Springer Medizin

© Springer-Verlag 2018

www.memoinoncology.com

03/18

memo – inOncology 特刊

ESMO 2018大会报告

肺癌全球大会文摘

欧洲肿瘤内科学会（ESMO）大会报告，2018年10月19日-23日，德国慕尼黑

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:** © 2018 Springer-Verlag GmbH Austria. Springer Medizin is a Part of Springer Nature.
常务董事： Joachim Krieger, Dr. Alois Sillaber, Dr. Heinrich Weinheimer. **医学文案作者：** 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;
The editors of "memo, magazine of european medical oncology" assume no responsibility for this supplement.

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 检查点抑制在所有治疗线中表现优异

6 *EGFR*突变肺癌：活性和耐药性方面新发现

10 专访：支持EGFR TKI治疗用药顺序的若干原因

11 *ALK*和*MET*阳性疾病的有效治疗选择

© Judith Moser

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, 1. Interne Lungenabteilung, Otto-Wagner-Spital, 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; Enriqueta Felip, MD, PhD; Sanjay Popat, PhD, FRCP.

Boehringer Ingelheim

由Boehringer Ingelheim提供非限制性赞助

 © Springer-Verlag

序言

亲爱的同事们，

ESMO大会代表了欧洲主办的国际顶级肿瘤学活动。本年度的会议于10月19日至23日在德国慕尼黑举行，口号为“确保获得最佳癌症治疗”。包括各个肿瘤学科的专家、医疗保健决策者和患者权益倡导者在内，来自世界各地的约25,000名参与者讨论了癌症患者治疗中的创新以及将新见解转化为实际改进所面临的主要挑战。许多国家在结构上以及财政上存在的各种障碍仍会阻碍这一进程，因此需要共同作出努力进行克服。

本期《memo inOncology》总结了在ESMO大会上介绍的肺癌治疗领域的重要新数据。过去几年中，在免疫疗法途径和靶向治疗方面取得了很大进展，并且新得到的试验结果突显了随着在不同条件下以及将从其获益最大的适当患者人群中确定的治疗而不断出现的改进。在肿瘤显示*ALK*融合的这一少量但重要的患者组中可实现显著的结果改善；如今的医疗条件能够提供众多药物，诸如活性已通过单独试验在亚洲患者和全球人群中得到证实的艾乐替尼（alectinib）。布加替尼（brigatinib）和色瑞替尼（ceritinib）也能够带来持久的缓解，而新的化合物也近在咫尺。在*EGFR*突变领域存在许多活性剂，随着试验证据的出现并能够有所助益，本期解决了这些药剂的用药顺序这一重要问题。虽然胸部肿瘤学家可以从三代药剂中进行选择，但需要考虑耐药机制及其对后续治疗的影响。

最后，肺癌的免疫疗法无疑是ESMO大会的突出议题，数据证明了在新辅助和根治性III期条件下以及在姑息治疗情况下的效果。除了PD-L1表达状态外，肿瘤突变负荷逐渐成为检查点抑制剂疗法的新预测标志物，并且大会提供了额外的数据。最后，大量令人兴奋的新数据再次表明，我们控制肺癌的进程正大踏步向前。

© author's own

Sanjay Popat, PhD, FRCP
英国伦敦皇家马斯登医院胸内科肿瘤顾问医师

检查点抑制在所有治疗线中表现优异

新辅助疗法：NEOSTAR

患有早期和局部晚期（I-IIIA期）非小细胞肺癌（NSCLC）的患者通常需要接受手术，但长期结果仍有待改善。单独手术后的复发率基本上超过50%[1]。围手术期化疗是预防疾病复发的一种手段，与单独手术相比，其仅使5年生存率提高5%[2,3]。基于这些观察结果，抗PD-1疗法正在新辅助条件下进行测试，目的在于引发特定抗肿瘤应答并根除微转移[4]。

在开放标签随机化II期NEOSTAR试验中，36名接受切除术的I-IIIA期NSCLC患者在手术前接受3剂量3 mg/kg纳武单抗（nivolumab）单药疗法（A组）或3剂量3 mg/kg纳武单抗加1剂量1 mg/kg易普利姆玛（ipilimumab）（B组）[5]。将两组中的主要病理缓解（MPR；即≤10%活肿瘤细胞）定义为主要终点。MPR在新辅助疗法后被用作存活的替代指标。据推测，引入纳武单抗和/或纳武单抗加易普利姆玛将产生至少40 %的MPR率，超过引入铂类化疗所达到的MPR率。该研究无法在治疗组之间进行MPR比较。

生物标志物发现证实活性

89 %的患者完成了新辅助疗法，并有84 %接受了手术治疗。在切除组中，MPR率为31 %。纳武单抗和纳武单抗

© Springer-Verlag

表
对利用纳武单抗单药疗法以及纳武单抗加易普利姆玛进行的新辅助治疗的放射照相缓解

可评估*	n = 32*	纳武单抗 n = 16	纳武单抗 + 易普利姆玛 n = 16
完全缓解, n (%)	1 (3)	0 (0)	1 (6)
部分缓解, n (%)	6 (19)	5 (31)	1 (6)
疾病稳定, n (%)	19 (59)	8 (50)	11 (69)
疾病进展, n (%)	6 (19)	3 (19)	3 (19)
尚不可评估, n (%)	4	2*	2**

* 1例待进行, 1例在治疗当中, ** 2例在治疗当中

加易普利姆玛组分别有28%和33%的患者达到MPR。切除组中有19 %的患者的样本显示无存活肿瘤细胞（单独纳武单抗和组合分别为14 %和25 %）。放射照相客观缓解的发生率为22%（分别为31%和12%；**表**）。在放射照相缓解与MPR之间观察到正相关（p<0.002）。总体而言，纳武单抗和纳武单抗加易普利姆玛的新辅助治疗耐受性良好。

根据生物标志物分析，与未经治疗的肺肿瘤相比，两种方案均显著增加了增殖和活化的效应肿瘤浸润淋巴细胞（TIL）的百分比。此外，与未涉及到的肺相比，该治疗增加了肿瘤中的T细胞受体多样性（p = 0.021）。相比单独纳武单抗，组合似乎诱导不同T细胞亚群的更大增殖，但这种差异对于CD8阳性TIL和CD4阳性调节性T细胞不显著。与未涉及到的相邻肺组织相比，纳武单抗加易普利姆玛也显示增加了肿瘤中的T细胞受体同源性（p = 0.048）。

作者在结论中指出，这项研究补充了日益壮大的新辅助单药治疗数据集，并利用组合策略扩展了新辅助疗法的体验。局限在于每组中的样本量较小。探索性生物标志物分析正在进行当中。

PACIFIC的事后分析

III期PACIFIC试验已将durvalumab确定为在根治性放化疗后未经历进展的不可切除III期NSCLC患者的标准治疗。患者随机接受每2周（Q2W）durvalumab 10 mg/kg达12个月（n = 476）或者安慰剂（n = 237）。对于积极治疗，在无进展生存期（PFS；16.8与5.6个月；HR，0.52；p<0.001）[6]和总生存期（OS；未达到与28.7个月；HR，0.68；p = 0.0025）[7]方面均观察到显著获益。PACIFIC被设计用于在所有参与者中评估durvalumab，PD-L1测试不强制进行。37%的患者PD-L1状态未知。根据该试验，durvalumab已经在全球获准用于所有参与者人群，这包括在美国和日本，但欧盟除外，在欧盟批准限于肿瘤细胞表达PD-L1≥1%的患者。

在2018年ESMO大会上报告的一项事后分析一方面研究了PACIFIC中基于PD-L1表达的结果，另一方面研究了先前同时放化疗方法的组分[8]。PD-L1分析证明，在肿瘤细胞表现出PD-L1表达≥1%的患者中，durvalumab在PFS（17.8与5.6个月；HR，0.46；**图1**）和OS（未达到与29.1个月；HR，0.53）方面带来了获益。在PD-L1表达<1%的患者中，注意到PFS改善（10.7与5.6个月；HR，0.73），但OS结果受到安慰剂组表现的困扰。在该组中，生存曲线的轨迹在前12个月有利于durvalumab，这对应于患者接受治疗的时间，而安慰剂治疗的患者在剩余的随访期间表现更好（HR，1.36）。可能解释安慰剂组表现过好的因素包括事件数量较少和亚组数量有限，以及基线特征的不平衡。重要的是，无论PD-L1表达如何，都观察到类似的安全性特征。根据作者的观点，由于在事后探索性亚组分析方面存在局限性，因此无法得出PD-L1状态结果的明确结论。

此外，分析测试了前述治疗对化疗和放射剂量的影响。这些数据显示，无论化疗类型、使用的放射剂量

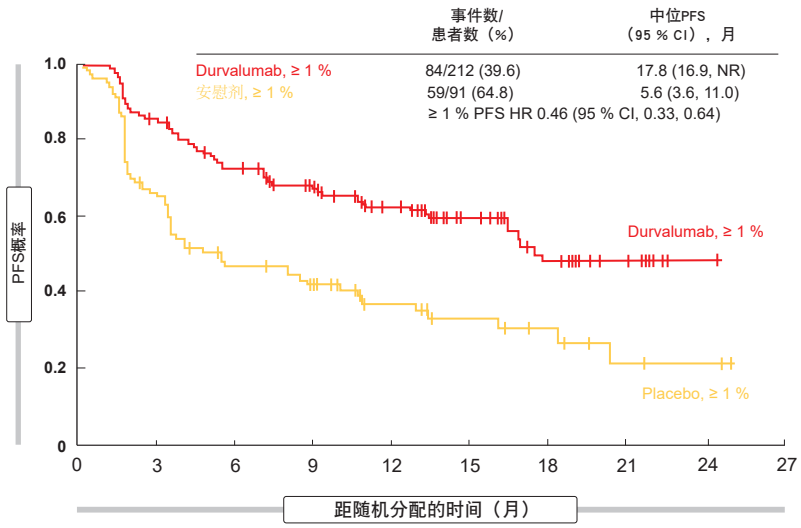


图1: 在PACIFIC试验中用durvalumab治疗的PD-L1 ≥ 1 %表达组中的无进展生存期改善

© Springer-Verlag

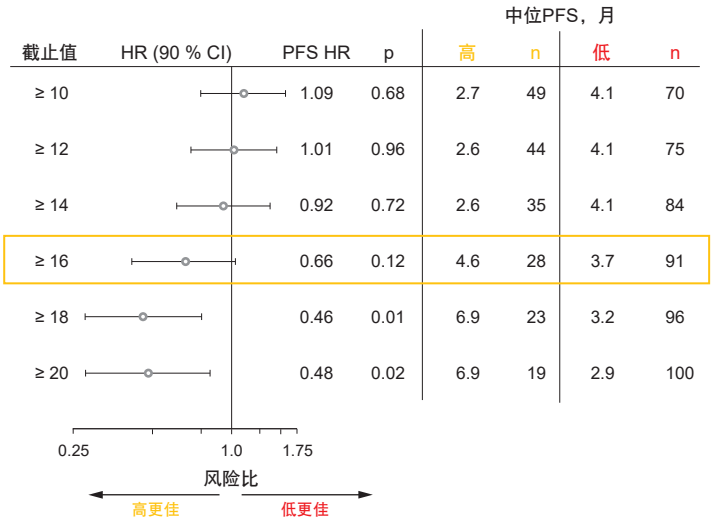


图2: B-F1RST研究：根据bTMB评分的无进展生存期森林图

或从放射结束到随机化的时间如何，durvalumab在PFS和OS方面带来一致的获益。同样，无论距放射时间如何，毒性特征均相似。总体而言，这些数据支持将放化疗后使用durvalumab的PACIFIC方案作为不可切除III期NSCLC的新标准治疗。

IMpower130：atezolizumab加化疗

在随机化开放标签III期IMpower130试验中研究了使用atezolizumab作为化疗之外的添加药物对非鳞状IV期NSCLC的一线治疗[9]。卡铂（carboplatin）加白蛋白结合型紫杉醇（nab-paclitaxel）构成化疗骨干，在实验组中联合atezolizumab（n = 451），而在对照组中单独给予（n = 228）。研究发现支持将atezolizumab加化疗作为晚期非鳞状NSCLC的治疗选择，而不考虑PD-L1状态如何。IMpower130在由随机化患者组成的意向治疗的野生型人群中达到其PFS和OS的共同主要终点，该人群不包括*EGFR*或*ALK*基因组改变的患者。Atezolizumab组合使进展和死亡的风险降低36 %（中位PFS，7.0与5.5个月；HR，0.64；p<0.0001）。死亡风险降低达21%，并且具有统计上显著且临床相关的4.7个月的OS获益（18.6与13.9个月；HR，0.79 %；p = 0.033）。基于atezolizumab的治疗的12个月PFS率是对照组的两倍（29.1 %与14.1 %）。此外，该分析显示，基于atezolizumab的治疗的客观缓解率（ORR）较高（49.2%与31.9%），并且中位缓解持续时间显著延长（8.4与6.1个月；p = 0.0004）。在分析时，36.8%与19.4%的患者具有持续缓解。

除招募时具有肝转移的患者外，所有亚组均发生总生存期和PFS获益。同样，添加atezolizumab可在所有PD-L1队列（高PD-L1、低PD-L1和PD-L1阴性）中均带来PFS获益。对于OS而言，在PD-L1亚组中获得的结果也有利于实验组，但治疗组之间的差异并不显著。*EGFR/ALK*阳性亚组未获得任何统计上显著的PFS或OS优势。Atezolizumab加化疗的安全性特征与在单药治疗条件下观察到的不良事件一致。研究未产生新的安全性信号。

bTMB作为预测标志物

肿瘤突变负荷（TMB）是检查点抑制剂疗法的新兴预测标志物。然而，在诊断时不是总能获得足以用于TMB测试的肿瘤组织。因此，基于血液的TMB（bTMB）构成最近正在接受评估的非侵入性替代物。Kim等人报告了单组II期B-F1RST研究的主要疗效结果，该研究是测试bTMB作为一线NSCLC中atezolizumab单药治疗的预测生物标志物的首项前瞻性试验[10]。具有任何组织学的IIIB/IVA期NSCLC且未进行PD-L1选择的患者（n = 152）接受atezolizumab 1,200 mg Q3W直至进展。将预先设定的bTMB截止值定义为16。总计119名患者组成生物标志物可评估人群（BEP），即基线可评估血液样本显示出足以用于测试的肿瘤含量的人群。其中91名患者和28名患者分别具有低bTMB（<16）和高bTMB（≥16）。

研究人员评估的ORR作为疗效终点，在BEP中达到10.1%，其中高bTMB亚组的患者相比于低bTMB组的患者显示出显著改善的缓解率（28.6%与4.4%；p=0.0002）。探索性分析显示，改善的缓解具有更高的截止值。当截止值设定为≥ 20时，两组之间的差异更大，为36.8%与5.0%（p<0.0001）。bTMB评分≥ 16的患者尚未达到中位缓解持续时间。同样，在PFS方面，bTMB较高的患者比bTMB较低的患者表现更好，但并不显著如此（4.6与3.7个月；HR，0.66；p = 0.12）。在9个月时，PFS率为37.4 %与9.7 %。对于OS而言，数据尚未成熟。当通过各种bTMB截止值（≥ 10，≥ 16，≥ 20）进行分析时，PFS和OS均随着评分增加而改善（**图2**）。对于两个终点而言，预先设定的评分≥16似乎是明确区分疗效的拐点。Atezolizumab耐受性良好。bTMB目前正在前瞻性随机化III期试验中进行验证。

派姆单抗（pembrolizumab）的长期结果：KEYNOTE-010

随机化开放标签II/III期KEYNOTE-010研究显示，在先前接受过治疗的表达PD-L1的晚期NSCLC患者中，两种剂量

© Springer-Verlag

的派姆单抗单药治疗的OS活性均优于多西他赛（docetaxel）[11]。在2018年ESMO大会上，Herbst等人介绍了另外30个月随访带来的OS和安全性更新结果，以及完成35个周期或2年派姆单抗治疗的患者的结果[12]。

根据该分析，与多西他赛相比，派姆单抗继续延长OS。在PD-L1肿瘤比例评分（TPS）≥50%的人群中，35%与13 %的患者在36个月时存活（中位OS，16.9与8.2个月；HR，0.53；p<0.00001）。对于TPS≥1%的患者，该比例分别为23%和11%（中位OS，11.8与8.4个月；HR，0.69；p<0.00001）。

79名患者完成了35个周期或2年的治疗。在该组中，根据独立中心审查，95%的患者具有完全或部分缓解。在分析时，64%的患者持续缓解。尚未达到中位缓解持续时间；中位PFS和中位OS同样如此。在36个月时，98.7%的患者存活，且70.3%的患者既存活又无进展。25名患者在停止35个周期或2年的治疗后经历疾病进展。其中，14名能够开始第二疗程的派姆单抗治疗，部分缓解达到43 %。稳定疾病的发生率为36%。派姆单抗治疗在完成35个周期或2年治疗的患者中的长期安全性特征证明是可控的。 ■

参考文献

1 Howington JA et al., Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013; 143(5 Suppl): e278S-e313S
2 Pignon JP et al., Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. J Clin Oncol 2008; 26(21): 3552-3559
3 NSCLC Meta-analysis Collaborative Group, Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. Lancet 2014; 383: 1561-1571
4 Forde PM et al., Neoadjuvant PD-1 blockade in resectable lung cancer. N Engl J Med 2018; 378(21): 1976-1986
5 Cascone T et al., NEOSTAR: neoadjuvant nivolumab or nivolumab plus ipilimumab for resectable non-small cell lung cancer. ESMO 2018, abstract LBA49
6 Antonia SJ et al., Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2017; 377(20): 1919-1929
7 Antonia SJ et al., Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. N Engl J Med 2018 Sep 25. doi: 10.1056/NEJMoa1809697
8 Faivre-Finn C et al., Exploratory analyses of overall survival in PACIFIC. ESMO 2018, abstract 13630
9 Cappuzzo F et al., IMpower130: efficacy and safety from a randomised phase 3 study of carboplatin and nab-paclitaxel with or without atezolizumab in 1L advanced non-squamous NSCLC. ESMO 2018, abstract LBA53
10 Kim ES et al., Primary efficacy results from B-F1RST, a prospective phase II trial evaluating blood-based tumour mutational burden (bTMB) as a predictive biomarker for atezolizumab in 1L non-small cell lung cancer (NSCLC). ESMO 2018, abstract LBA55
11 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
12 Herbst RS et al., Long-term survival in patients with advanced NSCLC in the KEYNOTE-010 study overall and in patients who completed 2 years of pembrolizumab. ESMO 2018, abstract LBA63

*EGFR*突变肺癌：活性和耐药性方面新发现

厄洛替尼（erlotinib）作为新辅助策略

在IIIA-N2期NSCLC患者中，当前的多模式治疗选择包括根治性放化疗、手术后辅助化疗或者新辅助治疗后手术切除。标准一线EGFR酪氨酸激酶抑制剂（TKI）厄洛替尼已被证明在IIIA-N2期NSCLC的新辅助治疗条件下具有可行性[1]。因此，开放标签随机化II期CTONG-1103试验在局部晚期*EGFR*突变NSCLC患者中比较了厄洛替尼与顺铂（cisplatin）类化疗作为新辅助治疗/辅助治疗[2]。在手术前，将患者随机分配为150 mg/d厄洛替尼达42天（n = 37）或每周3次吉西他滨（gemcitabine）+顺铂达2个周期（n=35）。手术后，实验组患者继续接受150 mg/d厄洛替尼达12个月，而对照组患者再接受2个周期的化疗。ORR构成主要终点。

新辅助治疗厄洛替尼确实增加了ORR，但未达到显著程度（54.1 %与34.3 %；p = 0.092）。手术结果在数值上有利于厄洛替尼：实验组患者接受手术治疗的比例更高（83.8%与68.6%；p=0.129），并且厄洛替尼治疗组的完全切除率更高（73.0%与62.9%；p=0.358），淋巴结分期下降也是如此（10.8 %与2.9 %；p = 0.185）。可获得50个手术切除的样本。在两组中，未发生病理上的完全缓解，但使用厄洛替尼组更常获得主要病理缓解（10.7%与0%）。厄洛替尼导致PFS显著改善，而PFS被定义为次要终点（21.5与11.9个月；HR，0.42；p = 0.003；**图1**）。在分析时，OS数据尚未达到成熟。术后并发症在两组之间均衡发生，与新辅助疗法/辅助疗法相关联的不良事件与先前报道一致。正如作者所总结，该方案需要在新辅助条件下进一步探索。

一线吉非替尼（gefitinib）联合化疗

单药EGFR TKI治疗已成为晚期*EGFR*突变NSCLC患者的标准一线策略，但据

© Springer-Verlag

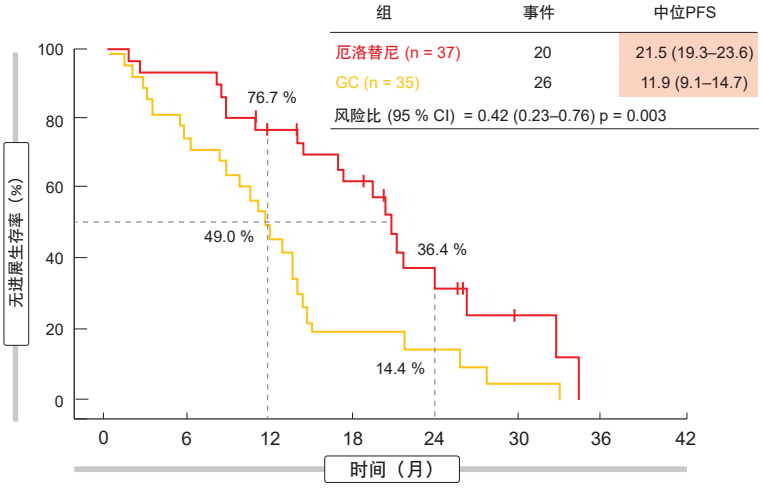


图1: 新辅助条件下的厄洛替尼与化疗：EGFR TKI治疗观察到的无进展生存率优势

推测，添加化疗可能进一步改善结果。III期NEJ009试验在总计342名先前未经治疗的IIIB/IV期非鳞状*EGFR*突变NSCLC患者中测试了卡铂加培美曲塞（pemetrexed）和吉非替尼与单独吉非替尼的比较[3]。在实验组中，给予吉非替尼加化疗达4至6个周期，然后用吉非替尼加培美曲塞维持治疗直至进展。对照组患者持续接受吉非替尼治疗；当发生进展时，方案建议改用铂类疗法。

与吉非替尼单药治疗相比，组合产生显著优效的PFS（20.9与11.2个月；HR，0.490；p < 0.001）。对于PFS2，未观察到显著差异，其被定义为对照组中至第二次进展的时间与实验组中至第一次进展的时间的比较。此外，组合还提供了显著延长的OS（50.9与38.8个月；HR；0.72；p = 0.02）。组合的ORR较高（84.0 %与68.0 %）。对第一次和第二次疾病进展时的临床状态的评估表明，当计划的方案失败时，组合组中的患者表现状态优于单药治疗组。

毫不奇怪，血液学毒性更常见于组合组，但两组中均少有患者因毒性中止治疗（11.2%与9.4%）。生活质量分析表明，在研究过程中两组之间没有差异。研究人员认为，吉非替尼联合卡铂和培美曲塞是晚期*EGFR*突变NSCLC患者的一线治疗的有效选择。

LUX-Lung 8的最终分析：鳞状NSCLC中的阿法替尼（afatinib）

基于开放标签III期LUX-Lung 8试验，阿法替尼已被批准用于治疗在铂类化疗期间或之后发生进展的鳞状组织学IIIB/IV期肺癌患者。LUX-Lung 8对阿法替尼与厄洛替尼进行比较的主要分析显示实验组在PFS（2.6与1.9个月；HR，0.81；p = 0.0103）和疾病控制率（50.5 %与39.5 %；p = 0.002）方面有显著改善[4]。与ErbB野生型肿瘤相比，ErbB突变阳性肿瘤患者的PFS和OS获益更为明显[5]。

在2018年ESMO大会上介绍的LUX-Lung 8试验的最终分析证实了这些结果[6]。阿法替尼的更新OS显著长于厄洛替尼（7.8与6.8个月；HR，0.84；p = 0.0193）。实验组中有21名患者具有长期疾病控制（≥12个月的治疗）。在该组中，某些遗传异常，特别是ErbB家族中的异常，比在总体阿法替尼治疗人群中更加常见。这些患者的中位治疗时间为19.0个月；中位PFS和OS分别为12.9和27.5个月。部分缓解达到29%。

长期治疗耐受性良好，具有可预测的耐受性特征，其可通过维持治疗和耐受性指导的剂量减少来控制。根据作者的结论，这些数据表明阿法替尼可作为化疗期间进展的肺鳞状细胞癌患者，特别是那些具有ErbB家族遗传异常的患者的治疗选择。

GIDEON和NEJ027

Brueckl等人报告了GIDEON的第一次中期分析，GIDEON是在德国进行的一项前瞻性非干预性研究，旨在研究一线阿法替尼在常规临床治疗中的活性和耐受性[7]。在151名接受治疗的患者中，大多数（72.8%）以≥40 mg的阿法替尼剂量开始治疗；其中61.8%具有剂量减少。在以< 40 mg开始的患者组中，46.2 %具有剂量减少，而33.3 %经历剂量增加。阿法替尼的安全性特征与临床试验确定的已知安全性特征一致。

尽管有相对较高比例的患者具有脑转移（约30%）和罕见*EGFR*突变（约13%），但结果证实了阿法替尼在常规条件下的临床数据。中位PFS为12.9个月，其中12个月PFS率为54.6%。73%的患者具有缓解，90%的患者获得疾病控制。ORR和疾病控制率（DCR）均与*EGFR*突变类型、基线脑转移的存在和起始剂量无关（**图2**）。阿法替尼在临床试验方面代表性不足的老年人群中被证明是有效的。年龄<75岁和≥75岁的患者通过治疗在中位PFS方面获得同等获益（分别为12.2和14.2个月）。初步OS分析显示，整体中位OS超过33个月。预计将在2019年得到GIDEON试验的最终结果。

同样，开放标签单组II期NEJ027研究确定了阿法替尼在*EGFR*突变晚期NSCLC老年患者（≥75岁）中的疗效和安全性（n = 37）[8]。ORR和DCR分别为75.7 %和89.2 %。中位PFS为14.3个月，64.3 %的患者在1年内无进展。OS随访正在进行；1年生存率为83.6 %。分别有78.9 %和73.7 %有必要进行剂量

© Springer-Verlag

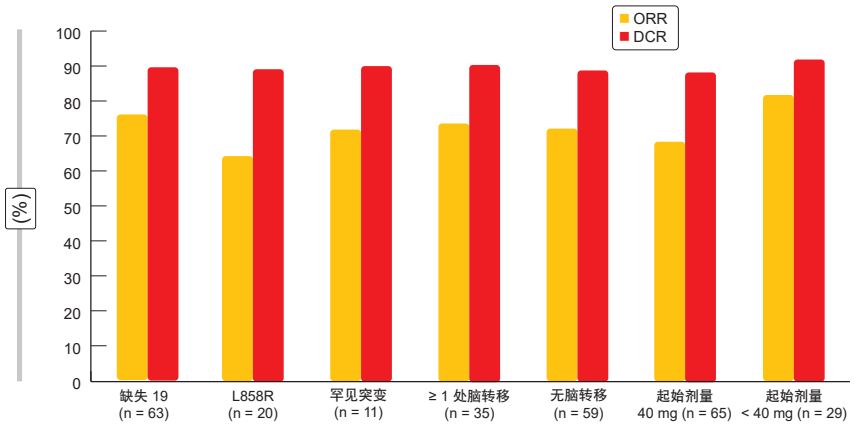


图2: 在非干预性GIDEON研究中用一线阿法替尼获得的总缓解率和疾病控制率

减少和临时中止。总体而言，患者以28.4mg的平均日剂量治疗368.0天。

奥希替尼（osimertinib）：来自FLAURA的耐药性数据…

在III期FLAURA研究中，与吉非替尼和厄洛替尼相比，第三代CNS活性EGFR TKI奥希替尼作为晚期*EGFR*突变NSCLC患者的一线治疗显示出优异的功效[9]。迄今为止，关于一线奥希替尼的获得性耐药机制的公开数据有限。然而，增加对此方面的了解对于为未来治疗发展提供信息至关重要。在2018年ESMO大会上，Ramalingam等人介绍了在FLAURA期间发生进展或中止治疗的患者的血浆样本中检测到的对一线奥希替尼获得性耐药的候选机制[10]。该分析集中于可在循环肿瘤DNA（ctDNA）中检测到的基因组改变。未捕捉包括SCLC转化和蛋白质表达变化在内的非遗传耐药机制。此外，在血浆分析中可能未充分介绍扩增事件。

使用新一代测序（NGS）分析在基线处和在进展或中止时获得的成对血浆样本。在272名具有成对NGS数据的患者中，分别有129名和91名接受对照物EGFRTKI和奥希替尼治疗的患者在其基线血浆样本中具有*EGFR*突变，因此被纳入分析。这表明，正如预期，对照物治疗组中最常见的获得性耐药机制是*EGFR* T790M突变（47 %）。此外，存在*MET*扩增（4%）和*HER2*扩增（4%）。*PIK3CA*突变的发生率为3%。2%的患者发生*RET*融合基因异常。

在奥希替尼治疗期间，没有患者显示出T790M介导的获得性耐药的证据。最常见的机制包括*MET*扩增（15%）和*EGFR* C797S突变（7%）。3%的患者发生其他继发性*EGFR*突变，如L718Q。*PIK3CA*突变的发生率为7%，*HER2*扩增的发生率为2 %，*HER2*突变的发生率为1 %，*BRAF*和*KRAS*突变的发生率均为3 %。共有10 %观察到细胞周期相关基因的各种改变。约14%的患者具有并发的候选耐药性突变，这表明不止一种途径参与耐药性发展。

总体而言，这些结果并未表明在一线治疗环境中导致侵袭性疾病生物学的奥希替尼耐药性的新机制。然而，需要基于组织的测试来理解耐药性异常的全部情况。因此，正在进行的研究将针对一线奥希替尼的耐药机制进行组织分析。

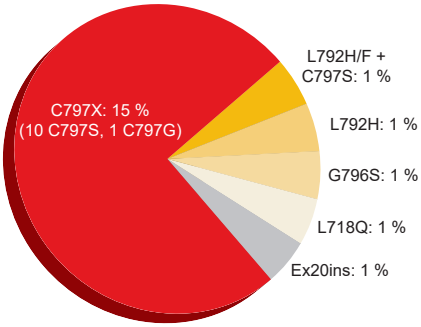


图3: AURA3中在奥希替尼治疗后出现的获得性*EGFR*突变

…和来自AURA3的耐药性数据

在随机化AURA3试验中获得了奥希替尼治疗患者的获得性耐药机制的类似数据[11]。AURA3确定了在一线EGFR TKI治疗发生进展后的T790M阳性晚期NSCLC患者中奥希替尼相对于化疗的优效性[12]。在AURA3试验期间，在对奥希替尼治疗发生进展的患者中研究了血浆ctDNA基因组谱，其中重点在于获得性突变。而对于FLAURA分析，收集来自基线和进展/中止时间的成对血浆样本并使用NGS进行评估。奥希替尼和化疗组分别包括73名和24名患者。同样，该分析未捕捉耐药性的非遗传机制，并且很可能未完全反映扩增事件。

在进展/中止时，49 %的样本中发生了T790M耐药性突变缺失，这与之前的研究一致[13-15]。已经观察到携带T790M的克隆的消除经常与其他竞争性耐药机制的出现同时发生。在21 %的患者中观察到获得性*EGFR*突变，最常见的是C797S突变（**图3**）。所有获得性*EGFR*突变患者均保留T790M。*MET*扩增在约19%的情况下出现，并且与*EGFR* C797S突变（7 %）以及*EGFR* G796S突变和*HER2*扩增（1 %）同时发生。T790M的缺失和保留都在*MET*扩增样品中大量存在。细胞周期基因改变的发生率为12 %。在5 %的患者中鉴别出*HER2*扩增，在3 %的患者中鉴别出致癌融合，并在3 %的患者中鉴别出*BRAF*V600E突变。该分析在19 %的患者中发现多于一种耐药性相关改变。

根据候选耐药机制初步评估无进展生存期。然而，由于这些机制的异质性，每种事件的数量很少。与T790M保留（7.06个月）相比，T790M

© Springer-Verlag

表
根据盲独立审查委员会，有无脑转移的患者对nazartinib治疗的最佳总体缓解

	不存在脑转移 (n = 27) n (%)	存在脑转移 (n = 18) n (%)
完全缓解(CR)	1 (3.7)	0
部分缓解(PR)	16 (59.3)	12 (66.7)
疾病稳定(SD)	6 (22.2)	6 (33.3)
疾病进展(PD)	2 (7.4)	0
非CR/非PD	1 (3.7)	0
未知	1 (3.7)	0
ORR (CR + PR), n (%) (95 % CI)	17 (63.0) (42.40, 80.60)	12 (66.7) (41.00, 86.70)
DCR (CR + PR + SD + 非CR/非PD), n (%) (95 % CI)	24 (88.9) (70.80, 97.60)	18 (100) (81.50, 100)

缺失显示出与稍短的中位PFS（5.54个月）的相关性。

作者在结论中指出，在确定后续治疗时，可靶向改变的重叠具有临床意义。目前正在研究奥希替尼耐药性的新机制和适当的治疗策略。例如，一项前瞻性单组II期研究将在奥希替尼治疗失败后的患者中评估阿法替尼和贝伐珠单抗（bevacizumab）的组合[16]。据推测，该方案可能克服包括罕见*EGFR*突变和*MET*扩增在内的与奥希替尼治疗失败有关的耐药机制。

一线nazartinib：II期结果

与奥希替尼相同，nazartinib是一种口服型第三代EGFR TKI，其在选择性地靶向激活*EGFR*突变以及诸如T790M等抗性突变的同时仍保留野生型*EGFR*。在接受过≤ 3种前线全身治疗的晚期*EGFR*突变NSCLC患者中进行的I/II期多中心研究将每日150 mg确定为推荐的II期剂量[17]。尽管较高比例的患者在基线时具有脑转移，但研究在初治患者中进行的II期部分的初步结果显示出喜人的疗效[18]。在2018年ESMO大会上，Tan等人报告了在45名*EGFR*突变、局部晚期或转移性NSCLC患者中使用每日150 mg nazartinib作为一线治疗直至进展获得的主要疗效和安全性结果[19]。允许经过治疗的稳定脑转移。

根据盲独立审查确认的ORR为64.4%，包括一例确认的完全缓解和28例确认的部分缓解。疾病控制达到93.3%。大多数患者的目标病灶减小。在数据截止时，PFS和缓解持续时间数据仍不成熟。

此外，nazartinib在基线处具有CNS病灶的患者中显示出活性。在有无脑转移的患者中确认的ORR分别为66.7 %和63 %，DCR分别为100 %和

参考文献

1 Zhong W et al., Phase II study of biomarker-guided neoadjuvant treatment strategy for IIIA-N2 non-small cell lung cancer based on epidermal growth factor receptor mutation status. J Hematol Oncol 2015; 8: 54
2 Zhong WZ et al., Erlotinib versus gemcitabine plus cisplatin as neoadjuvant treatment for stage IIIA-N2 EGFR-mutation positive non-small-cell lung cancer (EMERGING-CTONG 1103): multicentre phase 2 randomized study. ESMO 2018, abstract LBA48_PR
3 Seike M et al., Phase III study of gefitinib (G) versus gefitinib + carboplatin + pemetrexed (GCP) as 1st-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR mutations (NEJ009). ESMO 2018, abstract 1382PD
4 Soria JC et al., Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol 2015; 16(8): 897-907
5 Goss GD et al., Association of ERBB Mutations With Clinical Outcomes of Afatinib- or Erlotinib-Treated Patients With Lung Squamous Cell Carcinoma: Secondary Analysis of the LUX-Lung 8 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2018; 4(9): 1189-1197
6 Goss GD et al., Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung: final analysis of the global phase III LUX-Lung 8 trial. ESMO 2018, abstract 1442P
7 Brueckl WM et al., Effectiveness of afatinib in clinical practice – first results of the GIDEON trial: a prospective non-interventional study in *EGFR*-mutated NSCLC in Germany. ESMO 2018, abstract 1449P
8 Aiba T et al., A phase II study of first-line afatinib for patients aged 75 or older with EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer: North East Japan Study Group Trial NEJ027. ESMO 2018, abstract 1445P
9 Soria JC et al., Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018; 378: 113-125
10 Ramalingam SS et al., Mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib: preliminary data from the double-blind, randomised phase III FLAURA study. ESMO 2018, abstract LBA50
11 Papadimitrakopoulou V et al., Analysis of resistance mechanisms to osimertinib in patients with EGFR T790M advanced NSCLC from the AURA3 study. ESMO 2018, abstract LBA51
12 Mok TS et al., Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. N Engl J Med 2017; 376: 629-640
13 Oxnard GR et al., Assessment of resistance mechanisms and clinical implications in patients with EGFR T790M-positive lung cancer and acquired resistance to osimertinib. JAMA Oncol 2018 Aug 2. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.2969. [Epub ahead of print]
14 Lin CC et al., Outcomes in patients with non-small-cell lung cancer and acquired Thr790Met mutation treated with osimertinib: a genomic study. Lancet Res Med 2018; 6(2): 107-116
15 Le X et al., Landscape of EGFR-dependent and -independent resistance mechanisms to osimertinib and continuation therapy post-progression in EGFR-mutant NSCLC. Clin Cancer Res 2018 Sep 18. pii: clincanres.1542.2018. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1542. [Epub ahead of print]
16 Hata A et al., Afatinib plus bevacizumab combination after osimertinib failure for advanced EGFR-mutant non-small cell lung cancer: a multicentre prospective single arm phase II study (ABCD study). ESMO 2018, abstract 1501TiP
17 Tan DS et al., Updated results of a phase 1 study of EGF816, a third-generation, mutant-selective EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI), in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring T790M. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 9044)
18 Kim DW et al., Preliminary Phase II results of a multicenter, open-label study of nazartinib (EGF816) in adult patients with treatment-naïve *EGFR*-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9094)
19 Tan DSW et al., Phase II results for single-agent nazartinib (EGF816) in adult patients (Pts) with treatment-naïve *EGFR*-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC). ESMO 2018, abstract LBA61

© Springer-Verlag

88.9%（**表**）。在18名具有基线脑部病灶的患者中，52.9%的具有脑部非目标病灶的患者观察到病灶缺失或正常化。具有脑部目标病灶的患者获得相比基线38.5%的大小减小。仅有两名患者经历伴有新CNS转移的脑部进展。Nazartinib显示出可耐受的安全性特征。 ■

专访: Maximilian Hochmair，MD，奥地利维也纳奥托·瓦格纳医院呼吸和危重症医学部呼吸肿瘤科

支持EGFR TKI治疗用药顺序的若干原因

自FLAURA结果报道以来，*EGFR*突变NSCLC患者的一线EGFR TKI选择一直存在争议。从目前的角度来看，这项研究的局限性是什么？

FLAURA试验证明了一线奥希替尼与吉非替尼和厄洛替尼相比的生存获益[1]，但对照组内未包括阿法替尼，这减少了根据该试验可获得的见解。此外，其无法回答用药顺序问题，因为T790M突变检测在对厄洛替尼或吉非替尼发生进展的患者中是非强制性的，并且奥希替尼未被提供为后续治疗。仅有约25 %的患者接受了奥希替尼。因此，我们无法在此做出任何结论。

在奥地利，阿法替尼一般用于*EGFR*突变NSCLC患者的一线治疗。在LUX Lung 3和6研究中已经证明了在具有缺失19的患者中的特定生存获益[2]。我们还知道阿法替尼可在不损失疗效的情况下减少剂量。另一方面，如果使用一线奥希替尼，则耐药性是经常出现的问题。奥希替尼失败后的可用药靶标比阿法替尼失败后更为稀少[3，4]。在60 %的情况下，完全未发现驱动突变。在出现对奥希替尼的耐药性后，化疗是多数患者的唯一选择。

© author's own

Maximilian Hochmair，MD，
奥地利维也纳奥托·瓦格纳医院呼吸和危重症医学部呼吸肿瘤科

_EGFR_突变NSCLC患者的理想用药顺序将是怎样？

有若干原因支持阿法替尼后奥希替尼的用药顺序。原因之一在于在第一代或第二代EGFR TKI发生进展时，耐药突变T790M的发生率高达60 %至75 %。对于已经发生T790M突变的患者，奥希替尼的益处是毫无疑问的。另一个原因在于有利的长期结果。在我们研究中心，常规先使用阿法替尼，随后使用奥希替尼，并且我们已经观察到许多患者得到巨大获益。患者往往可以在延长的时间段里保持使用阿法替尼和奥希替尼治疗。

在ESMO大会上介绍的数据也强调了阿法替尼作为有效一线药物的重要性。一项回顾性研究显示，与第一代EGFR TKI随后使用奥希替尼相比，在任何线中使用阿法替尼随后使用奥希替尼提供了显著提高的缓解率和疾病控制率[5]。这与一项日本的现实分析相一致，在该分析中有1,354名患者接受吉非替尼、厄洛替尼或阿法替尼治疗[6]。研究人员指出，即使在倾向评分调整后，与第一代EGFR TKI相比，阿法替尼的OS也有更长的趋势。

该用药顺序在治疗持续时间方面带来何种预期？

对LUX-Lung 3、6和7研究的回顾性分析显示，在阿法替尼后接受奥希替尼的患者中，任何治疗线的奥希替尼的中位时间均为20.2个月[7]。根据我们机构即将发表的一项分析，67名患者接受阿法替尼和奥希替尼分别达12个月，其中一半患者在分析时仍接受奥希替尼治疗。最近发表的全球Gio-Tag试验评估了在现实环境中使用一线阿

 © Springer-Verlag

法替尼随后使用奥希替尼的治疗时间[8]。仅在数据录入前10个月开始使用奥希替尼的患者中收集了数据。总体而言，来自10个国家的204名患者接受了该用药顺序，并且在48%的患者中治疗仍在进行。结果非常令人鼓舞。在整个人群中，用该顺序治疗的中位时间为27.6个月。使用一线阿法替尼的至治疗失败时间为11.9个月，使用二线奥希替尼的至治疗失败时间为14.3个月。这证实了我们在较小患者队列中的观察结果。在24个月和30个月时，分别有79 %和69 %的患者存活。具有缺失19的患者使用该用药顺序的治疗时间长于具有L858R突变的患者（30.3与19.1个月）。此外，良好的基线表现状态，即ECOG PS 0/1，与31.3个月的较长治疗持续时间相关联，而ECOG PS ≥ 2患者的治疗持续时间为22.2个月。用前线阿法替尼和在进展时引入奥希替尼实现了脑部控制。

与奥希替尼的CNS作用相比，您如何评价阿法替尼的CNS活性？

使用阿法替尼和奥希替尼均可很好地治疗脑转移。事实上，这两种药物作为EGFR TKI对具有CNS病灶的患者的作用的大部分数据已经获得。阿法替尼进入脑脊液并以相关浓度积累[9]。在我们的机构中，我们观察到许多患者使用阿法替尼治疗获得完全和持久的脑部缓解[10]。阿法替尼似乎也对CNS转移具有保护作用，因为没有脑部病灶的患者在治疗中表现为主要发生非CNS进展[11]。 ■

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: 113-125

2 Yang JC et al., Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. Lancet Oncol 2015; 16(2): 141-151

3 Ramalingam SS et al., Mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib: preliminary data from the double-blind, randomised phase III FLAURA study. ESMO 2018, abstract LBA50

4 Papadimitrakopoulou V et al., Analysis of resistance mechanisms to osimertinib in patients with EGFR T790M advanced NSCLC from the AURA3 study. ESMO 2018, abstract LBA51

5 Tamiya M et al., Which is better EGFR-TKI followed by osimertinib between afatinib and gefitinib/erlotinib? ESMO 2018, abstract 1459P

6 Ito K et al., Comparative analysis of overall survival using propensity score between first- and second-generation EGFR TKI: real world data of 1,354 patients with EGFR mutant NSCLC. ESMO 2018, abstract 1455P

7 Sequist LV et al., Subsequent therapies post-afatinib among patients with EGFR mutation-positive NSCLC in LUX-Lung (LL) 3, 6 and 7. ESMO 2017, abstract 1349P

8 Hochmair MJ et al., Sequential treatment with afatinib and osimertinib in patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: an observational study. Future Oncol 2018 Oct 19. doi: 10.2217/fon-2018-0711. [Epub ahead of print]

9 Tamiya A et al., Cerebrospinal fluid penetration rate and efficacy of afatinib in patients with EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer with leptomeningeal carcinomatosis: a multicenter prospective study. Anticancer Res 2017; 37(8): 4177-4182

10 Hochmair M et al., Complete remissions in afatinib-treated non-small-cell lung cancer patients with symptomatic brain metastases. Anticancer Drugs 2016; 27(9): 914-915

11 Girard N, Optimizing outcomes in *EGFR* mutation-positive NSCLC: which tyrosine kinase inhibitor and when? Future Oncol 2018; 14(11): 1117-1132

*ALK*和*MET*阳性疾病的有效治疗选择

ALESIA：确认在ALEX中获得的结果

在全球III期ALEX研究[1]和在日本患者中进行的III期J-ALEX试验[2]中，高选择性CNS活性ALK抑制剂艾乐替尼证明了在*ALK*阳性NSCLC的一线治疗中相对于克唑替尼（crizotinib）的优效性。艾乐替尼已在美国和欧洲获得批准，并且最近在中国获得了优先批准。在2018年ESMO大会上，Zhou等人报告了III期ALESIA研究的主要结果，该研究使用全球批准的艾乐替尼剂量在晚期*ALK*阳性NSCLC的亚洲患者中评估了一线艾乐替尼与克唑替尼的比较[3]。该研究的主要目的是证明在ALEX试验中观察到的艾乐替尼的PFS获益的一致性。一致性被定义为维持≥ 50 %的在ALEX中观察到的风险降低，其中艾乐替尼的PFS为34.8个月，而克唑替尼的PFS为10.9个月（HR，0.43）[1]。总计187名患者在中国、韩国和泰国的21个地点接受随机分配。在实验组中，125名患者接受每日两次600 mg艾乐替尼，而对照组中的62名患者接受每日两次250 mg克唑替尼治疗。研究人员确定的PFS构成主要终点。

ALESIA达到了其主要结果，因此进一步证实将艾乐替尼作为*ALK*阳性NSCLC一线治疗的治疗标准。与克唑替尼相比，根据研究人员的PFS显著改善（未达到与11.1个月；HR，0.22；p<0.0001；**图1**）。根据独立审查委员会的PFS也是如此（未达到与10.7个月；HR，0.37；p < 0.0001），其被定

© Springer-Verlag

义为次要终点。所有亚组均有利于艾乐替尼治疗。在ORR（91.2 %与77.4 %）和缓解持续时间（未达到与9.3个月；HR，0.22；p < 0.0001）方面注意到附加获益。在具有可测量基线CNS病灶的患者（94.1 %与28.6 %）以及具有可测量和不可测量脑转移的患者（72.7 %与21.7 %）中，使用艾乐替尼获得的颅内缓解率高于使用克唑替尼的颅内缓解率。根据竞争风险分析，在使用艾乐替尼时，没有先前非CNS进展的CNS进展或者死亡显著低于克唑替尼（7.3 %与35.5 %；原因特异性HR，0.14；p < 0.0001）。OS数据仍不成熟。该亚洲人群的安全性结果与艾乐替尼的已知安全性特征大致匹配。

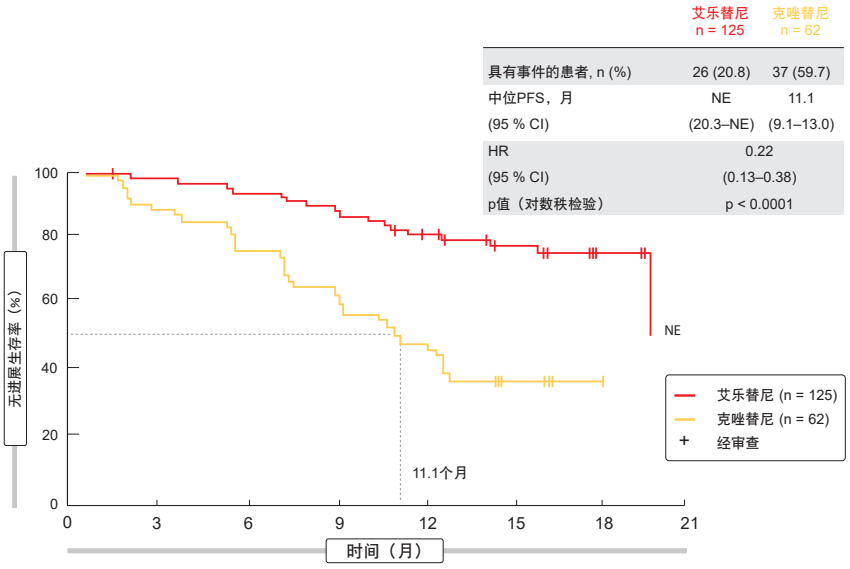


图1: ALESIA试验的主要终点：根据研究人员的无进展生存率

布加替尼的颅内作用

在ALK抑制剂初治患者中显示出有力结果的另一种选择是新一代ALK/ROS1抑制剂布加替尼。在开放标签随机化III期ALTA-1L研究中，在第一次计划的中期分析时，与克唑替尼相比，布加替尼产生了优效的PFS（HR，0.49；p = 0.0007）[4]。来自该分析的详细颅内功效数据已在ESMO大会上报告[5]。在基线时，两个治疗组中均有三分之一的患者显示CNS病灶。

在具有基线脑转移的患者中，全身PFSHR为0.20，由此记录到所分析的亚组中最低的HR之一。对于没有CNS病灶的患者而言，PFS HR未达到显著性，这可能是由于随访时间较短，该结果可能在具有脑部病灶的患者中着重强调将CNS进展作为早期区分事件。布加替尼在基线时具有可测量脑转移的患者（78%与29%；OR，10.42；p=0.0028）和基线时具有任何脑转移的患者（67%与17%；OR，13.00；p<0.0001）中均显著改善了确认的颅内ORR。在意向治疗（ITT）人群（HR，0.42；p=0.0006）和具有基线脑转移的群组（HR，0.27；p < 0.0001）中，使用布加替尼相比于使用克唑替尼显著延长了颅内PFS。在基线时没有脑转移的患者中，颅内PFS仍不成熟。

进行探索性竞争风险分析以估计ITT人群中治疗组的CNS进展、全身进展和死亡的累积发生率。该分析显示，与克唑替尼相比，用布加替尼治疗显著延迟了至CNS进展的时间（没有先前的全身进展）和至全身进展的时间（没有先前的CNS进展）。

来自ASCEND-3的最终结果

同样，单组多中心II期ASCEND-3试验的最终疗效和安全性分析证实了新一代ALK抑制剂色瑞替尼在*ALK*阳性NSCLC中积极的获益-风险特征[6]。ASCEND-3已经在接受过≤3种前线化疗并且在最后一次化疗方案期间或之后发生进展的124名ALK初治患者中证实了使用750 mg/天色瑞替尼的临床相关ORR（67.6 %）和PFS（16.6个月）结

表
在ASCEND-3试验的全分析集中根据研究人员的对色瑞替尼的全身缓解（n = 124）

ORR, n (%) (95 % CI)	84 (67.7) (58.8, 75.9)
最佳总体缓解, n (%)	
- 完全缓解 (CR)	2 (1.6)
- 部分缓解 (PR)	82 (66.1)
- 疾病稳定 (SD)	27 (21.8)
- 疾病进展 (PD)	5 (4.0)
- 非CR/非PD*	1 (0.8)
- 未知	7 (5.6)
DCR, n (%) (95 % CI)	112 (90.3) (83.7, 94.9)
缓解的中位持续时间，月 (95 % CI)	M† = 84 24.0 (14.8, 37.5)
中位PFS，月 (95 % CI)	16.6 (11.0, 23.2)
至第一次缓解的中位时间（范围），月	M† = 84 1.8 (1.6-18.4)

* 非CR/非PD是指对于在基线时仅具有不可测量疾病的患者，根据RECIST 1.1标准既不是CR也不是PR的最佳总体缓解
† 具有确认的完全或部分缓解的患者数

© Springer-Verlag

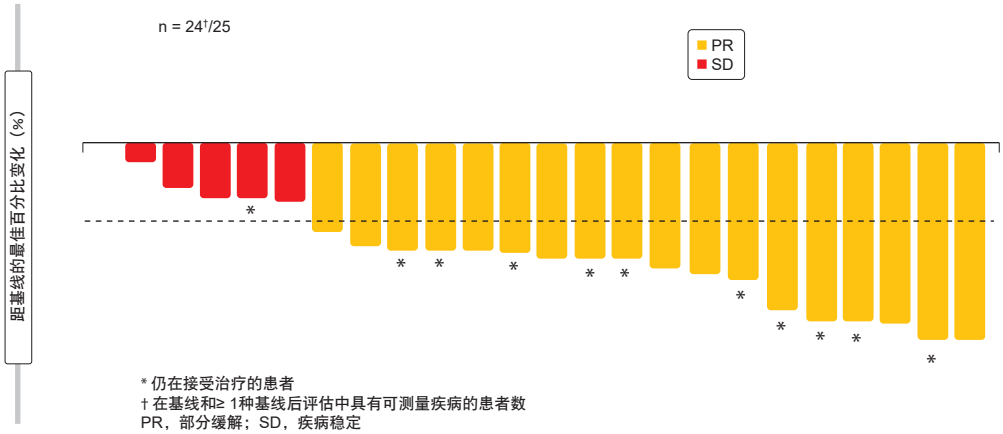


图2: 根据盲独立审查委员会，初治队列中对capmatinib的肿瘤应答

果[7]。允许在基线时无症状或神经稳定的脑转移。共49名患者（39.5%）在进入研究时存在CNS病灶。

在52.1个月的中位随访后，根据研究人员的ORR为67.7%，其构成主要终点（**表**）。疾病控制率为90.3%。缓解的中位持续时间为24.0个月。脑转移的存在并不影响结果；对于有无脑部病灶的患者，疾病控制率分别为87.8%和92.0%。在整个组中，中位PFS和OS分别为16.6和51.3个月。

作者总结认为，在55%的患者接受过≥2种先前抗肿瘤方案的大量预先治疗的人群中，色瑞替尼带来临床相关的延长OS结果。在18个月时，有无脑转移的患者分别有65.5%和78.4%存活。未出现新的安全性信号，并且安全性特征与已知数据一致。该研究包括对患者报告结果的分析，根据该分析，在色瑞替尼治疗期间生活质量通常得以保持。

服用色瑞替尼：餐后还是空腹？

色瑞替尼最初被批准以750 mg/天的推荐剂量空腹服用用于治疗一线或克唑替尼失败后的*ALK*阳性NSCLC。随机化开放标签I期ASCEND-8试验以三种不同的剂量测试了色瑞替尼，分别为450mg/天和600mg/天与低脂食物一起给与，以及750 mg/天在空腹条件下给予。与750 mg空腹组相比，研究在450mg餐后组中产生了类似的稳态暴露和更有利的胃肠安全性特征，随后在美国、欧盟和全世界其他国家，色瑞替尼的推荐起始剂量改为随餐450 mg/天[8]。Cho等人介绍了在初治患者中的主要疗效发现，以及与空腹750 mg（n = 111）相比，随餐450 mg（n=108）或600mg（n=87）色瑞替尼治疗的总人群中的更新安全性[9]。

结果证实，随餐450mg色瑞替尼显示出与空腹750mg相似的药代动力学、功效，但是更有利的胃肠安全性特征。餐后450mg、餐后600mg和空腹750mg的ORR分别为78.1%、72.5%和75.7%。中位PFS分别为不可估计、17.0个月和12.2个月。在治疗期间，三个治疗组中450mg组显示出最高的中位相对剂量强度和最低的剂量减少患者比例。与750 mg组相比，450 mg治疗组中较少患者经历所有等级的胃肠毒性。

GEOMETRY: capmatinib

*MET外显子14*跳跃突变代表一种新型致癌驱动因子，发生于3 %至4 %的NSCLC病例中[10-12]。它们被认为是晚期疾病中的不良预后因素[13]。初步数据表明，即使在明显的PD-L1表达和突变负荷的情况下，对包括免疫疗法在内的标准疗法的应答也很差[14，15]。可用于口服的高选择性可逆MET抑制剂capmatinib（INC280）已证明是*METΔ外显子14*最有效的抑制剂[16]。Capmatinib也会穿过血脑屏障，并且已经报道了初步的脑活性[17,18]。

II期GEOMETRY mono-1试验在具有*MET*扩增和/或*METΔ外显子14*突变的IIIB/IV期NSCLC患者中研究了每日两次400 mg capmatinib [19]。分别分析这些异常亚型，并分别分析治疗前状态（即，初治患者；1-2条治疗线后的预先治疗的患者）。具有神经稳定或无症状脑转移的患者被允许进入试验。

在*METΔ外显子14*突变人群中，队列4（n = 69）和队列5b（n = 28）分别由预先治疗和初治的患者组成。在2018年ESMO大会上，Wolf等人报告了在这两个充分招募且招募已关闭的队列中获得的结果[19]。根据盲独立审查委员会（BIRC）的ORR构成主要终点。每个队列分别进行分析。

初治患者中令人印象深刻的活性

对于预先治疗队列4，根据BIRC的ORR为39.1 %，疾病控制发生率为78.3 %。在来自队列5b的初治患者中，ORR和疾病控制率分别为72.0 %和96.0 %。这表明capmatinib在一线条件下几乎完全控制了肿瘤。由于这一结果尚未成熟，因此无法报告两个队列的中位缓解持续时间。特别是在初治队列中，大多数患者

© Springer-Verlag

显示出深度缓解（**图2**）。在大脑中的初步活性已得到证明，例如在进入研究时具有多处未经治疗的CNS转移的80岁患者的情况。在第一次基线后CT扫描时，患者达到了脑部病灶的完全消退。该患者经历11.3个月的缓解，最终由于颅外疾病进展而中止capmatinib治疗。

Capmatinib治疗中最常见的副作用包括外周水肿、恶心、血肌酸酐水平升高、腹泻、食欲减退和疲劳。肌酸酐水平的升高并不表示肾功能受损，而是表示血清肌酸酐转运蛋白的功能降低。总体而言，10.3%的患者因疑似与capmatinib有关的毒性而中止治疗。

研究人员在结论中指出，无论治疗线如何，在*METΔ外显子14*突变的晚期NSCLC患者中，capmatinib已证明了有临床意义的缓解率和可控的毒性特征。在一线治疗患者与二线或三线治疗患者之间观察到的不同获益突出了早期诊断和及时靶向治疗的必要。

*MET/EGFR*阳性NSCLC中的tepotinib加吉非替尼

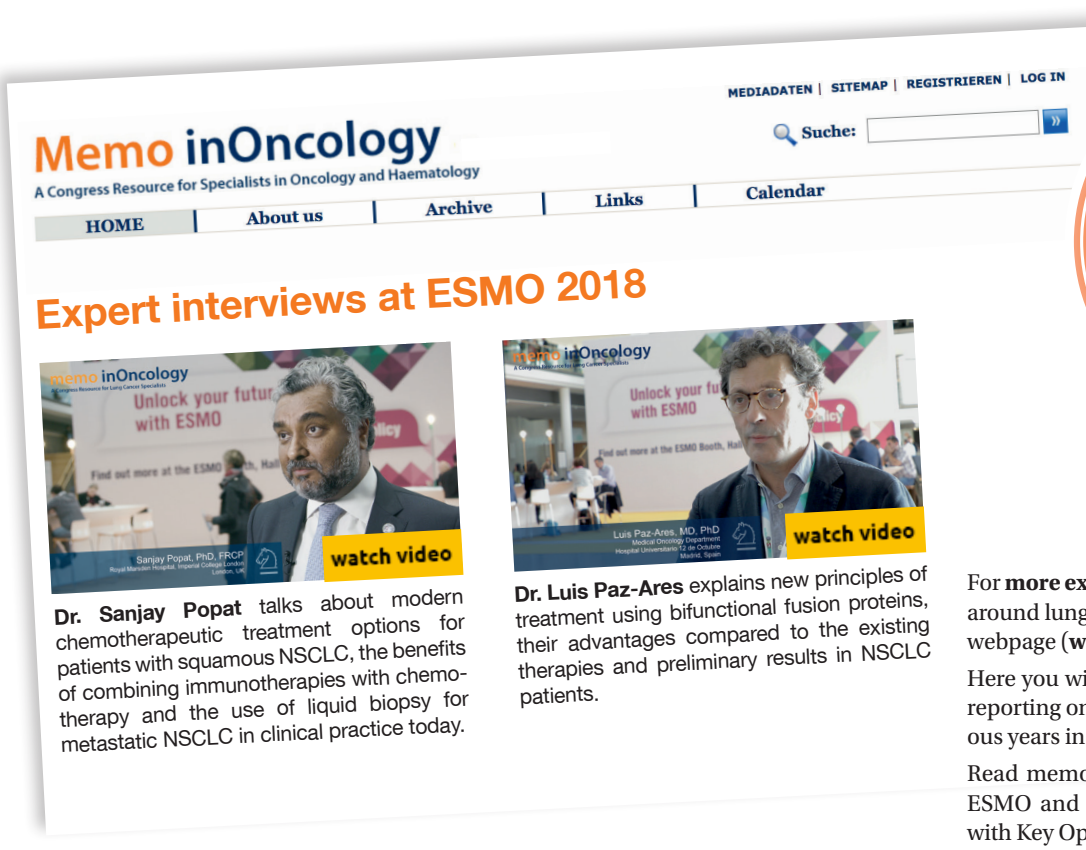
双重MET和EGFR抑制被认为在EGFR-TKI耐药性NSCLC患者中具有治疗潜力[20]。可用于口服的高选择性MET TKI tepotinib被发现能够克服由于临床前模型中异常的*MET*激活而对EGFR TKI的获得性耐药[21]。在2018年ESMO大会上，介绍了来自复发性*EGFR*突变*MET*阳性NSCLC患者中tepotinib加吉非替尼的Ib/II期试验的随机化II期数据[22]。开放标签单组Ib期剂量递增部分已将500 mg/天tepotinib联合250 mg/天吉非替尼确定为推荐的II期剂量[23]。在II期部分中，通过原位杂交显示*MET*过表达（免疫组织化学显示MET2+或3+）和/或*MET*扩增的*EGFR*阳性T790M阴性局部晚期或转移性NSCLC亚洲患者接受500 mg/天tepotinib加250 mg/天吉非替尼或者培美曲塞加顺铂和卡铂。对先前EGFR TKI治疗的耐药性是入选标准之一。患者未接受过任何先前的针对HGF/MET途径的治疗。总体而言，确定了55名患者，其中31名接受实验治疗。由于入选率较低，招募提前停止。

根据研究人员的无进展生存期在两个治疗组之间没有差异（tepotinib加吉非替尼以及化疗分别为4.9和4.4个月；HR，0.71）。然而，在具有高*MET*表达（IHC3+）的患者组中，PFS是实验组的近两倍（8.3与4.4个月；HR，0.35）。最大差异发生在显示*MET*扩增的队列中，此处的PFS为21.2与4.2个月（HR，0.17）。此外，在具有高*MET*表达（68.4%与33.3%）和*MET*扩增（66.7%与42.9%）的患者中，在ORR方面具有相当大的获益。在整个队列中，45.2%与33.3%的患者有缓解。用tepotinib联合吉非替尼治疗通常耐受良好，大多数AE显示轻度到中等强度。 ■

参考文献

1 Camidge DR et al., Updated efficacy and safety data from the global phase III ALEX study of alectinib (ALC) vs crizotinib (CZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9043)
2 Hida T et al., Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet 2017; 390(10089): 29-39
3 Zhou C et al., Primary results of ALESIA: a randomised, phase III, open-label study of alectinib versus crizotinib in Asian patients with treatment-naïve ALK+ advanced NSCLC. ESMO 2018, abstract LBA10
4 Camidge DR et al., Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small cell lung cancer. N Engl J Med 2018
5 Popat S et al., Intracranial efficacy of brigatinib vs crizotinib in the phase 3 ALTA-1L trial. ESMO 2018, abstract LBA58
6 Felip E et al., Phase II study of ceritinib in ALK inhibitor (ALKi)-naïve patients with ALK-rearranged non-small cell lung cancer: final efficacy and safety results from ASCEND-3. ESMO 2018, abstract LBA57
7 Felip E et al., Phase 2 study of ceritinib in ALKi-naïve patients (pts) with ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC): whole body responses in the overall pt group and in pts with baseline brain metastases (BM). Ann Oncol 2016; 27(suppl 6): 416-454
8 Cho B et al., ASCEND-8: A Randomized Phase 1 Study of Ceritinib, 450 mg or 600 mg, Taken with a Low-Fat Meal versus 750 mg in Fasted State in Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). J Thorac Oncol 2017; 12(9): 1357-1367
9 Cho B et al., Primary efficacy and updated safety of ceritinib (450 mg or 600 mg) with food vs. 750 mg fasted in *ALK*+ metastatic NSCLC (ASCEND-8). ESMO 2018, abstract LBA59
10 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
11 Gelsomino F et al., MET and small-cell lung cancer. Cancers (Basel) 2014; 6(4): 2100-2115
12 Ma PC, MET receptor juxtamembrane exon 14 alternative spliced variant: novel cancer genomic predictive biomarker. Cancer Discov 2015; 5(8): 802-805
13 Awad MM et al., Impact of MET inhibitors on survival among patients (pts) with MET exon 14 mutant (METdel14) non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 8511)
14 Sabari JK et al., PD-L1 expression and response to immunotherapy in patients with MET exon 14-altered non-small cell lung cancers (NSCLC). J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 8512)
15 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
16 Fujino T et al., In vitro evaluation for optimal MET-TKI selection in lung cancers with MET mutations including exon 14 skipping WCLC 2018, abstract P1.13-41
17 Wolf J et al., GEOMETRY Mono-1: phase II, multicenter study of MET inhibitor capmatinib (INC280) in EGFR wt, MET-dysregulated advanced NSCLC. WCLC 2017, abstract P2.04-005
18 Shih K et al., SNO 2016, Poster ACTR-45
19 Wolf J et al., Results of the GEOMETRY mono-1 phase II for evaluation of the MET inhibitor capmatinib (INC280) in patients with *METΔEx14* mutated advanced non-small cell lung cancer. ESMO 2018, abstract LBA52
20 Baldacci S et al., Outcome of EGFR-mutated NSCLC patients with MET-driven resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. Oncotarget 2017; 8(62): 1051030-105114
21 Friese-Hamim M et al., The selective c-Met inhibitor tepotinib can overcome epidermal growth factor receptor inhibitor resistance mediated by aberrant c-Met activation in NSCLC models. Am J Cancer Res 2017; 7(4): 962-972
22 Cheng Y et al., Phase 2 study of tepotinib + gefitinib in MET-positive/epidermal growth factor receptor-mutant NSCLC. ESMO 2018, abstract 13770
23 Wu YL et al., Phase Ib study of tepotinib in EGFR-mutant/c-Met-positive NSCLC: Final data and long-term responders. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 8547)

 © Springer-Verlag



Dr. Sanjay Popat talks about modern chemotherapeutic treatment options for patients with squamous NSCLC, the benefits of combining immunotherapies with chemotherapy and the use of liquid biopsy for metastatic NSCLC in clinical practice today.

Dr. Luis Paz-Ares explains new principles of treatment using bifunctional fusion proteins, their advantages compared to the existing therapies and preliminary results in NSCLC patients.

www.memo inoncology.com

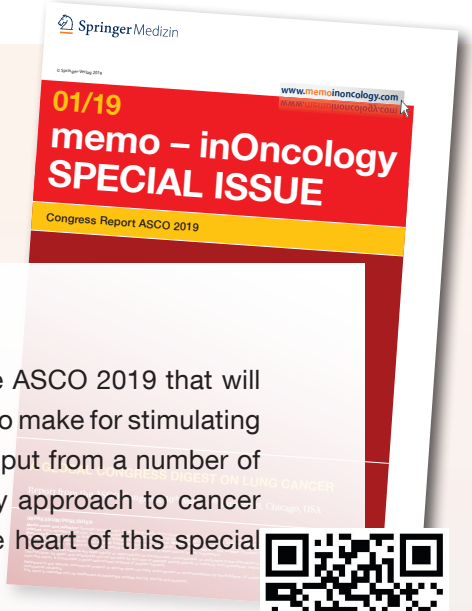
For **more expert interviews** and educational materials around lung cancer please visit our memo InOncology webpage (**www.memoinoncology.com**)

Here you will find the latest memo inOncology issues reporting on ASCO, ESMO and WCLC 2018 and previous years in English, Japanese and Mandarin!

Read memo inOncology **congress reports** of ASCO, ESMO and WCLC 2018 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.



Forthcoming Special Issue

This special issue will be offering a synopsis from the ASCO 2019 that will be held in Chicago, in June 2019. The report promises to make for stimulating reading, as the ASCO Congress itself draws on the input from a number of partner organizations, representing a multidisciplinary approach to cancer treatment and care. Again, lung cancer will be at the heart of this special issue.

ASCO 2019
Annual Meeting

CHICAGO, USA, MAY 30 – JUNE 4, 2019