative Care, Wilhelminenspital, Vienna, Austria
 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：

Maximilian Hochmair, MD; Stephen Liu, MD; Michaël Duruisseaux, MD, PhD.



由Boehringer Ingelheim提供非限制性赞助

序言

亲爱的同事们,

肺癌带来的后果是毁灭性的, 对此的抗争也正在多个层面上进行, 且似乎已取得重大突破, 包括新型药物类别的有效组合以及对越来越多驱动畸变的靶向。在9月27日至10月1日于西班牙巴塞罗那举行的欧洲肿瘤内科学会 (ESMO) 年度大会上, 免疫疗法再次成为主要议题。同时, 免疫检查点抑制剂的活性已得到充分证明, 尽管无疑仅有一部分患者会从治疗获益。因此, 生物标志物研究已成为这些药物进一步开发中的主要关注点。除了PD-L1表达之外, 还在探索诸如肿瘤突变负荷等其他参数, 但是结果不尽相同。

在与细胞毒性剂等其他疗法一起给予时, 免疫疗法能够使结果得以改善, 但是似乎也基于肿瘤微环境水平的协同作用, 与抗血管生成药物组合

良好。这些见解可能会激发新的治疗算法, 尤其是在没有驱动突变的患者中。另一方面, 在EGFR突变肺癌的条件下, 靶向血管生成的药物也是EGFR酪氨酸激酶抑制剂的潜在组合伴侣。利用组合的前线方案进行的研究揭示了本领域中令人信服的发现。更重要的是, 在EGFR阳性疾病患者理想治疗顺序方面也产生了新证据。在EGFR阳性患者的一线条件下, 使用第三代EGFR TKI逐渐成为优选治疗策略。

另一个重要的研究领域是识别和靶向稀有融合, 如ALK、ROS1、NTRK、RET和NRG1基因的融合。这些融合尽管发生率较低, 但值得付出努力, 因为它们可以在其他选择或许无法引起有意义的应答的条件下实现非常成功的治疗。正在评估新型药物和已知药物在罕见畸变中的活性。

最后, 已经采取了必要的步骤, 最终改善了具有小细胞组织学的患者的生存率。免疫疗法为小细胞肿瘤带来了新的契机, 最近的分析显示这些获益与生物标志物状态无关。



© author's own

总体而言, 这些新见解将有望促进治疗改善, 以及为患者的生命争取宝贵时间并改善生活质量。

Michaël Duruisseaux, MD, PhD

法国里昂

癌症研究所

里昂综合人民医院

路易斯·普拉德尔医院呼吸科

非小细胞肺癌的检查点抑制: 扩大选择范围

IMpower110: 中期OS发现

随机化III期IMpower110试验正在IV期PD-L1阳性非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者中评价作为一线治疗的PD-L1抑制剂阿特朱单抗 (atezolizumab), 而不考虑肿瘤组织学。实验组患者接受阿特朱单抗治疗直至疾病进展, 而对照组根据组织学给予4至6个周期的铂类化疗方案。根据患者的肿瘤浸润免疫

细胞 (IC1/2/3) 和肿瘤细胞 (TC1/2/3) 的PD-L1表达对患者进行分层。大约三分之一显示最高的PD-L1表达 (TC3或IC3)。

在2019年ESMO大会上, Spigel等人报告了野生型人群, 即没有EGFR和/或ALK畸变的患者的总生存期 (OS) 的中期结果, 该总生存期被定义为主要终点[1]。OS评估在分层测试后进行, TC3或IC3亚组的分析先于TC2/3

或IC2/3组的评价, 再然后对TC1/2/3或IC1/2/3人群 (即总人群) 进行评估。

跨组织学的获益

与化疗相比, TC3或IC3亚组的患者 (n = 205) 从阿特朱单抗中得到临床上有意义的获益。中位 OS 为 20.2 与 13.1 个月 (HR, 0.59; p = 0.0106; 图1), 并且12

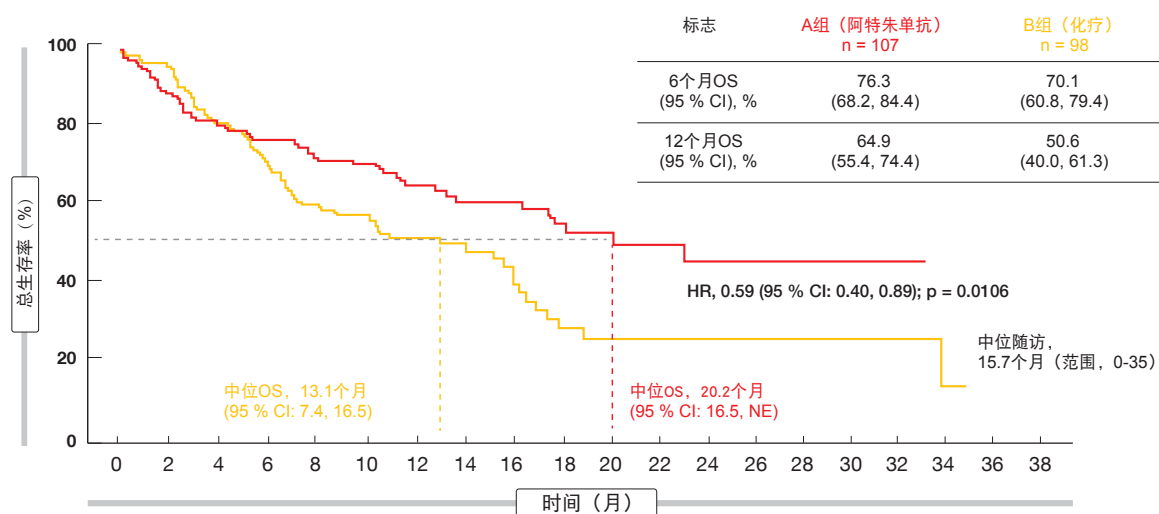


图1: 在IMpower110试验的TC3或IC3亚组中, 阿特朱单抗与化疗相比的总生存率获益

个月的生存率为64.9%与50.6%。客观缓解的发生率分别为38.3%与28.6%。缓解的中位持续时间在实验组中尚未达到, 而在对照组中为6.7个月。在TC2/3或IC2/3亚组 (n = 328) 中, 分析时尚未超过预先指定的OS边界, 但结果更有利于阿特朱单抗 (18.2与14.9个月)。因此, 尚未正式测试TC1/2/3或IC1/2/3人群 (n = 554)。

同样, 只有在所有三个人群的主要终点均确定后, 才能正式评估无进展生存期 (PFS)。当前的分析显示, TC3或IC3亚组的中位PFS为8.1与5.0个月 (HR, 0.63), 并且显示出TC2/3或IC2/3亚组和总人群中阿特朱单抗治疗在PFS方面的优效性。在TC2/3或IC2/3和TC1/2/3或IC1/2/3人群中, 治疗组之间的缓解率没有差异。附加生物标志物分析将在未来召开的大会上进行介绍。作者指出, 阿特朱单抗代表具有高PD-L1表达的NSCLC患者中有前景的一线治疗选择。

B-F1RST的最终分析

II期B-F1RST试验是对血液肿瘤突变负荷 (bTMB) 作为接受一线阿特朱单抗单药疗法的转移性NSCLC患者的预测

性生物标志物进行的首项前瞻性评价。根据2018年介绍的主要分析[2], 预先指定的bTMB截止评分16与数值上的临床获益相关。Socinski等人在2019年ESMO大会上介绍了在≥18个月的随访期后B-F1RST试验的最终分析[3]。

这些数据显示, 单药阿特朱单抗在现实世界未进行选择的人群中提供结果改善。意向治疗 (n = 152) 和生物标志物可评价 (n = 119) 人群的客观缓解率 (ORRs) 分别为17.1%和12.6%。ITT人群的中位缓解持续时间为16.3个月。中位OS有待跟进。同样, 该分析证实了bTMB截止评分16的预测潜力。该预测潜力适用于PFS (高bTMB与低bTMB的队列为5.0与3.5个月; HR, 0.80; p = 0.35)、ORR (35.7%与5.5%; p < 0.0001) 和OS (23.9与13.4个月; HR, 0.66; p = 0.18)。探索性分析证明, 随着bTMB截止值增加, 临床获益有所改善。

科学家得出结论认为, 如果希望使用无化疗的一线选择, 那么基于血液的测定可以在没有足够组织的情况下测量TMB, 并预测数值上的PFS和OS获益。该试验的另一个探索性终点是血清C反应蛋白 (CRP), CRP在阿特朱单抗治疗期间, 在基线和第3周期的第1天进行测量。这段时间内的CRP减少显示与OS改善相关。

TMB作为生物标志物: 派姆单抗 (pembrolizumab) 单药疗法……

基于PD-1抑制剂派姆单抗治疗中高TMB水平与OS改善之间的关系尚未明确确定的观察结果, Herbst等人在开放标签KEYNOTE-010和KEYNOTE-042试验中根据全外显子组测序评估了组织预测能力 (tTMB) [4]。这些试验在表达PD-L1 (TPS ≥ 1%) 的晚期NSCLC患者中分别在二线和一线条件下测试了派姆单抗单药疗法与化疗[5,6]。

在KEYNOTE-010中, tTMB可评价人群包括253名个体。根据探索性分析, tTMB作为连续变量与派姆单抗的OS、PFS和ORR相关联, 但不与化疗相关联。III期KEYNOTE-042试验包括793名tTMB可评价的患者。至于KEYNOTE-010, 该分析证明了tTMB作为连续变量与派姆单抗结果的关联, 而一般与化疗缓解无关。在这两项试验中, 由于这些队列和总人群的基线特征和结果具有可比性, 因此认为tTMB可评价患者的样品具有代表性。

对于KEYNOTE-010和KEYNOTE-042这两项试验, 每个外显子组≥175个突变的tTMB临界点显示出临床效用。就OS、PFS和ORR而言, 该临界点为

通过派姆单抗与化疗获得的结果提供了明显的区分(图2)。两项分析均未显示派姆单抗或化疗的tTMB与PD-L1表达之间存在关联。作者在结论中指出, tTMB可能就在一线和先前治疗条件下派姆单抗单药疗法在PD-L1阳性晚期NSCLC患者中的临床获益提供额外信息。这可能代表免疫疗法个性化进程中的又一迈进。

.....和派姆单抗-化疗组合

对于有关tTMB与接受派姆单抗联合化疗的患者所获得的结果之间的关联的另一项探索性分析, 报告了不同的结果。从KEYNOTE-21队列C和G, 以及KEYNOTE-189和KEYNOTE-407试验获得数据[7]。所有这些试验均在一线条件下进行, 并且测试了派姆单抗加铂类化疗。KEYNOTE-21研究的队列C评估了两种不同的派姆单抗剂量[8], 而队列G[9,10]、KEYNOTE-189[11]和KEYNOTE-407[12]包含仅有化疗的对照组。KEYNOTE-407中纳入的患者具有鳞状组织学, 而所有其他试验参与者均被诊断患有非鳞状NSCLC。使用全外显子组测序来量化tTMB。总体而言, 代表其各自试验总人群的675名tTMB可评价患者为该分析提供了数据。

所有研究均未显示tTMB与派姆单抗加化疗或仅铂类化疗的疗效之间存在显著关联。派姆单抗加组织特异性化疗在高tTMB和低tTMB亚组中均产生

OS、PFS和ORR获益。此外, tTMB与PD-L1表达之间没有联系。这些数据表明, 对于转移性鳞状NSCLC和非鳞状NSCLC, tTMB在一线派姆单抗加铂类化疗条件下的临床效用有限。

KEYNOTE-407中的持久改善

如上所述, III期KEYNOTE-407试验在晚期先前未经治疗的转移性鳞状NSCLC患者中研究了派姆单抗加化疗与单独化疗的比较。添加PD-1抑制剂已显示引起显著的OS和PFS获益[12]。根据在2019年ESMO大会上报告的方案指定的最终分析, 与化疗相比, 派姆单抗加卡铂(carboplatin)和紫杉醇(paclitaxel)/白蛋白结合型紫杉醇(nab-paclitaxel)继续证实改善的结果[13]。在14.3个月的中位随访后, 中位OS为17.1与11.6个月(HR, 0.71), 中位PFS为8.0与5.1个月(HR, 0.57)。缓解率差异为24.1%(62.6%与38.4%), 且缓解在组合组中持续时间更长(8.8与4.9个月)。在包括PD-L1 TPS < 1%的患者在内的PD-L1表达组之间, 结果是一致的。

此外, 作者估计了PFS2, 其定义为从随机化到下一线治疗发生客观肿瘤进展或任何原因导致死亡的时间, 以先发生者为准。此处的分析证明, 派姆单抗治疗的患者有显著改善(13.8与9.1个月; HR, 0.59)。总体而言, KEYNOTE-407的发现继续支持将派姆单抗加卡铂和紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇作为转移性鳞状NSCLC患

者的一线标准治疗方案, 而不考虑PD-L1表达状态。

CheckMate 227: 潜在的一线选择

通过在显示PD-L1表达 $\geq 1\%$ (1a部分)或 $< 1\%$ (1b部分)的晚期NSCLC患者中进行的随机化开放标签III期CheckMate 227研究来探索PD-1抑制剂纳武单抗(nivolumab)和抗CTLA-4抗体易普利姆玛(ipilimumab)的一线组合。在1a部分中, 将患者随机分配为纳武单抗加低剂量易普利姆玛、化疗或单药纳武单抗。1b部分比较了纳武单抗加低剂量易普利姆玛与化疗, 以及与纳武单抗加化疗。CheckMate 227具有两个独立的共同主要终点, 一方面包括高TMB(即 ≥ 10 个突变/Mb)人群中的PFS, 另一方面包括PD-L1 $\geq 1\%$ 人群中的OS; 两种比较均与纳武单抗加易普利姆玛相比于化疗有关。

Peters等人在会议上介绍了OS终点的最终结果[14]。不考虑PD-L1表达, 分别将583名患者随机分配到接受组合和化疗。在1a部分中, 396名个体接受了纳武单抗单药疗法。

成功的双重方法

CheckMate 227在PD-L1 $\geq 1\%$ 的患者中达到了主要终点OS, 并且是证明PD-1加CTLA-4抑制在NSCLC中有效的首项III期研究。纳武单抗加易普利姆玛和化疗的中位OS分别为17.1与14.9个月(HR, 0.79; $p = 0.007$; 表)。24个月时, 40%与33%的患者存活。进展和死亡的风险降低了18%(HR, 0.82), 在24个月时分别有22%与7%无进展。纳武单抗加易普利姆玛引起了深度且持久的缓解。ORR为35.9%与30.0%, 组合组的缓解持续时间更长(23.2与6.2个月)。

组合方案与化疗相比观察到具有临

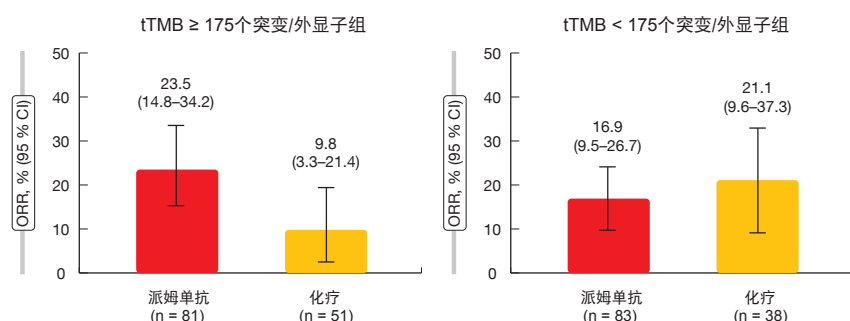


图2: KEYNOTE-010中175个突变/外显子组的组织肿瘤突变负荷临界点对于客观缓解率的临床效用

床意义的生存期改善，这与PD-L1表达无关，因为评分 $\geq 50\%$ 和 $< 1\%$ 的患者均有获益（表）。在所有随机化患者中，纳武单抗加易普利姆玛和化疗的中位OS分别为17.1与13.9个月（HR，0.73）。单药或组合的生存期结果与PD-L1表达或TMB之间不存在一致的相关性。CheckMate 227试验未显示纳武单抗加低剂量易普利姆玛的新安全性信号。作者在结论中指出，这种双重免疫治疗方案代表了晚期NSCLC患者的潜在新一线选择。

表

CheckMate 227：根据PD-L1表达，纳武单抗加易普利姆玛与化疗的结果

	纳武单抗加易普利姆玛	化疗	HR
PD-L1表达 $\geq 1\%$			
总生存期（月）	17.1	14.9	0.79
无进展生存期（月）	5.1	5.6	0.82
客观缓解率（%）	35.9	30.0	
缓解持续时间（月）	23.2	6.2	
PD-L1表达 $\geq 50\%$			
总生存期（月）	21.2	14.0	0.70
无进展生存期（月）	6.7	5.6	0.62
客观缓解率（%）	44.4	35.4	
缓解持续时间（月）	31.8	5.8	
PD-L1表达 $< 1\%$			
总生存期（月）	17.2	12.2	0.62
客观缓解率（%）	27.3	22.0	
缓解持续时间（月）	18.0	4.8	

参考文献

- 1 Spigel DR et al., IMpower110: interim OS analysis of a phase III study of atezolizumab vs platinum-based chemotherapy as 1L treatment in PD-L1-selected NSCLC. ESMO 2019, abstract LBA78
- 2 Kim ES et al., Primary efficacy results from B-F1RST, a prospective phase II trial evaluating blood-based tumour mutational burden as a predictive biomarker for atezolizumab in 1L non-small cell lung cancer (NSCLC). ESMO 2018, abstract LBA55
- 3 Socinski MA et al., Final efficacy results from B-F1RST, a prospective phase II trial evaluating blood-based tumor mutational burden as a predictive biomarker for atezolizumab in first-line non-small cell lung cancer. ESMO 2019, abstract LBA83
- 4 Herbst RS et al., Association between tissue TMB and clinical outcomes with pembrolizumab monotherapy in PD-L1-positive advanced NSCLC in the KEYNOTE-010 and 042 trials. ESMO 2019, abstract LBA79
- 5 Herbst RS et al., Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet

2016; 387(10027): 1540-1550

- 6 Mok TSK et al., Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019; 393(10183): 1819-1830
- 7 Paz-Ares L et al., Pembrolizumab plus platinum-based chemotherapy for metastatic NSCLC: tissue TMB and outcomes in KEYNOTE-021, 189, and 407. ESMO 2019, abstract LBA80
- 8 Gageel SM et al., Pembrolizumab and platinum-based chemotherapy as first-line therapy for advanced non-small-cell lung cancer: Phase 1 cohorts from the KEYNOTE-021 study. Lung Cancer 2018; 125: 273-281
- 9 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
- 10 Borghaei H et al., 24-month overall survival from KEYNOTE-021 cohort G: pemetrexed and carboplatin with or without pembrolizumab as first-line therapy for advanced non-squamous

non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2019; 14(1): 124-129

- 11 Gandhi L et al., Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018; 378(22): 2078-2092
- 12 Paz-Ares et al., Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018; 379(21): 2040-2051
- 13 Paz-Ares L et al., Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic squamous NSCLC: final analysis and progression after the next line of therapy (PFS2) in KEYNOTE-407. ESMO 2019, abstract LBA82
- 14 Peters S et al., Nivolumab + low-dose ipilimumab versus platinum-doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: CheckMate 227 part 1 final analysis. ESMO 2019, abstract LBA4_PR

EGFR阳性肿瘤：多线中的最佳疗法问题

FLAURA：一线奥希替尼（osimertinib）的OS

在晚期EGFR阳性NSCLC患者中，EGFR酪

氨酸激酶抑制剂（TKI）代表前线治疗标准。三代TKI均广泛可用，但理想的顺序目前未知。III期双盲随机化FLAURA试验在前线条件下比较了第三代EGFR

TKI奥希替尼与第一代药物吉非替尼（gefitinib）和厄洛替尼（erlotinib）。在初步分析时显示奥希替尼带来的显著PFS获益（18.9与10.2个月；HR，0.46；p<

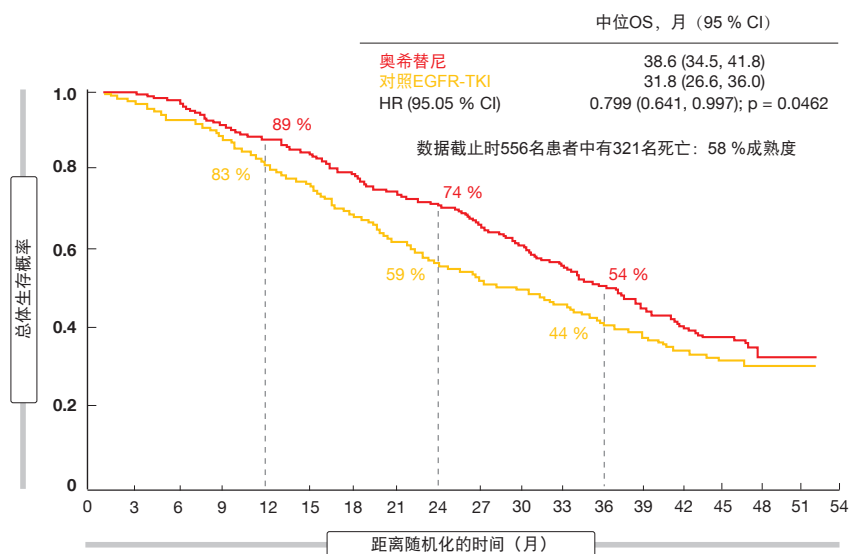


图1: FLAURA试验中, 奥希替尼与吉非替尼或厄洛替尼的最终总体生存结果

0.001), 但生存期结果尚未成熟[1]。Ramalingam等人在2019年ESMO大会上介绍了OS的最终结果, 其被定义为研究的关键次要终点[2]。

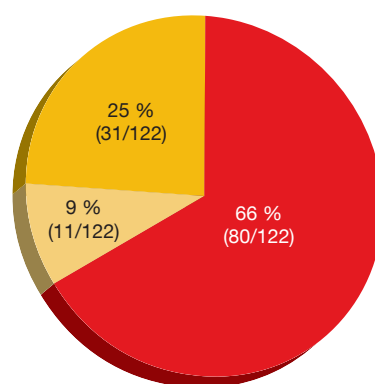
FLAURA证明了奥希替尼与吉非替尼或厄洛替尼相比具有统计上显著且临床上有意义的OS改善(38.6与31.8个月; HR, 0.799; $p = 0.0462$; 图1)。24个月时, 74%与59%的患者存活; 36个月时, 这一比例为54%与44%。由于OS是次要终点, 因此试验未能评估每个亚组的OS效应。然而, 与对照组相比, 所有患者均从第三代TKI治疗得到OS获益, 尽管非亚洲亚组的获益幅度大于亚洲队列。对于亚洲患者, Kaplan Meier曲线表明在研究的前三年具有生存优势。36个月时, 高程度的审查和较少的事件使解释变得困难。

后续治疗

在奥希替尼组中观察到的至首次后续治疗或死亡的持续时间是对照药物所得到的持续时间的近两倍(25.5与13.7个月; HR, 0.478; $p < 0.0001$)。36个月时, 有28%与9%的患者仍在接受研究治疗。两个试验组中均有30%的患者无法接受任何后续治疗, 其中大多

数在发生疾病进展后死亡。在奥希替尼组中, 经历进展的患者中有47%继续进行二线抗癌治疗, 其主要包括细胞毒性化疗(68%)。对照组中有65%的患者接受了二线治疗, 其中奥希替尼是最常用的药物(47%)。该组中向22%的患者给予化疗。

尽管FLAURA中实验组的暴露时间延长, 超过对照组的暴露时间(20.7与11.5个月), 但奥希替尼显示与已知发现一致的有利的毒性特征。接受第三代TKI治疗的患者中有相对较小的比例发生可能的治疗相关 ≥ 3 级不良事件



红色: ctDNA进展与RECIST进展同时或更早
浅黄色: ctDNA进展在RECIST进展之后
深黄色: 无ctDNA进展

图2: 在一线奥希替尼情况下相对于发生RECIST进展的ctDNA进展发生时间

(18%与29%)。作者指出, FLAURA的最终OS分析支持将奥希替尼作为EGFR突变晚期NSCLC患者的前线治疗的标准治疗。奥希替尼是首个与另一种EGFR TKI相比显示统计上显著OS获益的EGFR TKI单药疗法。

进展早期迹象的液体监测

FLAURA研究的探索性分析探究了将连续循环肿瘤DNA(ctDNA)用于进行性疾病和耐药机制的早期分子检测[3]。在FLAURA中进行随机分配的556名患者中, 122名有资格进行ctDNA分析(奥希替尼和对照组中分别为42和80名)。C797S和T790M是仅进行测试的耐药性突变。

根据RECIST, 在两个治疗组中均有66%的患者在疾病进展之前或与之同时发生ctDNA进展(图2)。奥希替尼和对照EGFR TKI治疗的至中位ctDNA进展时间相似(3.0个月与2.6个月)。在122名具有ctDNA进展的患者中, 有47%出现了耐药性突变。在16.7个月的中位时间后, 测试在8%的奥希替尼治疗人群中鉴定出C797S突变, 而在对照组中在8.4个月后发现74%具有T790M。总体而言, 从检测到耐药性突变到RECIST疾病进展的中位时间为1.4个月。根据该分析, 纵向ctDNA监测有可能在疾病进展之前检测到进展和获得性耐药突变的早期迹象。使用新一代测序的进一步分析正在进行中。

对奥希替尼耐药性的见解

基于前瞻性MATCH-R研究中纳入的31名患者的数据, 通过另一项分析鉴定了对奥希替尼治疗的耐药机制[4]。这项研究评估了来自接受靶向药物治疗患者的肿瘤克隆架构的演变。在接受奥希替尼发生进展时并且可选地在进展之前进行组织和血浆活检。审查所

有分子致癌改变并将其分类为确定的/潜在的耐药机制或伴随的遗传改变。

该分析表明，对奥希替尼的耐药机制是异质的，并且比预期更加复杂。在45%的患者中检测到超过一种改变；19%的患者具有一种耐药机制，29%具有两种耐药机制，16%具有三种耐药机制。*TP53*突变是最常见的并发畸变（71%）。同时发生的遗传改变与耐药机制的数量显著相关（ $p = 0.002$ ）。标靶机制（例如，*EGFR*畸变、*RET*和*MET*重排）占39%，而脱靶畸变（例如，*NTRK1*重排、*KIF5B-RET*融合、*MET*扩增、*KRAS*和*NRAS*突变）占26%。在35%的患者中，耐药机制仍然未知。

与保持T790M的患者相比，T790M丢失有更高频率与未知的耐药机制同时发生，并且与更具侵袭性的进展模式相关，导致至治疗中止时间更短（13个月与22个月；HR, 2.16; $p = 0.046$ ）。总体而言，分析显示有相当数量的确认融合（16%），其中一些是潜在可靶向的。科学家指出，可能需要组合治疗策略来改善临床结果。

GioTag: 阿法替尼（afatinib）随后奥希替尼

EGFR TKI治疗后的进展不可避免，这引发了后续治疗的问题。一些考虑因素为阿法替尼和奥希替尼的顺序使用提供了依据。看门*EGFR* T790M突变代表第一代和第二代*EGFR* TKI的获得性耐药的主要机制。据估计，第二代药物阿法替尼的T790M发生率为50%至70%[5-8]，对于缺失19阳性疾病患者甚至达到75%[9]。因此，大多数阿法替尼进展患者将有资格接受二线奥希替尼，后者在AURA3试验中显示出明显的对抗T790M阳性疾病的活性[10]。相反，尚未确定在接受奥希替尼发生进展后的单一主导耐药机制[11, 12]。此处缺乏靶向选择，大多数情况下将

表1
GioTag试验中使用阿法替尼随后奥希替尼的总生存期和至治疗失败时间

	总人群 (n = 203)	缺失19 (n = 149)	L858R突变 (n = 53)
总生存期, 月	41.3	45.7	35.2
2年生存率, %	80	82	
至治疗失败时间, 月	28.1	30.6	21.1

随后进行化疗。

基于这些观察结果，全球观察性GioTag研究评估了在阿法替尼一线治疗时发生T790M突变后转用奥希替尼的患者的临床结果。欧洲、亚洲和北美十个国家的地点参与了这项研究。相当一部分GioTag入选患者由于ECOG表现状态（PS）下降或脑部病灶而将被排除在临床试验之外。分别有15%和10%存在ECOG PS ≥ 2 和稳定的脑转移。

Hochmair等人在2019年ESMO大会上报告了中期更新分析，显示203名患者的总人群的中位OS为41.3个月（表）[13]。80%的患者在24个月时存活。在缺失19阳性肿瘤组中，中位OS为45.7个月，且2年生存率达82%。整个组和缺失19患者的中位至治疗失败时间（TTF）分别为28.1和30.6个月。

对于单独的奥希替尼治疗，TTF为15.6个月，这表明该药物在阿法替尼后的二线条件下能够达到显著临床获益。在FLAURA试验中，一线奥希替尼的中位暴露时间为16.2个月[1]。作者得出结论认为，对于*EGFR*突变NSCLC患者，阿法替尼随后奥希替尼的顺序是可行的策略。需要前瞻性数据来评价接受不同*EGFR* TKI和顺序方案治疗的患者的OS。

德国和法国用药顺序数据

进一步的现实分析增添了支持顺序治疗的证据。在于德国49个中心进行的

前瞻性非干预性现实GIDEON研究中，151名晚期*EGFR*阳性NSCLC患者接受了前线阿法替尼。从29名接受阿法替尼并随后在任何后线接受奥希替尼治疗的患者获得的数据表明，该方案可能提供最佳结果[14]。在阿法替尼治疗起始两年后，89.3%的患者存活。在分析时，中位OS数据尚未达到成熟。与已发表的数据[15]一致，GIDEON研究中接受后线奥希替尼治疗患者的数量在缺失19亚组中高于其他*EGFR*突变亚组。

此外，基于法国全国性声明和住院数据库的TKIseq研究将该顺序鉴定为具有获得性T790M突变的患者的可行策略[16]。Girard等人在现实条件下评估了接受第一代或第二代*EGFR* TKI随后接受奥希替尼治疗的患者治疗时间、OS、医疗资源和费用。分析共纳入576名晚期*EGFR*突变NSCLC患者。中位治疗时间（即从声明首次递送第一代或第二代TKI到奥希替尼中止或死亡的持续时间）为34个月。24个月时，64.8%的患者仍在接受*EGFR* TKI治疗；36个月时，这一比例为48.2%。给予一线治疗的中位时间为13.6个月，给予奥希替尼的中位时间为11.9个月。顺序策略的总生存期达37.1个月。36个月时，51.6%的患者存活。对于总人群，每名患者每年的平均直接医疗费用共计62,806 €。TKI治疗的费用占总额的77%。

现实条件下的一线阿法替尼

现实证据强调了阿法替尼作为前线药物的活性。全球性前瞻性单组IIIb期1200.55研究在EGFR突变NSCLC患者人群中评价了一线阿法替尼的疗效和安全性[17]。在分析时,共有479名患者得到治疗。其中大部分具有ECOG PS 1 (57%),17%存在脑转移。因此,研究人群中有一定比例的患者可能无资格进行临床试验。

尽管如此,中期疗效和安全性结果与关键LUX-Lung 3、6和7试验[18-20]的发现一致。中位至症状进展时间(TTSP)和PFS分别为14.9和13.4个月。临床获益在一系列亚组中均有发生,这些亚组包括具有ECOG PS 2、无症状脑转移、罕见EGFR突变和≥1种先前治疗线的患者。在具有缺失19(TTSP和PFS分别为19.3和15.9个月)和ECOG PS 0/1(分别为15.8和13.8个月)的患者中观察到延长的疗效。46%的患者对治疗有应答,86%实现了疾病控制。腹泻和皮疹是最常见的不良事件;两者通常都可以通过剂量减少来

控制,并且导致很少的治疗中止(腹泻和皮疹分别为3%和1%)。

一项综合分析汇总了在1200.55研究和另一项在现实条件下在EGFR TKI初治患者中评价阿法替尼的大型前瞻性IIIb期试验中获得的结果[21]。总体而言,纳入了1,020名患者,其中68.8%具有ECOG PS 1。各有18%在基线时存在脑转移和罕见EGFR突变。31%的患者接受过一条或多条先前治疗线。

这项汇总分析显示出令人鼓舞的疗效以及LUX-Lung试验[18-20]的发现一致的可预测且可控的安全性特征。总人群的中位TTSP和PFS分别为14.6和12.9个月。客观缓解的发生率为52.7%且持续12.9个月。近90%的患者实现了疾病控制,且持续13.9个月。在40.5%的情况下,进行从40 mg/d到30 mg/d的剂量减少;在另外12.1%的情况下,剂量进一步减少至20 mg/d。

实施用药顺序的障碍

由于在临床实践中通常难以实施EGFR TKI用药顺序,因此于德国进行的回顾性分析评价了接受第一代/第二代TKI治疗并在批准接受奥希替尼后进行了最后随访的EGFR突变NSCLC患者的临床病程[22]。分析旨在更好地了解现实条件下的患者处置和局限性。

最初的TKI治疗主要包括阿法替尼(49%),随后厄洛替尼(36%)和吉非替尼(15%)。在186名第一代/第二代TKI失败患者的组中,对153名个体(85%)进行了T790M测试,其中有84名(55%)鉴定出T790M突变(图3)。六名患者在无记录发生进展的情况下死亡,但他们具有主要由于不良事件导致的治疗中止或改变。最终,最初接受第一代或第二代EGFR TKI治疗的患者有41%接受了奥希替尼。前线TKI失败组从治疗起始计的中位OS为35个月。在此后服用奥希替尼的患者相比于接受其他下一线药物或未进行后续治疗的患者表现显著更佳(中位OS,52与25个月;p<0.001)。

参考文献

- 1 Soria JC et al., Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 378(2): 113-125
- 2 Ramalingam SS et al., Osimertinib vs comparator EGFR-TKI as first-line treatment for EGFRm advanced NSCLC (FLAURA): final overall survival analysis. ESMO 2019, abstract LBA5_PR
- 3 Gray JE et al., Longitudinal circulating tumour DNA (ctDNA) monitoring for early detection of disease progression and resistance in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) in FLAURA. ESMO 2019, abstract LBA85
- 4 Enrico D et al., Multiple synchronous mechanisms may contribute to osimertinib resistance in non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients: insights of the MATCH-R study. ESMO 2019, abstract 1526P
- 5 Hochmair MJ et al., Liquid-biopsy-based identification of EGFR T790M mutation-mediated resistance to afatinib treatment in patients with advanced EGFR mutation-positive NSCLC, and subsequent response to osimertinib. *Target Oncol* 2019; 14(1): 75-83
- 6 Arcila ME et al., Rebiopsy of lung cancer patients with acquired resistance to EGFR inhibitors and enhanced detection of the T790M mutation using a locked nucleic acid-based assay. *Clin Cancer Res* 2011; 17(5): 1169-1180
- 7 Sequist LV et al., Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med* 2011; 3(75): 75ra26
- 8 Yang JC et al., Osimertinib in pretreated T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer: AURA study phase II extension component. *J Clin Oncol* 2017; 35(12): 1288-1296
- 9 Jenkins S et al., EGFR mutation analysis for prospective patient selection in two phase II registration studies of osimertinib. *J Thorac Oncol* 2017; 12(8): 1247-1256
- 10 Mok TS et al., Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2017; 376: 629-640
- 11 Ramalingam SS et al., Mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib: preliminary data from the phase III FLAURA study. *Ann Oncol* 2018; 29(suppl): LBA50
- 12 Schoenfeld AJ et al., Tissue-based molecular and histological landscape of acquired resistance to osimertinib given initially or at relapse in patients with EGFR-mutant lung cancers. *J Clin Oncol* 2019 (suppl); abstr 9028
- 13 Hochmair MJ et al., Afatinib followed by osimertinib in patients with EGFR mutation-positive advanced NSCLC: updated data from the GioTag real-world study. ESMO 2019, abstract 1532P
- 14 Brückl W et al., Sequential treatment with afatinib followed by 3rd generation EGFR-TKI: sub-group analysis of the GIDEON trial – a prospective non-interventional study in EGFR-mutated NSCLC patients in Germany. ESMO 2019, abstract 1527P
- 15 Mok T et al., Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2017; 376: 629-640
- 16 Girard N et al., TKIseq study: efficacy and burden of TKI sequence of first and second generation followed by osimertinib in non-small-cell lung cancer in the French real-world setting. ESMO 2019, abstract 1528P
- 17 De Marinis F et al., Afatinib in EGFR TKI-naïve patients with EGFR mutation-positive NSCLC: interim analysis of a phase IIb, multi-national, open-label study. ESMO 2019, abstract 1472P
- 18 Sequist LV et al., Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3327-3334
- 19 Wu Y-L et al., Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 213-222
- 20 Park K et al., Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 577-589
- 21 De Marinis F et al., A combined analysis of two phase IIb studies of afatinib in EGFR TKI-naïve patients with EGFR mutation-positive NSCLC. ESMO 2019, abstract 1474P
- 22 Christopoulos P et al., Real-world implementation of sequential targeted therapies for EGFR-mutated NSCLC. ESMO 2019, abstract 1538P

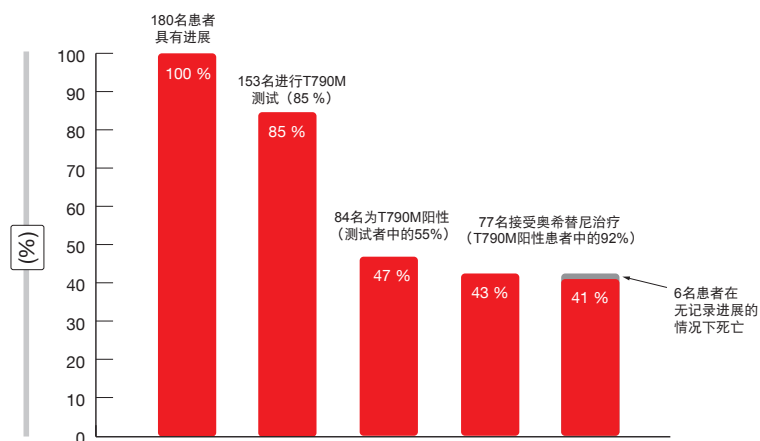


图3: 186名第一代和第二代EGFR TKI治疗失败患者的T790M测试和奥希替尼治疗率

例在未接受T790M测试的组中 (77 %) 比经T790M测试的患者组中 (14 %) 要高得多。超过90 %的T790M阳性患者最终接受了奥希替尼。

作者指出, 顺序EGFR TKI治疗的主要障碍是缺乏T790M测试和T790M阴性进展。大约25 %的患者在一线EGFR TKI失败后未接受下一线治疗; 这一比

EGFR和血管生成靶向药物的前线组合

在未经治疗的EGFR突变肿瘤患者中, 已显示向第一代EGFR TKI添加抗VEGF抗体贝伐珠单抗 (bevacizumab) 会引起PFS获益, 且具有可接受的毒性特征[1,2]。开放标签随机化多中心III期ARTEMIS (CTONG 1509) 研究是在中国NSCLC患者中测试贝伐珠单抗加厄洛替尼的首项III期试验[3]。在中国的14个地点, 共311名EGFR突变 (即外显子19缺失或外显子21 L858R突变) 晚期NSCLC患者接受贝伐珠单抗加厄洛替尼 (n = 157) 或厄洛替尼 (n = 154) 直至进展。根据独立审查委员会 (IRC) 的PFS构成主要终点。

PFS差异高达10个月

贝伐珠单抗的添加确实引起了统计上显著且临床上相关的PFS改善 (18.0与11.3个月; HR, 0.55; $p < 0.001$)。亚

组分析显示, 具有L858R突变的患者和在基线时具有脑转移的患者似乎从组合方法得到特别的PFS获益。对于L858R突变组 (约占总队列的一半), 根据IRC的中位PFS为19.5与9.7个月 (HR, 0.51; 图), 因此超过了缺失19所观察到的PFS发现 (17.9与12.5个月; HR, 0.62)。缓解率广泛较高, 且在治疗组之间无差异。根据IRC的

ORR为86.3 %与84.7 %, 疾病控制发生率为95.9 %与96.5 %。然而, 贝伐珠单抗加厄洛替尼的缓解持续时间长于单独厄洛替尼 (根据IRC为16.6与11.1个月; HR, 0.59)。与组合疗法有关的不良事件证明是可耐受且可控的。未检测到新的安全性信号。

该研究包括耐药性生物标志物分析, 涉及使用新一代测序和转录组测

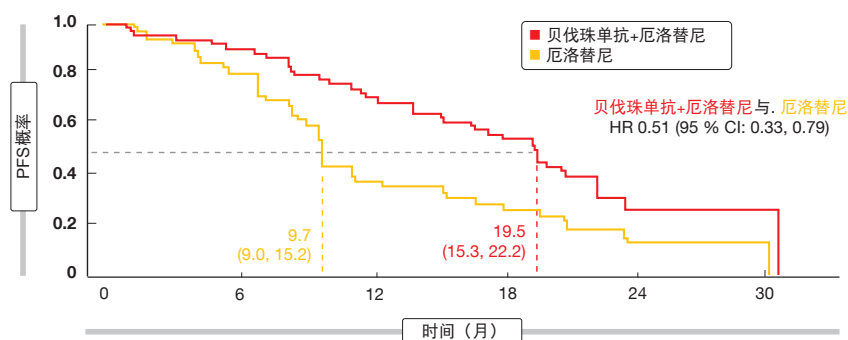


图: 携带外显子21 L858R突变的患者中观察到的贝伐珠单抗加厄洛替尼的无进展生存期获益

序对组织样品进行测试。在进展时,组合组与厄洛替尼组相比鉴定出EGFR T790M耐药性突变的频率更低(33%与42%)。此外,实验组患者显示出较小比例的新突变和扩增,这意味着不同的耐药机制。作者得出结论认为,贝伐珠单抗加厄洛替尼有望成为治疗晚期EGFR突变NSCLC的新一线标准。

RELAY中的耐药机制

作为EGFR靶向药物的组合伴侣进行研究的另一种抗血管生成药物是抗VEGF-2抗体雷莫芦单抗(ramucirumab)。在全球性III期RELAY试验中,将EGFR突变阳性NSCLC患者随机分配为雷莫芦单抗联合厄洛替尼或安慰剂加厄洛替尼。与厄洛替尼单药治疗相比,组合使中位PFS得到显著程度的改善(19.4与12.4个月;HR, 0.591; $p < 0.0001$) [4]。一项探索性日本RELAY亚研究关注T790M突变作为获得性耐药机制的发生和临床效应[5]。使用来自治疗前、治疗期间和疾病进展后收集的的血浆样品的ctDNA测定EGFR突变。生物标志物可评价人群包括65名个体。

根据该分析,进展后的T790M突变

率在治疗组之间并无差异,但组合组具有PFS优势。在根据进展前的治疗周期数进行分析时,雷莫芦单抗加厄洛替尼的T790M率相对于厄洛替尼更低,尽管这并不显著。因此,该组合可能延迟由T790M突变引起的耐药性产生。在任一个治疗组中,T790M突变的存在与否均不会明显影响PFS。通过液滴数字聚合酶链反应检测的进展后T790M率与新一代测序检测到的总体意向治疗人群中的比率一致,表明在雷莫芦单抗加厄洛替尼进展后进行有效EGFR定向治疗的潜力。

贝伐珠单抗加阿法替尼

基于贝伐珠单抗与第二代EGFR TKI阿法替尼的组合可能提高疗效的假设,I期Okayama肺癌研究组试验1404在19名晚期EGFR阳性NSCLC患者中评估了阿法替尼加贝伐珠单抗作为前线治疗。疾病控制的证据包括于2018年报道的16名可评价患者中有13名发生缓解[6]。Ninomiya等人在2019年ESMO大会上介绍了次要终点,包括缓解率、PFS、OS和毒性[7]。

在27.4个月的中位随访后,PFS为24.2个月,并且尚未达到中位OS。PFS

发现结果根据EGFR突变的类型没有差异(缺失19和L858R突变分别为24.2和23.8个月)。然而,ECOG PS 0的患者显示比PS1的患者具有显著更长的PFS(未达到与13.4个月; $p = 0.0192$)。总人群中,ORR达81.3%,其中完全缓解的发生率为6.3%。

两年时,7名患者仍在接受治疗,5名因疾病进展而中止,4名因毒性而中止,3名因个人选择而中止。再次活检显示2个病例在进展时存在T790M突变,并给予奥希替尼。在不良事件中,痤疮样皮疹、腹泻、甲沟炎、蛋白尿和高血压最为常见。未观察到≥4级不良事件。将阿法替尼加贝伐珠单抗与单药阿法替尼进行比较的随机化试验正在进行。

参考文献

- 1 Ichihara E et al., Phase II trial of gefitinib in combination with bevacizumab as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer with activating EGFR gene mutations: the Okayama Lung Cancer Study Group Trial 1001. J Thorac Oncol 2015; 10(3): 486-491
- 2 Seto T et al., Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol 2014; 15(11): 1236-1244
- 3 Zhou Q et al., ARTEMIS (CTONG 1509): phase 3 study of bevacizumab with or without erlotinib in untreated Chinese patients with advanced EGFR-mutated NSCLC. WCLC 2019, abstract 14800
- 4 Nakagawa K et al., RELAY: A multinational, 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)

- 5 Nishio K et al., Impact of ramucirumab + erlotinib on EGFR mutations in circulation tumor DNA – the 1st report of a biomarker study in Japanese patients from RELAY: global phase 3 study of erlotinib + ramucirumab or placebo in 1L metastatic NSCLC with EGFR activating mutations. ESMO 2019, abstract 1523P

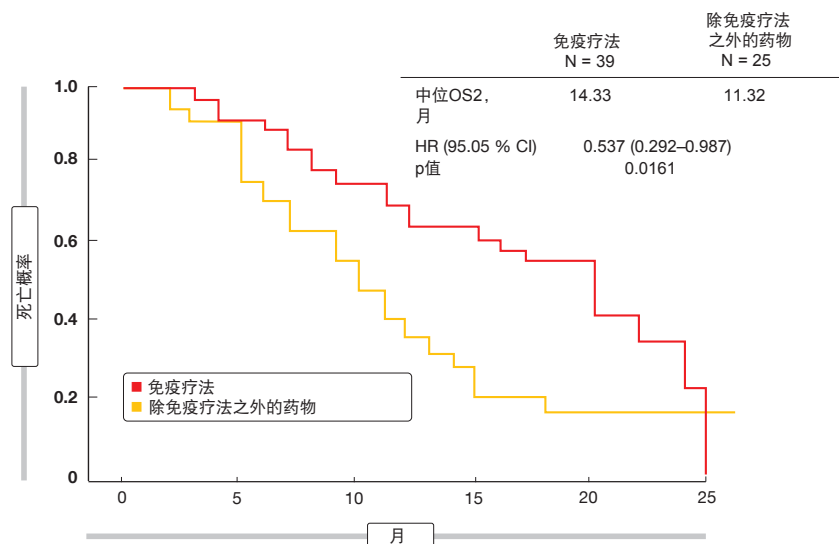
- 6 Ninomiya T et al., A phase I trial of afatinib and bevacizumab in chemo-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations: Okayama Lung Cancer Study Group Trial 1404. Lung Cancer 2018; 115: 103-108

- 7 Ninomiya T et al., Updated analysis of a phase I trial of afatinib and bevacizumab in chemo-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer

harboring EGFR mutations: OLCSG1404. ESMO 2019, abstract 1525P

探索抗血管生成药物与免疫疗法之间的协同作用

在无可操作驱动突变的非鳞状晚期NSCLC的条件下，免疫检查点抑制剂治疗的出现导致新标准的实施。可以预计来自抗血管生成治疗的协同作用。除了促进血管生成外，血管内皮生长因子（VEGF）还显示通过修饰免疫细胞功能来创建免疫抑制性肿瘤微环境[1-3]。这些机制可能促进免疫检查点抑制剂耐药性，但可以使用三联血管激酶抑制剂尼达尼布（nintedanib）等药物进行拮抗。血管免疫原性开关描述了基于血管正常化和免疫细胞向组织的改善进入的免疫支持性肿瘤微环境的恢复[4]。



VARGADO: 免疫疗法后使用尼达尼布

从德国非干预性前瞻性VARGADO试验已经获得了可能就免疫检查点抑制剂治疗进展后的治疗选择提供指导的证据。VARGADO正在常规治疗中评价一线化疗后的尼达尼布加多西他赛（docetaxel）。该研究包括三个队列，其中队列B中的患者接受前线化疗，随后在二线接受免疫检查点抑制剂，并在三线接受尼达尼布/多西他赛。Grohé等人在2019年ESMO大会上介绍了来自队列B（n = 32）的更新中期分析数据[5]。

图：从多西他赛/尼达尼布起始到免疫疗法或其他药物的三线治疗期间发生进展或死亡的时间

在三线条件下，在对尼达尼布/多西他赛进行6.9个月的中位随访后，中位PFS为7.1个月。24名患者可获得最佳总体缓解数据，部分缓解发生率为50%（表）。疾病控制率为79%。总体而言，对VARGADO的该更新分析继续证明了尼达尼布加多西他赛在免疫疗法发生进展的患者中的临床获益。总生存期数据尚未成熟。作者指出，免疫检查点抑制剂后使用抗血管生成剂的合理顺序可能是该患者人群中有前景的治疗方法，值得进一步研究。

SENECA: 尼达尼布后使用免疫疗法

基于通过开放标签IIb期SENECA试验获得的数据分析了类似的设置。该项意大利现实研究在一线化疗后发生进展的晚期非鳞状NSCLC患者中测试了两种多西他赛方案（每3周在第1天和第8天给予33 mg/m²；每3周在第1天给予75 mg/m²），伴随持续口服尼达尼布。在疾病控制的情况下，给予尼达尼布维持治疗。最终分析（n = 170）证实了二线尼达尼布/多西他赛的疗效，与一线化疗后的无复发间隔持续时间和多西他赛方案无关，两个剂量组的OS和PFS发现相似[6]。

在2019年ESMO大会上介绍的数据集中于SENECA中二线尼达尼布/多西他赛对后续免疫疗法的影响[7]。在接受免疫检查点抑制剂的三线治疗（纳武单抗、阿特珠单抗、派姆单抗；n = 39）与接受其他三线药物治疗（吉西他滨（gemcitabine）、长春瑞滨（vinorel-

表
VARGADO中使用三线尼达尼布/多西他赛获得的结果

无进展生存期（月）	7.1
客观缓解（%）	50
完全缓解（%）	0
部分缓解（%）	50
疾病稳定（%）	29
疾病控制率（%）	79
疾病进展（%）	21

bine)、厄洛替尼、克唑替尼、卡博替尼 (cabozantinib); n=25) 的64名患者 (占整个研究人群的37.6%) 中评估了进展后结果。主要终点为PFS2和OS2, 后者定义为从开始多西他赛/尼达尼布治疗到三线治疗期间进展或死亡的时间。根据分析, PFS2在接受免疫疗法与未接受免疫疗法的患者之间没有差异 (10.78与7.91

个月; HR, 0.602; $p = 0.0821$)。然而, 对于OS2, 免疫疗法治疗组的表现显著更佳 (14.33与11.32个月; HR, 0.537; $p = 0.0161$; 图)。正如作者所指出, 尽管该分析的样本量较小, 但通过多西他赛/尼达尼布和免疫疗法的顺序观察到明显的生存获益。抗血管生成剂与免疫疗法之间的协同作用可能构

成具有吸引力的基础, 用以开发全新治疗算法。

参考文献

- 1 Fukumura D et al., Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: opportunities and challenges. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15(5): 325-340
- 2 Khan KA & Kerbel RS, Improving immunotherapy outcomes with anti-angiogenic treatments and vice versa. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15(5): 310-324
- 3 Chouaib S et al., Hypoxia promotes tumor growth in linking angiogenesis to immune escape. *Front Immunol* 2012; 3: 21

- 4 Grohé C et al., Nintedanib plus docetaxel in lung adenocarcinoma patients following treatment with immune checkpoint inhibitors: Preliminary efficacy and safety results of the non-interventional study VARGADO. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr 9074)
- 5 Grohé C et al., Efficacy and safety of nintedanib plus docetaxel in lung adenocarcinoma patients following treatment with immune checkpoint inhibitors: updated results of the ongoing non-interventional study VARGADO (NCT02392455). *ESMO 2019, abstract 1505P*

- 6 Capelletto E et al., Final results of the SEN-ECA (SEcond line NintEdanib in non-small cell lung CAncer) trial. *Lung Cancer* 2019; 134: 210-217
- 7 Capelletto E et al., Post-progression survival for patients treated with docetaxel/nintedanib in the SENECA trial. *ESMO 2019, abstract 1568P*

罕见突变ALK、ROS1、NTRK、NRG1条件下的创新

BFAST: 基于血液的NGS作为独立测试

致癌基因定向治疗需要分子检测, 但是众所周知, 与组织收集和基于组织的测试有关的局限性可能代表临床实践中的严重障碍。基于血液的新一代测序 (NGS) 具有克服其中一些局限性的潜力。因此, 启动了全球性II/III期多队列BFAST研究, 旨在前瞻性地评价晚期NSCLC中基于血液的生物标志物与前线靶向疗法或免疫疗法的临床活性之间的关系。仅使用基于血液的NGS测试将患者纳入特定治疗队列, 以建立其作为独立测试的临床效用。所鉴定的生物标志物包括ALK、RET、ROS1和肿瘤突变负荷 (图)。BFAST是使用基于血液的NGS测试作为鉴定可行的遗传改变并将

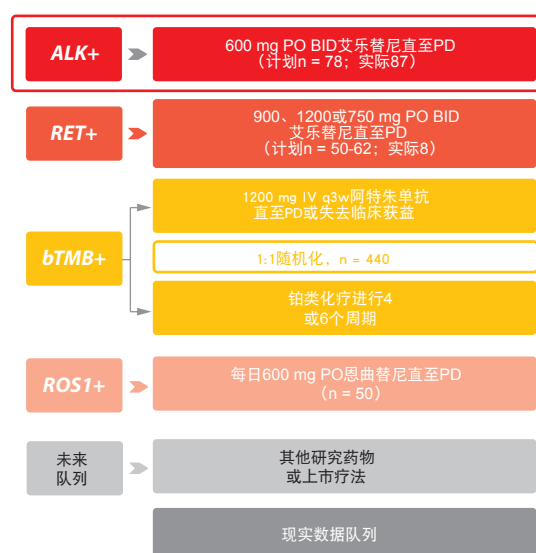


图: BFAST试验中的治疗队列。bTMB, 血液肿瘤突变负荷

NSCLC患者分配为靶向药物或免疫疗法的唯一方法的首项前瞻性试验。在2019年ESMO大会上, Gadgeel等

人介绍了ALK阳性队列的结果[1]。对于该组, 旨在证明ALK抑制剂艾乐替尼 (alectinib) 的活性与使用基于组织的

评估进行患者选择的全球性ALEX试验所获得结果的一致性[2]。在总筛查人群 ($n = 2,219$) 中, *ALK*易位的发生率为5.4%, 对应的预期比率为5%[3]。87名基线特征与在ALEX试验中使用艾乐替尼治疗人群的特征相似的患者进入队列, 并接受每天两次600 mg艾乐替尼。

研究人员确认的ORR被定义为主要终点。根据研究人员和独立审查机构 (IRF), 实际达到的ORR分别为87.4%和92.0%, 这甚至超过了在ALEX中观察到的72.4%的确认ORR[4]。根据IRF, 11名患者 (12.6%) 经历完全缓解。基线CNS转移的存在不影响缓解率。在确认的缓解者组中, 6个月时的无事件率为90.4%。在分析时尚未达到中位PFS, 12个月PFS率为78.38%。艾乐替尼的安全性特征与在先前III期试验中所建立的特征和上市后经验一致。总体而言, 这些结果证明了将基于血液的NGS作为向*ALK*阳性NSCLC患者的临床决策提供信息的方法的临床效用。

来自ALEX试验的最终PFS数据

进行了全球性随机化III期ALEX研究以在303名初治的*ALK*阳性晚期NSCLC患者中比较艾乐替尼与克唑替尼的疗效和安全性。Mok等人报告了在艾乐替尼37.8个月的中位随访和克唑替尼23.0个月的中位随访后, 成熟的PFS和更新的OS数据[4]。

根据该分析, 艾乐替尼和克唑替尼的中位研究人员评估的PFS分别为34.8和10.9个月 (HR, 0.43; $p < 0.0001$)。PFS获益在存在和不存在基线CNS转移的患者中一致 (HR分别为0.37和0.46)。在艾乐替尼组中, 患者在PFS方面显示更高的无事件率, 与是否存在基线CNS转移无关。第4年, 整个艾乐替尼治疗队列有43.7%的患者是无事件的, 但克唑替尼组中没有患者适用该种情况。

总生存期数据仍不成熟; 其中, 艾

表
接受恩曲替尼的*NTRK*和*ROS1*阳性NSCLC患者中观察到的缓解率

缓解者, n (%)	<i>ROS1</i> 阳性肿瘤患者 ($n = 53$)	<i>NTRK</i> 阳性肿瘤患者 ($n = 10$)
客观缓解	42 (79.2)	7 (70.0)
完全缓解	5 (9.4)	1 (10.0)
部分缓解	37 (69.8)	6 (60.0)
疾病稳定	1 (1.9)	1 (10.0)
疾病进展	4 (7.5)	0
非完全/部分缓解	2 (3.8)	0
缺失/无法评价	4 (7.5)	2 (20.0)

乐替尼和克唑替尼的4年总生存率分别为64.5%和52.2%。确认的ORR为72.4%与60.9%, 这与原始数据截止时的结果保持一致[2]。考虑到中位治疗持续时间的差异 (27.7与10.8个月), 艾乐替尼与依唑替尼相比继续显示出有利的安全性特征。作者得出结论认为, 该分析证明了艾乐替尼在未经治疗的*ALK*阳性NSCLC患者中的优越疗效。

*NTRK*阳性疾病中的恩曲替尼 (entrectinib)

神经营养性原肌球蛋白受体激酶 (*NTRK*) 基因融合起到致癌驱动因子的作用, 并在约0.3%的包括肺癌在内的实体瘤中发生[5]。TRKA/B/C、*ROS1*和*ALK*抑制剂恩曲替尼已被设计用于在全身水平和在CNS内具有*NTRK*基因融合的肿瘤。基于来自在15个国家的超过150个地点进行的三项I/II期试验ALKA-372-001、STARTRK-1和STARTRK-2的综合分析的结果, FDA加速批准将恩曲替尼用于治疗具有携带*NTRK*基因融合的实体瘤的成年患者[6]。所有这些研究均包括*NTRK*、*ROS1*或*ALK*阳性肿瘤患者。

在2019年ESMO大会上, Rolfo等人介绍了来自5个月的额外随访后的综合分析的更新数据[7]。疗效可评价人群包括54名晚期*NTRK*阳性实体瘤患者, 其中10名个体患有肺癌。在分析

时, ORR保持在59.3%的高水平, 有4名完全缓解 (7.4%)。缓解持续的中位时间为12.9个月。中位PFS和OS分别为11.8和23.9个月。全身缓解率根据基线CNS疾病状态没有差异。作者指出, OS和缓解持续时间均比先前分析报告的时间更长[6]。

在具有基线脑转移的患者中, 恩曲替尼产生了临床上显著且持久的获益。颅内ORR和PFS分别为54.5%和14.3个月, 并且尚未达到中位颅内缓解。

*ROS1*重排治疗组

De Braud等人报告了关注肺癌患者的ALKA-372-001、STARTRK-1和STARTRK-2试验的综合分析的更新结果[8]。在63名个体中, 分别有53名和10名患有*ROS1*阳性和*NTRK*阳性肺癌。这两个队列的ORR分别为79.2%和70.0% (表)。各组中完全缓解的发生率约为10%。在*ROS1*阳性人群中, 中位缓解持续时间为24.6个月; 中位PFS达19.0个月, 而中位OS尚未达到。

在具有脑转移的*ROS1*阳性患者 (ORR, 73.9%; 中位缓解持续时间, 不可估计) 和不具有脑转移的*ROS1*阳性患者 (ORR, 83.3%; 中位缓解持续时间, 24.6个月) 中观察到临床上有意义且持久的缓解。具有基线CNS病灶的队列的颅内缓解率为55%。其中, 缓解持续的中位时间为12.9个月, 颅内

PFS为7.7个月。STARTRK-2、STARTRK-1和ALK-372-001的两项分析均显示恩曲替尼具有良好的耐受性，且安全性特征与先前报道一致。

NRG1融合：使用阿法替尼的临床经历

各种类型的肿瘤都携带可操作的NRG1基因融合，该NRG1基因融合显示通过ErbB信号传导增加细胞增殖，并且可能起到致癌驱动因子的作用[9-11]。

这些融合在实体瘤中的总发生率估计为约0.2%，但据报道在侵袭性黏液

性肺腺癌中高达31%[11,12]。基于NRG1阳性肿瘤中ErbB信号通路的参与，泛ErbB家族阻断剂阿法替尼是这些患者的潜在治疗选择。Liu等人介绍了支持该假设的7个病例报告，其中包括4个肺癌病例[13]。3名患者接受了非黏液性肺腺癌的治疗，1名患者接受了侵袭性黏液性腺癌的治疗。所有患者在服用阿法替尼前均已接受过多条治疗线，其中一名患者甚至接受过14条先前治疗线。

3名患者达到作为最佳总体缓解的部分缓解，并证明是持久的（最佳缓解持续时间，18至24个月），其中2例的

治疗仍在进行当中。一名患者获得了持续4个月的疾病稳定。根据作者的结论，这些发现增加了越来越多的证据，显示阿法替尼是NRG1融合阳性肿瘤患者的潜在治疗选择，特别是在没有其他驱动畸变的情况下。分子检测在NRG1融合发生率较高的侵袭性黏液性肺腺癌中可能尤为重要。■

参考文献

- 1 Gadgil SM et al., Phase II/III blood-first assay screening trial (BFAST) in treatment-naïve NSCLC: initial results from the ALK+ cohort. ESMO 2019, abstract LBA81_PR
- 2 Peters S et al., Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2017; 377(9): 829-838
- 3 Dearden S et al., Mutation incidence and co-incidence in non small-cell lung cancer: meta-analyses by ethnicity and histology (mutMap). Ann Oncol 2013; 24(9): 2371-2376
- 4 Mok T et al., Final PFS, updated OS and safety data from the randomized, phase III ALEX study of alectinib versus crizotinib in untreated advanced ALK+ NSCLC. ESMO 2019, abstract 1484PD
- 5 Okamura R et al., Analysis of NTRK alterations in pan-cancer adult and pediatric malignancies: implications for NTRK-targeted therapies. JCO Precis Oncol 2018; 2018. doi: 10.1200/PO.18.00183. Epub 2018 Nov 15.

- 6 <https://www.roche.com/media/releases/medcor-2019-08-16.htm>
- 7 Rolfo C et al., Updated efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive tumours: integrated analysis of STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001. ESMO 2019, abstract 476P
- 8 De Braud F et al., Entrectinib in locally advanced/metastatic ROS1 and NTRK fusion-positive non-small cell lung cancer: updated integrated analysis of STARTRK-2, STARTRK-1 and ALK-372-00. ESMO 2019, abstract 1488PD
- 9 Fernandez-Cuesta L & Thomas RK, Molecular pathways: targeting NRG1 fusions in lung cancer. Clin Cancer Res 2014; 21(9): 1989-1994
- 10 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)
- 11 Jonna S et al., Detection of NRG1 gene fusions in solid tumors. Clin Cancer Res 2019; 25(16): 4966-4972
- 12 Trombetta D et al., Frequent NRG1 fusions in Caucasian pulmonary mucinous adenocarcinoma predicted by Phospho-ErbB3 expression. Oncotarget 2018; 9(11): 9661-9671
- 13 Liu SV et al., Targeting NRG1 fusions in multiple tumour types: afatinib as a novel potential treatment option. ESMO 2019, abstract 1969P

CNS疾病不妨碍成功治疗

诊断时的神经症状负荷影响生存

脑转移在约35%的转移性NSCLC患者中有发生，并与多种神经症状以及不良预后相关[1]。然而，关于诊断时CNS病灶的症状负荷对预后的影响知之甚少。通过基于来自维也纳脑转移登记处的1608名具有新诊断的脑转移的NSCLC患者的现实队列的分析对此进行评估[2]。神经症状明显的情况占73.8%。症状包括神经功能缺损（61.3%）、颅内压升高迹象（30.3%）、癫痫发作（13.6%）和神经

心理学症状（14.5%）。

根据该分析，与有症状的患者相比，少症状或无症状的患者在确诊脑转移后经历显著更长的中位OS（11与7个月； $p < 0.001$ ）。有趣的是，颅内压升高迹象显示与延长的生存期具有显著相关性（8个月，无颅内压升高的患者为6个月； $p = 0.032$ ）。多变量分析确定了存在神经症状与确诊后生存期之间的独立关联。总体而言，该研究强调了将神经症状负荷整合到NSCLC和脑转移患者的预后评估中的重要

性。

根据CNS疾病的结果：单药派姆单抗……

KEYNOTE-001、010、024和042试验在NSCLC患者中比较了派姆单抗单药疗法与化疗[3-6]。根据基线时脑转移的存在，对这四项研究进行了汇总分析，以研究派姆单抗在PD-L1阳性疾病中的效应[7]。在所有试验中都预先指定了具有CNS病灶的患者的探索性亚组分

表1
基线时有或无脑转移的NSCLC患者中派姆单抗加化疗与单独化疗的结果

	有脑转移的患者		无脑转移的患者	
	派姆单抗+化疗 (n = 105)	化疗 (n = 66)	派姆单抗+化疗 (n = 643)	化疗 (n = 484)
中位总生存期, 月	18.8	7.6	22.5	13.5
OS的HR	0.48		0.63	
中位无进展生存期, 月	6.9	4.1	8.8	5.3
PFS的HR	0.44		0.55	
总体缓解率, n (%)	41 (39.0)	13 (19.7)	351 (54.6)	154 (31.8)
中位缓解持续时间, 月	11.3	6.8	12.2	6.0
缓解持续时间 ≥ 12个月, n (%) ^a	15 (45.7)	0 (未达到)	101 (50.8)	21 (37.0)

析。Mansfield等人介绍了共3,170名个体的数据, 其中293名具有脑转移(其中199名和94名分别接受派姆单抗和化疗), 而2,877名未显示脑部疾病(派姆单抗: n=1,754; 化疗: n=1,123)。每个治疗组中近半数患者的肿瘤比例评分(TPS) ≥ 50%。

派姆单抗在TPS ≥ 50%的患者中的临床获益类似, 与基线时脑转移的存在无关。派姆单抗和化疗组中具有CNS病灶的患者的中位OS为19.7与9.7个月(HR, 0.78), 而无CNS病灶的患者的中位OS为19.4与11.7个月(HR, 0.66)。对于PFS获得了相当的风险降低, 具有脑转移的患者的PFS为4.1与4.6个月(HR, 0.70), 无脑转移的患者为6.5与6.1个月(HR, 0.69)。同样, 在TPS ≥ 1%的组中, 派姆单抗产生相似的OS和PFS效应。

对于有无脑转移的患者, 使用派姆单抗在所有肿瘤部位测得的缓解率均高于化疗。在具有脑部病灶的组中, TPS ≥ 50%和TPS ≥ 1%的派姆单抗治疗患者的中位缓解持续时间均尚未达到, 而化疗分别为7.6和8.3个月。派姆单抗单药疗法显示出可控的安全性特征, 与是否存在脑转移无关。作者在结论中强调, 派姆单抗单药疗法是PD-L1阳性晚期NSCLC患者(包括具有已治疗的稳定脑转移的患者)的标准疗法。

.....和派姆单抗加化疗

同样, Powell等人报告了KEYNOTE-021、189和407试验的探索性汇总分析, 该分析评价了基线时有或无稳定脑转移的NSCLC患者的结果[8]。这些研究已经测试了一线派姆单抗加铂类化疗与化疗的比较[9-12]。在共1,298名患者中, 研究入选时有171名具有脑转移(派姆单抗加化疗: n=105; 化疗: n=66), 1,127名不具有脑转移(派姆单抗加化疗: n=643; 化疗: n=484)。

在两组中, 派姆单抗加化疗相对于化疗具有改善的结果(表1)。对于OS、PFS、ORR和缓解持续时间均为如此。组合在有无脑转移的患者中均具有可控的安全性特征。在实验组中, 脑部病灶的存在与影响CNS的不良事件的比率增加无关。作者指出, 派姆单抗加化疗是晚期NSCLC患者(包括具有已治疗和未治疗的无症状脑转移的患者)的标

准治疗策略。

GIDEON: 阿法替尼的现实经历

在EGFR突变患者中, 发生脑转移的NSCLC患者的比例高达40%至60%[13-15]。前瞻性地评估阿法替尼在EGFR突变晚期NSCLC条件下的现实应用的非干预性德国GIDEON研究的子分析证明了该治疗在具有基线脑转移的患者中的活性[16]。GIDEON包括49名具有脑部病灶的患者(占总人群的32.5%)。值得注意的是, 这一比例高于使用阿法替尼进行的随机化对照试验中的比例[17,18]。

脑转移的存在与否对ORR或DCR无影响(表2)。与CNS病灶的负面预后影响相一致, 具有脑转移的患者的中位PFS短于无转移的患者(10.6与16.0个月)。在分析时尚未达到中位OS。安全性结果与关键的LUX-Lung临床试

表2
阿法替尼在有无基线脑转移的EGFR突变NSCLC患者中的临床疗效

	有脑转移的患者	无脑转移的患者
12个月总生存率, %	78.1	76.9
中位无进展生存期, 月	10.6	16.0
12个月无进展生存率, %	43	60
总体缓解率, %	74	73
疾病控制率, %	91	90

验[18-20]中报道的一致，且在阿法替尼治疗期间发生的不良事件在有无脑转移的患者之间没有差异。综上所述，这些数据强调了阿法替尼在具有CNS病灶的患者中的疗效和安全性，因此支持在此治疗条件下使用阿法替尼。 ■

参考文献

- 1 Gibson AJW et al.**, Impact of number versus location of metastases on survival in stage IV M1b non-small cell lung cancer. *Med Oncol* 2018; 35(9): 117
- 2 Steindl A et al.**, Impact of neurological symptom burden on the survival prognosis in a real-life cohort of patients with non-small cell lung cancer brain metastases. ESMO 2019, abstract 402PD
- 3 Garon EB et al.**, Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 2018-2028
- 4 Herbst RS et al.**, Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1540-1550
- 5 Reck M et al.**, Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1823-1833
- 6 Mok TSK et al.**, Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 393: 1819-1830
- 7 Mansfield AS et al.**, Outcomes with pembrolizumab monotherapy in patients with PD-L1-positive NSCLC with brain metastases: pooled analysis of KEYNOTE-001, 010, 024, and 042. ESMO 2019, abstract 1482O
- 8 Powell SF et al.**, Pembrolizumab plus platinum-based chemotherapy in NSCLC with brain metastases: pooled analysis of KEYNOTE-021, 189, and 407. ESMO 2019, abstract 1483PD
- 9 Gandhi L et al.**, Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 378(22): 2078-2092
- 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 Paz-Ares L et al.**, Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 379(21): 2040-2051
- 12 Borghaei H et al.**, 24-month overall survival from KEYNOTE-021 Cohort G: pemetrexed and carboplatin with or without pembrolizumab as first-line therapy for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2019; 14(1): 124-129
- 13 Iuchi T et al.**, Frequency of brain metastases in non-small-cell lung cancer, and their association with epidermal growth factor receptor mutations. *Int J Clin Oncol* 2015; 20: 674-679
- 14 Hendriks LE et al.**, EGFR mutated non-small cell lung cancer patients: more prone to development of bone and brain metastases? *Lung Cancer* 2014; 84: 86-91
- 15 Bhatt VR et al.**, Brain metastasis in patients with non-small-cell lung cancer and epidermal growth factor receptor mutations. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3162-3164
- 16 Laack E et al.**, Patients with brain metastases treated with afatinib in clinical practice – results from the prospective non-interventional study GIDEON. ESMO 2019, abstract 1536PD
- 17 Schuler M et al.**, First-line afatinib versus chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer and common epidermal growth factor receptor gene mutations and brain metastases. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 380-390
- 18 Park K et al.**, Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(5): 577-589
- 19 Wu Y-L et al.**, Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 213-222
- 20 Sequist LV et al.**, Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3327-3334

专访: Stephen Liu, MD, 美国华盛顿特区乔治城大学伦巴狄综合癌症中心

即便是罕见的可操作驱动因子也至关重要

在*NRG1*定向治疗的临床评估方面，我们如今进展如何？

*NRG1*融合属于致癌事件，即在所有肿瘤类型中均有发生的转化事件，但发生频率相当低。在所有肿瘤类型中，它们的发生率均小于1%。一些报道估计*NRG1*融合的发生率约为0.2%[1]。尽管*NRG1*融合并非常见事件，但它们代表着重要的可操作驱动因子。在细胞水平上，*NRG1*融合伴侣为*NRG1*的EGF样结构域提供跨膜锚定。然后，该

EGF结构域充当与HER3或HER4相互作用的配体，HER3或HER4将会异二聚化并经由MAPK/PI3K途径通过磷酸化诱导信号传导。

在2019年ESMO大会上，我们看到了药物在*NRG1*阳性肺癌中具有活性的一些早期迹象，以及对于正在进行或处于计划阶段的一些前瞻性试验的更新。在先前的病例报告中观察到使用泛ErbB TKI阿法替尼带来明显的缓解，

这一情况得到了在2019年ESMO大会上介绍的一系列更新病例的支持[2]。当然，鉴于这些报告的性质，实际上并未告知我们缓解率，而是告诉我们*NRG1*融合是可操作的驱动因子，其证明了我们正在可行治疗靶标中寻找的主要特征：快速缓解、潜在的持久缓解和显著缓解。作为明确的靶标，我们应当在其得以鉴定时就对其采取行动。一些试验正在开发当中，希望在未来的几年，我们将会看到在发生这

些罕见但重要事件的患者中获得的结果。

在可预见的未来，是否会出现任何新型的肺癌治疗分子靶标？

在NSCLC的治疗中建立的分子靶标确实指导了我们最初的治疗。获批药物可用于EGFR、ALK、ROS1、BRAF和NTRK阳性疾病。我们最近观察到RET融合出现作为明确可操作的驱动因子。高度选择性RET激酶抑制剂，如selpercatinib和pralsetinib (BLU-667)，有望很快获准用于治疗RET阳性肿瘤。MET外显子14跳跃突变、EGFR外显子20突变和HER2插入是明确可操作的驱动因子。我们对这些靶标尚无



Stephen Liu, MD,
美国华盛顿特区乔治城大学伦巴狄综合癌症中心

FDA批准的药物，但是这些药物势必会在不久的将来出现。对于具有NRG1融合肺癌的治疗，仍然缺乏显示靶向

药物疗效的前瞻性研究，同样它们也将在未来出现。

我们可以设想存在更多的致癌驱动畸变，但是它们将更加难以寻找，因为它们可能比我们已经找到的畸变更不常见。然而，鉴别这些驱动因子十分重要，因为它们影响肿瘤生物学，并将有助于靶向治疗的选择，更重要的是可能会因此而不再选择免疫疗法。

参考文献

- 1 Jonna S et al., Detection of NRG1 gene fusions in solid tumors. Clin Cancer Res 2019; 25(16): 4966-4972
- 2 Liu SV et al., Targeting NRG1 fusions in multiple tumour types: afatinib as a novel potential treatment option. ESMO 2019, abstract 1969P

小细胞条件下的新兴生存获益

IMpower133: 更新的OS结果

鉴于广泛期小细胞肺癌 (ES-SCLC) 患者的不良预后，因此迫切需要有效的一线治疗选择。全球性双盲随机化安慰剂对照的I/III期IMpower133研究是证明PD-L1抑制剂阿特朱单抗加卡铂和依托泊苷 (etoposide) 相比于安慰剂加化疗在ES-SCLC中的生存获益的首项试验[1]。两个治疗组的中位OS为12.3与10.3个月 (HR, 0.70; $p = 0.007$)，伴有可耐受的安全性特征。基于这些结果，阿特朱单抗加卡铂和依托泊苷已获准用于ES-SCLC患者的一线治疗。

Reck等人介绍了额外的9个月随访 (中位随访, 22.9个月) 后IMpower133的更新OS发现[2]。在ITT人群中，阿特朱单抗加化疗产生持续的OS改善 (中值, 12.3与10.3个月; HR, 0.76; $p = 0.0154$)。在18个月时进行的标志分析证明实验组中13 %的生存优势 (34.0 %

与21.0 %)。根据作者的结论，这些结果进一步支持将阿特朱单抗与化疗的组合用作整个患者人群中未经治疗的ES-SCLC的新标准治疗。

CASPIAN和IMpower133的附加分析

类似地，全球性随机化开放标签III期CASPIAN研究显示了在初治ES-SCLC患者中，一线度伐鲁单抗 (durvalumab) 加依托泊苷加铂类化疗 (EP) 相比于单独EP在OS方面统计上显著的改善 (中位OS, 13.0与10.3个月; HR, 0.73; $p = 0.0047$) [3]。未注意到附加毒性。在2019年ESMO大会上，Paz-Ares等人报告了CASPIAN试验中的首次进展模式和患者报告结果[4]。该分析表明，与对照组相比，度伐鲁单抗治疗组中在数值上有更少的患者在首次进展时出现新病灶 (41.4 %与47.2 %)。但是，在新的脑

部/CNS病灶方面未发现差异 (11.6 %与11.5 %)。与疗效结果一致，包括至所有症状恶化的时间、作用性和健康相关生活质量在内的所有患者报告结果相比于单独EP都更有利于度伐鲁单抗+EP。

IMpower133和CASPIAN均基于生物标志物表达分析了生存情况。IMpower133的探索性分析包括PD-L1免疫组织化学和血液肿瘤突变负荷的评估，表明患者从添加阿特朱单抗中获得OS获益，而与生物标志物状态无关[2]。然而，PD-L1评估所基于的数据集有限，因为仅有34 %的ITT人群是PD-L1可评价的。同样，CASPIAN显示PD-L1表达与临床结果之间无显著相互作用[4]。51.6 %患者的PD-L1状态可评价。PD-L1表达较低，其中分别有94.9 %和77.6 %显示肿瘤细胞和免疫细胞中水平 < 1 %。两项试验的作者均得出结论认为，需要进一步分析来评价潜在生物标志物与ES-SCLC患者临床结

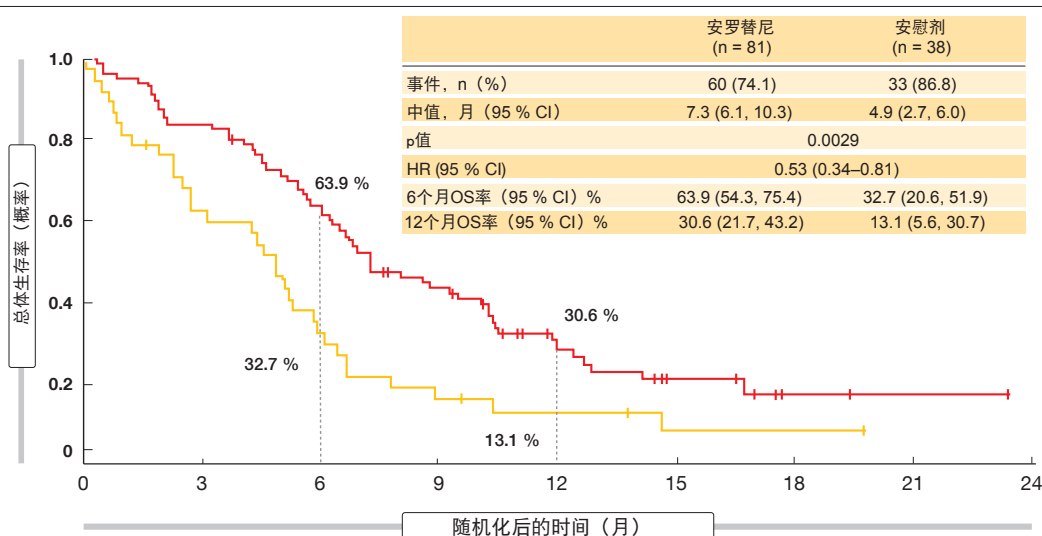


图: ALTER1202: 在接受过两线或更多线先前化疗治疗的患者中, 安罗替尼相比于安慰剂的总体生存率优势

果的关联。

三线及后线: 安罗替尼 (anlotinib)

多靶点TKI安罗替尼通过选择性地抑制各种生长因子受体而起作用, 这些受体增强促血管生成途径以及肿瘤增殖, 并在SCLC中表达水平提高。多中心随机化双盲II期ALTER1202试验在≥2线化疗后发生进展的局限期SCLC或ES-SCLC患者中评估了安罗替尼。先前分析已显示与安慰剂相比的显著PFS改善(4.1与0.7个月; HR, 0.19; $p < 0.0001$) [5]。当时, 关于生存期的发现尚未成熟。

根据在2019年ESMO大会上介绍的更新OS结果, 安罗替尼显著优于安慰剂, 中位OS为7.3与4.9个月 (HR, 0.53; $p = 0.0029$; 图) [6]。6个月 (63.9 %与32.7 %) 和12个月 (30.6 %与13.1 %) 时安罗替尼的生存率均超过安慰剂的观察结果。大多数亚组获益于积极治疗。具有脑转移的患者显示死亡率降低了77% (中位OS, 6.3与2.6个月; HR, 0.23; $p = 0.0009$)。在该队列中, 6个月存活率为55.7 %与0 %。

ALTER1202是证明在至少两条治疗线后经历治疗失败的复发性SCLC患者的生存优势的首项随机化双盲研究。作者建议, 应考虑将安罗替尼作为二

线或后线化疗后进展的SCLC患者的新标准治疗。

参考文献

- 1 Horn L et al., First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2220-2229
- 2 Reck M et al., IMPOWER133: Updated overall survival analysis of first line atezolizumab + carboplatin + etoposide in extensive stage SCLC. ESMO 2019, abstract 17360
- 3 Paz Ares L, et al. Overall survival with durvalumab plus etoposide-platinum in first-line extensive-stage SCLC: results from the CASPIAN study. WCLC 2019, abstract PL02.11
- 4 Garassino MC et al., PD-L1 expression, patterns of progression and patients reported outcomes with durvalumab plus platinum etoposide in ES SCLC: results from CASPIAN. ESMO 2019, abstract LBA89
- 5 Cheng Y et al., Anlotinib as third-line or further-line treatment in relapsed SCLC: a multicenter, randomized, double-blind phase 2 trial. *J Thorac Oncol* 2018; 13(10): S351-S352
- 6 Cheng Y et al., Overall survival update in ALTER 1202: anlotinib as third line or further line treatment in relapsed SCLC. ESMO 2019, abstract 17380

Expert interviews at ESMO 2019

www.memo
inoncology.com



watch video

Filippo de Braud, MD, explains what can be achieved with TRK inhibition in *TRK*-fusion-positive NSCLC, indirectly compares the performance of entrectinib to crizotinib in *ROS1*-positive disease and shares his opinion on the intracranial activity of entrectinib.



watch video

Michaël Duruisseaux, MD, PhD, gives an overview on the role of *NRG1* gene fusion in the tumorigenesis of lung cancer, the clinical experience with targeted treatment and the importance of molecular testing with respect to *NRG1* fusions.



watch video

Ioannis Metaxas, MD, talks about the rationale for the evaluation of lurbinectedin in malignant pleural mesothelioma, the clinical results with lurbinectedin in patients with mesothelioma to date and other areas of lung cancer treatment in which lurbinectedin might prove useful in the future.



watch video

Stephen Liu, MD, on the latest insights in the field of *ALK*-targeted treatment in lung cancer, a recent update on the clinical evaluation of *NRG1*-directed therapies, as well as novel molecular targets for lung cancer treatment in the foreseeable future.

