Springer Medizin

© Springer-Verlag 2017

www.memoinoncology.com

04/17

memo – inOncology 特刊

WCLC 2017大会报告

肺癌全球大会文摘

国际肺癌研究协会（IASLC）第十八届世界肺癌大会报告，
2017年10月15日-18日，日本横滨

IMPRESSUM/PUBLISHER

媒体所有者和出版机构：Springer-Verlag GmbH, Professional Media, Prinz-Eugen-Straße 8–10, 1040 Vienna, Austria, **Tel.:** +43(0)1/330 24 15-0, **Fax:** +43(0)1/330 24 26-260, **Internet:** www.springernature.com, www.SpringerMedizin.at. **Copyright:** © 2017 Springer-Verlag GmbH Austria. Springer Medizin is a Part of Springer Nature.
常务董事：Joachim Krieger, Dr. Alois Sillaber, Dr. Heinrich Weinheimer. 医学文案作者：Dr. Judith Moser. 企业出版：Elise Haidenthaller. 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、澳大利亚和加拿大以外的医疗专业人士。

目录

3 序言

3 外科手术有哪些新方法？重新定义当前选择

6 特定人群和治疗条件下的EGFR TKI疗法

8 专访：“我们正朝着更好地控制肺癌稳步迈进”

9 进一步采取抗EGFR药物治疗：多线

11 免疫疗法：初露端倪的新型生物标志物与来自关键试验的消息

14 以靶向方式治疗鳞状细胞癌

15 恶性间皮瘤：尼达尼布（nintedanib）和检查点抑制剂的相关近期数据

17 化疗：新方法、新治疗条件

19 专访：肺癌筛查对生存的积极意义

© Dr. Judith Moser

编委会成员：

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

Boehringer Ingelheim

由**Boehringer Ingelheim**提供非限制性赞助

 © Springer-Verlag

序言

亲爱的同事们，

纵观过去数十年，非小细胞肺癌的治疗已经取得了巨大进步，从而使及时跟进最新发展成为医生所面临的挑战。为了持续向参与肺癌治疗的医疗专业人员提供指导，国际肺癌研究协会（IASLC）目前每年召开一次世界肺癌大会（WCLC）。该大会有来自100多个国家的代表出席，已成为肺癌和胸部恶性肿瘤领域的首要国际论坛。

10月15日至18日，第18届WCLC在日本横滨召开。在本次会议上，举行了2000多次口头演讲、小型口头演讲以及海报摘要演讲，400多位知名发言人、分会主席和摘要讨论者与观众分享了他们的见解。在某种意义上，大会选址可能反映了这样一个事实，即大量成功改善患者结果的新近肺癌研究在亚洲国家开展。在亚洲进行的临床试验不仅对诸如EGFR或ALK酪氨酸激酶抑制剂等靶向疗法以及免疫疗法的开发做出了重大贡献，并且还极大地促进了细胞毒性药物的使用。尤其是在肺癌领域，东亚在过去几年内已发展成为癌症研究的重要据点。

WCLC 2017期《memo inOncology》涵盖了从胸外科手术到靶向疗法、免疫疗法、化疗和间皮瘤治疗的多个主题。总体而言，会议上提出的数据突出了随着新靶标、新生物标志物和应用既有干预措施的新型方法正在成为科学研究的重点，在所有这些领域中正在取得稳步进展。当然，肺癌筛查是另一大重要领域，可以在很大程度上促进肺癌成为可控疾病。全国范围内的筛查项目目前正在各国开展，并且随着这些项目的大规模实施可能为开放性问题提供答案。我们希望，早期检测、进一步的药物开发以及创新组合和可靠生物标志物的鉴定将会在可预见的未来令治愈对众多患者而言成为可行的目标。

© authors own

Fred R. Hirsch, 医学博士
国际肺癌研究协会CEO
美国科罗拉多州丹佛科罗拉多大学医学院教授

外科手术有哪些新方法？重新定义当前选择

2005年，国际肺癌研究协会（IASLC）分期委员会提出了肺癌完全切除的定义，其包括不确定切除的标准[1]。不确定切除根据下**表**中详细列出的标准进行定义。该定义包括代表IASLC分期和预后因素委员会，Edwards等人代表IASLC分期和预后因素委员会，使用从第8版数据库获得的接受NSCLC手术的14,712名患者的数据，对切缘状态进行了回顾性分析[2]。可获得这些患者的完全切除状态和生存期数据。排除了新辅助治疗病例。如果以下任何情况适用，则将病例重新分配为R (不确定) [R(un)]：

+ 检查出少于3个N1或N2结节
+ 未进行肺叶特异性系统淋巴结清除
+ N2结节囊外侵袭
+ 最高位淋巴结区阳性（无法获取最高位结节状态）
+ 支气管切缘处原位癌（目前R1[i.s.]）
+ 胸腔冲洗液细胞学检查为阳性（目前R1 [cy+]）

高质量手术分期的重要性

根据常规切除状态获得的生存期曲线表明R0与R1之间存在显著差异，但R1与R2之间无显著差异。重新分配后，55.8 %的病例（n = 8,203）变成R(un)病例。对于R(un)类别分配原因，尽管存在合理数量的“仅最高区阳性”病例，与系统淋巴结清除相比，术中分期不太严谨，且存在于绝大多数病例中。在最高区阳性的pN2病

表
不确定切除的定义

（a）切缘通过显微镜证实没有疾病，但适用以下情况之一：
（b）术中淋巴结评估不如系统淋巴结清除或肺叶特异性系统淋巴结清除严格。
（c）去除的最高位纵隔淋巴结为阳性。
（d）支气管边缘显示出原位癌。
（e）胸腔冲洗液细胞学检查为阳性（R1 cy+）。

例中，中位生存期比最高区阴性患者短14个月（41.0个月与55.0个月；HR，1.45；p < 0.0001）。根据N0病例中切除状态获得的生存期曲线分离，但不显著。在结节阳性病例中，R(un)患者的中位生存期比R0患者少20个月（50.0个月与70.0个月；HR，1.27；p < 0.0001）。但是，在其他提出的R(un)类别中病例数量较少。

作者得出结论认为，IASLC提出的完全切除定义具有相关性。承认高质量手术分期结合分期调整，为肿瘤提供最准确的分期分组，以及提供各分期最有利的生存期数据十分重要。然而，临床试验必须考虑手术的质量标准，可以使用这些标准对临床试验进行系统评估。最佳分期数据还允许针对常规辅助疗法作出最适当的决策，并准确解读辅助疗法临床试验中的生存期。R域分委会将继续努力改进所提出的R状态描述符。

如何处理筛选检测到的肺癌

日本东京国立癌症中心医院胸外科Shun-ichi Watanabe博士讨论了使用CT筛查对检测到的小肿瘤进行优化管理[3]。据其报道，第一系列成功的肺段切除术报道于1973年[4]，但是比较肺叶切除术与亚肺叶切除术的唯一随机化对照试验结果明显支持肺叶切除术[5]，因此令其在半个多世纪以来一直是标准手术疗法。

然而，今天，使用CT筛查检测到许多小的亚实性肿瘤。Watanabe博士强调，“理想的程序，即观察、肺段切除术或肺叶切除术，在当时就一些结节而言是有争议的。”在日本，根据肿瘤大小和C/T比，即最大固结直径除以最大肿瘤直径，选择手术类型。Watanabe博士表示：“根据JCOG0201试验，C/T比< 0.25视为非浸润性[6]。”

当进行亚肺叶切除时，必须在肺段切除术与楔形切除术之间作出选择。如果进行肺段切除术，区域淋巴途径则被去除，这意味着即使对于浸润性肿瘤也可应用解剖性肺段切除术。然而，非解剖楔形切除术应当仅限于非浸润性肿瘤，因为肿瘤细胞可能存在于淋巴途径内。

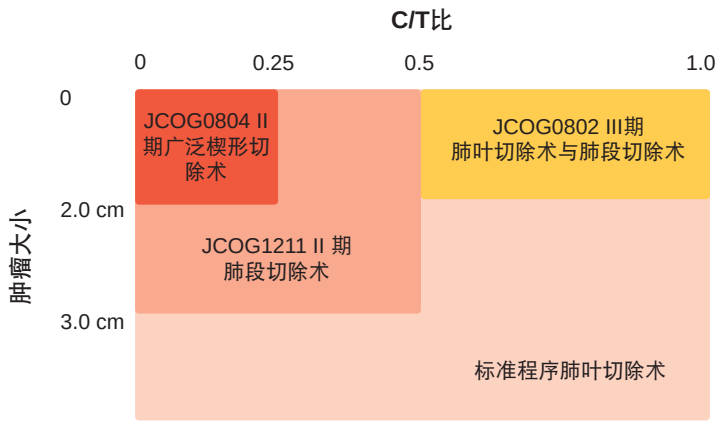


图1： 正在进行的探索亚肺叶切除的试验

即将获得的试验结果

Watanabe博士指出，在亚肺叶切除的情况下，关注的重点涉及确保充分的切缘并排除具有胸膜浸润的肿瘤。“手术边缘应当超过肿瘤直径，当然这可能有困难，尤其是在肺尖部。”在胸膜浸润的情况下，跳跃性转移是可能的。

2009年，日本临床肿瘤学组（JCOG）启动了两项临床试验，探索小型（≤2 cm）肺部肿瘤的不同手术疗法（**图1**）。单组II期JCOG0804研究考察了广泛楔形切除术，并且III期JCOG0802试验比较了肺叶切除术与肺段切除术。“两项研究的招募工作已经完成，并且正在对患者进行随访。”

JCOG正在进行另一项III期试验，JCOG1211，考察在T1c肿瘤大小> 2 cm（C/T比< 0.5）的患者中进行肺段切除术。这项研究基于在直径≤2 cm（C/T比< 0.25）和≤ 3 cm（C/T比<0.5）的肿瘤患者中显示出良好预后的JCOG0201生存期结果而启动[7]。五年总生存（OS）率分别为97.1%和96.7%。JCOG1211已经完成招募。总体而言，三项亚肺叶切除试验包含1,836例病例。如Watanabe博士所推断，这些结果可能会改变现状。

双侧纵隔淋巴结清扫术

试验研究显示，淋巴引流发生在左肺下叶至对侧纵隔淋巴结[8]。迄今为止，关于广泛纵隔切除生存期效果的I

© Springer-Verlag

级证据尚不可知，并且双侧纵隔淋巴结清除在肺癌中的作用仍不清楚。因此，随机化对照研究的目的在于分析双侧纵隔淋巴结清扫术（BML）对NSCLC患者生存期的影响[9]。2010年至2013年间，89名I期至IIIa期NSCLC患者被随机分配至采用系统性淋巴结清除术（SLND；n = 49）或BML（n = 40）的标准肺切除。

在66.5个月的平均随访期后，BML组的4年生存率显著高于SLND组（72.5 %与51 %；P = 0.039）。对肿瘤的不同肺叶位置进行单独比较，结果显示对于位于右肺和位于左肺上叶的肿瘤，两组之间的4年生存率和平均生存时间没有显著差异。然而，对左肺下叶的分析表明，BML队列的4年生存率显著提高（90.9 %与25 %；p = 0.003；**图2**）。因此，平均生存期明显更长（1,923天与1,244天；p=0.027）。

这些发现表明，对于位于左肺下叶的NSCLC，对侧纵隔淋巴结的去除可能与显著的生存获益相关。由于患者数量较少，因此应当在更大规模的随机化对照研究中证实试验结果。最近发起了基于类似方案的大型国际试验，其旨在验证这些发现。

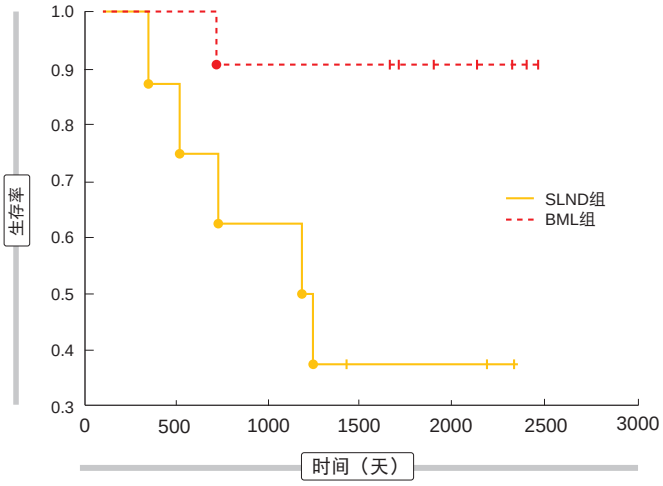


图2：接受采用双侧纵隔淋巴结清扫术（BML）或系统性淋巴结清除术（SLND）的标准肺切除患者的长期生存率

转移性NSCLC患者中的原发性肿瘤切除

寡转移性NSCLC可代表一种惰性表型，其可能从诸如手术或放疗等局部消融治疗中获益。Kang等人在具有转移性OS和无进展生存期（PFS）的患者中评估了原发性肿瘤切除和积极的局部巩固疗法对3年OS和PFS的潜在影响[10]。此外，目的还包括评估转移性NSCLC患者的手术治疗结果以及鉴定预测OS和PFS的临床因素，以便改善患者对手术的选择。

以回顾性方式对具有IV期疾病和≤3个转移部位的连续治疗患者进行分析。如果肿瘤已知携带EGFR突变，则患者曾接受过标准一线系统性治疗（即，≥ 4个周期的铂类双药化疗）或批准的一线EGFR TKI治疗≥ 3个月。根据肺切除程度，将患者分为两个亚组：意向治愈（ITC；去除全部或原发性肺病灶）和意向活检（ITB；保留主要病灶，仅通过微创方法进行诊断性活检）。主要终点为3年OS和PFS。

2000年至2015年间，招募了115名患者。分析显示，与维持治疗或单独观察相比，原发性肿瘤切除联合系统性治疗是可行的、可耐受的，并且显著延长OS和PFS。ITC和ITB的中位OS分别为未达到与23个月（HR，0.38；p < 0.0001），中位PFS分别为36个月与10个月（HR，0.35；p < 0.0001）。ITC队列在M1a、M1b和M1c亚组中出现了更长的OS和PFS。对于在多变量Cox比例回归分析中评估的与OS和PFS相关的特征，仅临床M期和治疗类型（ITC与ITB）被鉴定为显著因素。两组中均没有患者出现4级不良事件（AE）或因AE而死亡。作者指出，这些结果是探索性的，但值得进一步评估。有必要鉴定最有可能获益的患者亚组。

低创手术的优势

在I期NSCLC老年患者中，亚肺叶切除被证明是标准肺叶切除术的替代方法[11]。Laohathai等人认为，这种方法可能是优选的，因为其降低了手术风险并更好地保留了肺功能。从2003年到2016年，招募了77名接受I期NSCLC根治性切除的八旬老年患者。其中53例和24例分别接受肺叶切除和亚肺叶切除。两组在性别、吸烟史、体力状态和合并症方面没有差异，但COPD除外，其在亚肺叶切除治疗组中更为普遍。回顾性地收集了临床数据。OS和无复发生存期（RFS），以及并发症率为结果。

事实上，两组之间的OS差异并不显著，肺叶和亚肺叶切除的5年总生存率分别为51 %和68 %（p = 0.354）。这也适用于RFS（复发率分别为57.14 %和42.86 %；p = 0.623）。同时，采用亚肺叶切除的并发症发生频率低于肺叶切除（13 %与26 %）。肺炎和持续性肺漏气是肺叶切除组中的主要AE。接受亚肺叶切除患者的住院时长（LOS）显著更短（p = 0.011）。

VATS与OT

同样，回顾性分析显示，视频辅助胸腔镜手术（VATS）和开放式胸廓切开术（OT）在生存期结果方面相当，同时表明了低创方法的LOS优势[12]。VATS已成为治疗早期肺癌的推荐方

© Springer-Verlag

法，但迄今为止，尚无任何大型随机化临床试验正式将其与OT进行比较，尽管英国的VIOLET研究即将完成。

这项单个机构病例审查纳入了总计235名被诊断患有I-III期肺癌的患者，这些病历患者在2005年至2015年间曾接受过VATS或OT。在该组中，VATS和OT分别在101名和134名患者中进行。诊断时的年龄、性别、烟草使用、肿瘤位置和肿瘤大小在各组中类似。

VATS与OT的阳性切缘风险具有可比性。两种技术的OS和RFS相似（分别为p = 0.68和p = 0.23），而接受VATS的患者的中位LOS显著缩短（4天与6天；p = 0.002）。无论诊断时的肿瘤分期如何，均获得了这些有利的结果。■

参考文献

1 Rami-Porta R et al., Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. Lung Cancer 2005; 49(1): 25-33

2 Edwards J et al., The IASLC Lung Cancer Staging Project: analysis of resection margin status and proposals for R status descriptors for non-small cell lung cancer. WCLC 2017, PL 02.06

3 Watanabe S et al., What is the optimal management of screen-detected lung cancers? WCLC 2017, PL 01.04

4 Jensik RJ et al., Segmental resection for lung cancer. A fifteen-year experience. J Thorac Cardiovasc Surg 1973; 66: 563-572

5 Ginsberg RJ, Rubinstein LV, Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. Ann Thorac Surg 1995; 60: 615-623

6 Suzuki K et al., A prospective radiological study of thin-section computed tomography to predict pathological noninvasiveness in peripheral clinical IA lung cancer (Japan Clinical Oncology Group 0201). J Thorac Oncol 2011; 6: 751-756

7 Asamura H et al., Radiographically determined noninvasive adenocarcinoma of the lung: survival outcomes of Japan Clinical Oncology Group 0201. J Thorac Cardiovasc Surg 2013; 146: 24-30

8 Hata E et al., Rationale for extended lymphadenectomy for lung cancer. Theor Surg 1990; 5: 19-25

9 Kuzdzal J et al., Randomised trial of systematic lymph node dissection versus bilateral mediastinal lymphadenectomy in patients with NSCLC – the Cracow Study. WCLC 2017, OA 04.01

10 Kang X et al., Primary tumor resection versus maintenance therapy of observation for patients with metastatic non-small cell lung cancer in combination with first-line systemic therapy. WCLC 2017, OA 04.03

11 Laohathai S et al., Comparison between sublobar and lobar resection in octagenarians with pathologic stage I non-small cell lung cancer. WCLC 2017, P1.16-005

12 Shaheen S et al., Less is more – video assisted thoracic surgery (VATS) vs. open thoracotomy in the management of resectable lung cancer. WCLC 2017, P1.16-006

特定人群和治疗条件下的EGFR TKI疗法

第一代EGFR TKI厄洛替尼（erlotinib）和吉非替尼（gefitinib）以及第二代EGFR TKI阿法替尼（afatinib）已成为晚期*EGFR*突变阳性NSCLC的标准一线治疗选择。在III期研究中，所有三种药物与化疗相比均改善了PFS和客观缓解率（ORR）[1-4]。在III期LUX-Lung 3和6研究中，阿法替尼相比化疗在具有19缺失的患者中诱导了OS延长[5]。在II期LUXLung 7试验中，与吉非替尼相比，阿法替尼改善了PFS、ORR和至治疗失败时间 [6]。

LUX-Lung试验的事后分析

根据LUXLung 3和6试验的分析，阿法替尼的耐受性指导剂量调整是减少治疗相关AE而不影响疗效的有效措施[7]。其减小了阿法替尼暴露的患者间差异，并降低了AE的发生率和严重程度，而在具有和没有剂量减少的患者之间疗效结果相似。有效的血浆水平得以维持，并且患者报告结果（PRO）未发生具有临床意义的改变。

Schuler等人在LUX-Lung 3、6和7研究中对阿法替尼长期缓解者（LTR）进行了事后分析[8]。在这三项试验中，分别有10 %、10 %和12 %的阿法替尼治疗患者是LTR。这等同于66名个体的总人群。中位治疗持续时间分别为50个月、56个月和42个月。除了LTR中女性和具有19缺失的患者具有更大比例之外，基线患者特征与总研究人群基本一致。

由于死亡人数很少，中位OS无法估计。LTR中的ORR在71 %至89 %的范围内，高于LUX-Lung 3、6和7总人群（**图1**）。5名患者（8 %）出现CR。47名患者（71%）出现PR，9名患者（14%）出现SD。LTR良好地耐受阿法替尼治疗。长期治疗与耐受性指导剂量调整或基线脑转移无关。而且，其对于后续治疗没有不利影响，这与总研究人群中的结果类似。同样，PRO在第24周至第160周之间稳定；其在阿

© Springer-Verlag

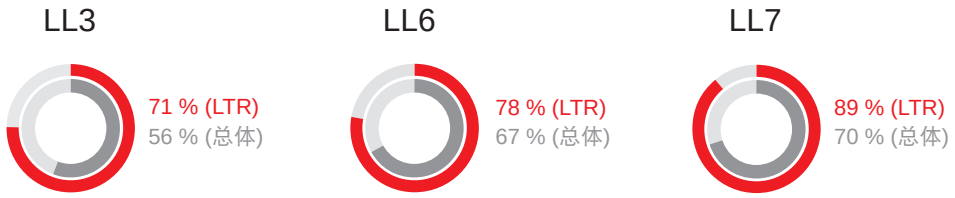


图1： LUX-Lung 3、6和7试验中阿法替尼治疗的总人群和这些研究中长期缓解者（LTR）的缓解率

法替尼治疗约3年后与治疗开始时相比甚至略有改善。

阿法替尼在大规模亚洲人群中的实际数据

大型IIIb期开放研究目前正在EGFR TKI初治局部晚期或转移性*EGFR*突变NSCLC患者构成的广泛亚洲人群中评估阿法替尼治疗。在WCLC上介绍了对在5个亚洲国家中招募的479名患者的数据进行的中期分析[9]。三分之二的人群为化疗初治。30%的患者先前接受过一线化疗，10%的患者先前接受过≥2线化疗。在86.0 %的患者中发现了常见突变（19缺失和L858R突变）。差不多20 %的患者具有无症状脑转移。

总队列中至症状进展的中位时间（TTSP）和PFS分别为15.3个月和12.1个月。TTSP比PFS长3个月的事实表明，阿法替尼治疗可在进展后继续进行，从而反映了实际临床实践和治疗指南。TTSP和PFS在具有常见和罕见*EGFR*突变的患者中以及在接受过和未接受先前化疗的患者中是鼓舞人心的。

安全性数据与LUX-Lung 3、6和7研究的数据一致。然而，剂量减少更少出现，从而证实，在现实实践中，大多数阿法替尼相关AE是可控的并且极少导致治疗中止。

在脑转移和罕见突变中的疗效

同样，在针对165名患者的回顾性韩国实际分析中，与临床试验相比，一线阿法替尼显示出相似甚至更好的PFS和OS结果[10]。中位PFS为19.1个月，中位OS尚未达到。在12个月和24个月时，分别有91.0%和70.7%的患者存活。数据还显示了阿法替尼在治疗开始前具有脑转移的患者中的疗效。该队列构成了人群的近一半（43.0 %）。在没有任何CNS照射的患者中，PFS为15.7个月，这与接受过伽玛刀手术患者的PFS（15.6个月）类似。全脑放疗患者出现11.5个月的中位PFS。总体而言，CNS缓解率为75.9 %。此外，数据显示，携带除T790M之外的罕见*EGFR*突变的肿瘤也对阿法替尼治疗产生反应（**图2**）。在这些患者中，分析时尚未达到中位PFS。与临床试验相比，更多患者由于AE而需要减少剂量，但这并不影响疗效结果。

病例报告强调了阿法替尼在罕见突变中的活性[11]。Lorandi等人描述了肺腺癌已广泛扩散到骨头和淋巴结的一名39岁女性患者的病例。测试表明外显子20的插入。虽然具有19缺失和L858R点突变的患者通常从TKI疗法中获益，但具有诸如外显子20插入突变的患者则不然。然而，该患者在接受过铂类化疗后再接受阿法替尼治疗，并要求采取替代治疗，因为其不愿接受化疗维持。阿法替尼治疗开始后，该患者达到了持久的部分缓解。

潜在联合疗法

基于表明阿法替尼和抗VEGF抗体贝伐珠单抗（bevacizumab）具有协同效应的临床前数据[12]，Kuyama等人在19名化疗初治晚期*EGFR*突变NSCLC患者中进行了评估阿法替尼加贝伐珠单抗作为一线治疗的I期临床试验[13]。在两个剂量水平（40 mg/天或30 mg/天）下测试阿法替尼。

分析确定阿法替尼30 mg/天和贝伐单抗15 mg/kg作为推荐方案。这种联合疗法耐受性良好，并显示出临床活性。16名可评估患者的ORR为81.3 %，并且所有患者均达到疾病控制。

另一项I期试验在采用吉非替尼或

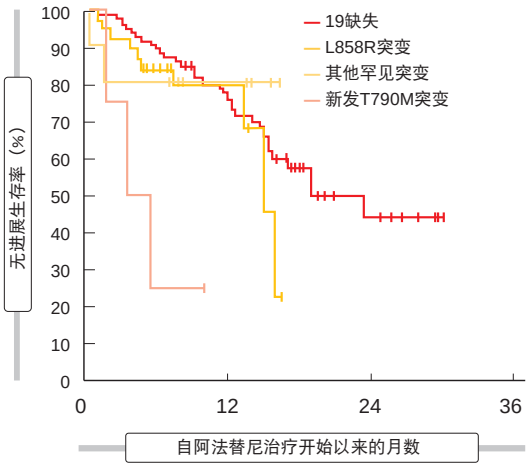


图2： 阿法替尼在具有常见和罕见*EGFR*突变患者中的活性

© Springer-Verlag

厄洛替尼进行一线EGFR TKI治疗后发生进展的*EGFR*突变转移性NSCLC患者中评估了阿法替尼与卡铂（carboplatin）和培美曲塞（pemetrexed）的联合使用[14]。阿法替尼20 mg/d（第8天至第18天）和培美曲塞500 mg/m²加卡铂AUC 5（在每21天的第1天）的联合给药表现出临床活性。中位PFS为16.2个月，疾病控制率（DCR）为100 %。

达克替尼（dacomitinib）：在*EGFR*突变亚型中的活性

随机化开放III期ARCHER 1050试验在一线治疗条件下测试了处于研究阶段的第二代EGFR TKI达克替尼。晚期*EGFR*突变NSCLC患者接受达克替尼或吉非替尼。该试验中不允许存在脑转移。与吉非替尼相比，达克替尼显示出显著改善的PFS（14.7个月与9.2个月；p < 0.0001）[15]。

对评估*EGFR*突变亚型治疗活性的ARCHER 1050研究的前瞻性亚组分析显示，达克替尼在具有外显子19缺失和L858R突变的患者中有效[16]。与吉非替尼相比，PFS在两个患者人群中均延长（外显子19缺失，16.5个月与9.2个月；HR，055；p < 0.0001；L858R突变，12.3个月与9.8个月；HR，0.63；p = 0.0034）。虽然ORR在各种EGFR TKI治疗中具有可比性（即，所有队列均为约70 %），但是在两个遗传亚组中接受达克替尼的患者均达到显著更长的缓解持续时间（外显子19缺失，15.6个月与8.3个月；HR 0.454；p < 0.0001；L858R突变，13.7个月与7.5个月；HR，0.403；p < 0.0001）。 ■

参考文献

1 Rosell R et al., Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2012; 13: 239-246

2 Mok TS et al., Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med 2009; 361: 947-957

3 Wu YL 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

4 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

5 Yang JC-H 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: 141-151

6 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

7 Hirsh V et al., Afatinib dose adjustment: effect on safety, efficacy and patient-reported outcomes in the LUX-Lung 3/6 trials in *EGFR*m+ NSCLC. WCLC 2017 P3.01-075

8 Schuler M et al., Analysis of long-term response to first-line afatinib in the LUX-Lung 3, 6 and 7 trials in advanced *EGFR*m+ NSCLC. WCLC 2017, P3.01-026

9 Wu Y-L et al., A phase IIIb open-label, single-arm study of afatinib in EGFR-TKI-naïve patients with *EGFR*m+ NSCLC: An interim analysis. WCLC 2017, P3.01-036

10 Kim Y et al., First-line afatinib for non-small cell lung cancer in real-world practice. WCLC 2017, P3.01-023

11 Lorandi V et al., A case of a patient harboring an EGFR insertion of exon 20 and long lasting clinical response to afatinib. WCLC 2017, P2.03-029

12 Ninomiya T et al., Afatinib prolongs survival compared with gefitinib in an epidermal growth factor receptor-driven lung cancer model. Mol Cancer Ther 2013; 12(5): 589-597

13 Kuyama S et al., A phase I trial of afatinib and bevacizumab in untreated patients with advanced NSCLC harboring EGFR mutations: OL-CSG1404. WCLC 2017, P1.03-038

14 Yamaguchi Ou et al., A phase I study evaluating the combination of afatinib, carboplatin and pemetrexed after failure of 1st generation EGFR TKIs. WCLC 2017, P2.03-021

15 Mok TS et al., Dacomitinib versus gefitinib for the first-line treatment of advanced EGFR mutation positive non-small cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomized, open-label phase III trial. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr LBA9007)

16 Wu YL et al., First-line dacomitinib versus gefitinib in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutation subgroups. WCLC 2017, OA 05.01

专访： Keunchil Park, 医学博士；韩国首尔成均馆大学医学院三星医疗中心创新癌症医学研究所血液/肿瘤科

“我们正朝着更好地控制肺癌稳步迈进”

今年WCLC的口号是“携手征服肺癌”。那么需要何种类型的协作才能为肺癌患者提供最佳治疗？

在某种意义上，协作是多学科团队合作的另一种表述，但多学科这一术语并不一定局限于医生。它还包括护理人员和其他人员，诸如包括康复团队和患者权利倡导者在内的维持治疗队伍。同时，这一概念的本质为在整体治疗计划中，以患者为中心。团队成员合作，为患者提供最优异、最先进的治疗。

从临床角度来看，您目前见证了哪些肺癌研究领域取得了最相关的进展？

特别是在肺癌领域，治疗模式在过去的15年间发生了巨大变化。直到2000年新世纪的开端，晚期肺癌患者的标准疗法一直是铂类化疗，这一疗法的

 © Springer-Verlag

© authors own

Keunchil Park, 医学博士
韩国首尔成均馆大学医学院三星医疗中心创新癌症医学研究所血液/肿瘤科

疗效十分有限，从而导致中位生存期在10个月内。中位生存期甚至从未达到一年。然而，随着分子靶向药物，尤其是EGFR TKI的引入，晚期NSCLC的管理已经完全改变，至少在具有致癌基因驱动肿瘤的患者中已经改变。截至2017年，报告估计采用正确靶向药物治疗的*EGFR*突变患者具有3年或更长时间的中位生存期。这是在过去10到15年中取得的卓越进展。同时，具有其他主要致癌基因驱动癌症，即*ALK*阳性肿瘤的患者也在生存期方面获得了巨大改善。新一代靶向激酶抑制剂允许在先前药物治疗失败后进行二线或三线救助治疗，目前正在按此实施。总体而言，我们正朝着更好地控制该疾病稳步迈进。当然，肺癌目前尚不可治愈，但至少在一些患者亚组中，我们可以将其转变成慢性疾病。

除靶向药物之外，由于检查点抑制剂的引入近来肺癌治疗出现了另一重大进展。其中，新药物也正处在不断评估之中。我们正生活在一个新工具层出不穷的时代，并且我们期望为患者带来更多的获益。

您如何评价韩国和日本的肺癌筛查和预防现状？

这是一个相当重要的考察领域。当然，一些亚洲国家资源有限，但幸运的是，日本、韩国和一些其他亚洲国家正在进行全国范围的筛查项目。至少韩国人群中的一些亚组能够接受全国范围的低剂量螺旋CT筛查项目。我们对此激动不已，并且鉴于其在全国范围内开展，我们期望从该筛查项目中得到一些答案。如果该筛查项目能够提供获益，这将代表肺癌管理的又一重大进步。 ■

进一步采取抗EGFR药物治疗：多线

先前EGFR TKI疗法后的奥希替尼（osimertinib）治疗

获得性耐药通常伴随着一线EGFR TKI疗法，而门控T790M突变是最常见的机制。第三代不可逆EGFR TKI 奥希替尼已被许可用于治疗已证实其肿瘤携带这种突变的患者。Tan等人提供的回顾性数据显示出多线奥希替尼在52名患者中的活性，这52名患者在新加坡参与了早期使用项目 [1]。在先前EGFR TKI治疗期间发生进展后，从第二治疗线至第九治疗线（中位数，三线）给予奥希替尼。53%的患者在治疗开始时具有脑转移。

独立评估的ORR为46%，中位缓解持续时间为8.7个月。完全缓解（CR）和部分缓解（PR）分别达到7.7%和38.5%。疾病稳定发生率为40.4%。中位PFS为10.3个月；OS数据在分析时尚不成熟。奥希替尼显示出超过二线治疗的疗效，并且与是否存在CNS转移无关。

CNS控制相关数据

已知奥希替尼具有CNS活性，这已经由WCLC上介绍的分析所证实。Zhu等人在10名有症状性脑部病灶的患者中评估了第一代TKI疗法后奥希替尼80 mg的疗效[2]。2名患者在CNS中达到PR，7名获得疾病稳定（SD）。同样，二线奥希替尼疗法在参与开放的多国实际ASTRIS治疗研究且具有可测量基线脑转移的韩国患者中显示出显著的CNS控制[3]。在可对缓解进行评估的16名患者构成的治疗组中，颅内ORR为81.3%，并且所有患者均达到PR。中位颅内缓解持续时间尚未达到。无论放射史如何，奥希替尼均显示出临床CNS疗效。

单组II期TREM试验在至少一种EGFR TKI治疗后发生进展的T790M阳性和T790M阴性患者中评估了奥希替尼的活性[4]。纳入了34名脑转移患者。结果表明，奥希替尼在CNS疾病患者中的疗效与在无CNS疾病患者中相似，而T790M阴性患者的获益似乎显著更低。总体而言，75 %的患者出现疾病控制，但这一比例在T790M阳性队列中明显高于T790M阴性组（88

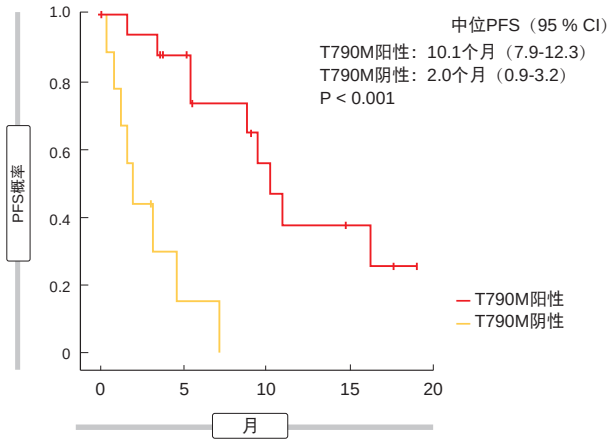


图1： 脑转移患者中的奥希替尼：根据T790M突变状态的无进展生存期

%与38 %）。这两个队列中的PFS分别为10.1个月和2.0个月（P<0.001；**图1**），而脑转移患者与无脑转移患者之间没有显著的PFS差异（7.2个月与9.7个月；P = 0.300）。

阿法替尼治疗后T790M突变的发生率

在对厄洛替尼和吉非替尼一线治疗产生获得性耐药的患者中，T790M突变显示出49 %至69 %的发生率[5-7]。然而，缺乏阿法替尼耐药机制的相关数据，尤其是在高加索患者中。现有证据表明，T790M突变的发生也是阿法替尼耐药的主要机制，其发生率为48 %至68 % [7, 8]。

在其单中心回顾性分析中，Hochmair等人评估了在阿法替尼治疗期间发生进展的患者中*EGFR* T790M突变的发生率，以及该组患者对奥希替尼的应答[9]。在AURA3研究中，奥希替尼在第一代或第二代EGFR TKI疗法失败后作为二线治疗显示出有利结果，但是仅7%入组该试验的患者曾接受过一线阿法替尼[10]。同时，在处方出具先阿法替尼随后奥希替尼用药顺序的患者中，新出现的数据显示出有利的临床结果。根据对LUX-Lung 3、6和7试验的回顾性分析，阿法替尼治疗失败后奥希替尼治疗的中位持续时间为20.2个月，并且中位OS尚未达到[11]。

一致的突变率与优异的缓解

该分析纳入了48名在采用阿法替尼治疗初始达到≥ 3个月的疾病控制后发生进展的患者。在75 %的患者中，阿法替尼用于一线治疗条件，而19 %和6 %的患者分别接受TKI作为二线或三线药物。测试显示，56 %（n = 27）的患者发生了*EGFR* T790M突变，这与可从先前分析获得的发生率[7, 8]，以及厄洛替尼或吉非替尼治疗期间发展的患者中的T790M突变率一致[5-7]。

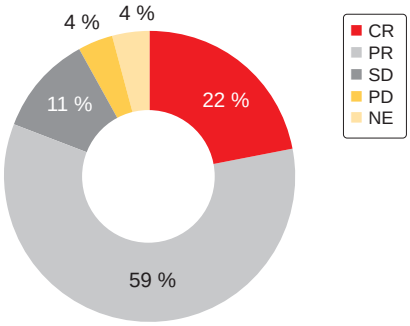
在34名患者中进行额外的组织重新活检，以确认液体活检结果，得到两次测试之间的一致率为91 %。T790M突变的出现似乎与基线特征或诸如对阿法替尼的缓解持续时间等其他参数不相关。对于在二线或三线接受阿法替尼治疗的患者，T790M突变何时出现尚不清楚，因为测试仅在阿法替尼治疗失败后进行。

在发生T790M突变的27名患者中，采用奥希替尼治疗得到高达81%的ORR，其中22%的患者达到CR（**图2**）。在分析时对奥希替尼的应答持续时间相关数据尚不成熟。11名（41%）患者正在进行奥希替尼治疗。采用阿法替尼和奥希替尼序贯治疗的中位时间为25.0个月。

对奥希替尼的耐药机制

基于III期FLAURA试验，奥希替尼是用于转移性*EGFR*突变阳性NSCLC一线治疗的新兴治疗标准[12]。然而，对奥希替尼的获得性耐药代表了一种挑战，甚至形势更为严峻，因为迄今为止其尚未得到系统地表征。了解对第三代EGFR TKI的耐药机制对于未来开发新一代EGFR TKI以及药物联合使用而言至关重要。

因此，Puri等人回顾性分析了51名转移性NSCLC和T790M突变患者的基因组谱，以鉴定对奥希替尼耐药的潜在机制[13]。在51名患者中，35名曾接受过奥希替尼治疗；如所预期的，这些患者显示出OS显著长于未接受过奥希替尼的16名患者构成的治疗组（25.8个月与4.34个月；p = 0.019）。根据对奥希替尼治疗期间产生疾病进展的10名患者的基因组谱分析，诸如C797S或C797G突变、*EGFR* T790M丢失和*EGFR*扩增等*EGFR*依赖性机制最为常见（80%）。此外，*EGFR*非依赖性机制发生率为60%。这些包括*HER2*和



CR，完全缓解； PR，部分缓解；SD，疾病稳定；PD，疾病进展；NE，无法评价

图2： 采用阿法替尼治疗初始达到≥ 3个月的疾病控制后发生T790M突变的患者对奥希替尼的应答

© Springer-Verlag

*MET*扩增、辅助途径（例如，MAPK/ERK途径）激活，以及其他机制（例如，*RET NCOA4*融合、*MYC*扩增）。每名患者在基因组测试时均显示出多种耐药机制。

T790M丢失并不表示重新致敏

Oxnard等人也侧重描述对奥希替尼的耐药机制[14]。科学家们出于验证目的使用来自AURA试验的血浆对患者进行肿瘤和血浆基因型分型，这些患者在对先前EGFR TKI治疗产生获得性耐药后接受单药奥希替尼治疗T790M阳性NSCLC。在奥希替尼治疗期间发生进展的33名患者中，11名保留T790M，22名丢失T790M。仅在保留T790M突变的患者中检测到被视作奥希替尼耐药性肿瘤特征的*EGFR* C797S突变。在丢失T790M的患者中，出现了竞争性耐药机制，包括组织学转化成SCLC、*MET*扩增或*PIK3CA*突变。T790M丢失的患者显示出对奥希替尼的早期耐药性；其中，至治疗失败的中位时间为6.9个月。相比之下，之后在治疗过程中经常观察到由于C797S突变引起的耐药性。同时，从基线血浆基因型分型中难以预测T790M突变丢失。T790M丢失患者的相对T790M等位基因分数仅略低于保留T790M的患者。

作者得出结论认为，T790M丢失并不表示对第一代EGFR TKI治疗的重新致敏，但通常意味着竞争性耐药突变的过度生长。需要留意的罕见遗传耐药机制的范围包括*KRAS*突变、*RET*融合和*EGFR*融合。在进展时重新测试T790M可能有助于阐明耐药性生物学。作者建议，在早期耐药的情况下考虑奥希替尼联合替代途径抑制剂（例如，MET抑制剂）的试验；对于具有后期耐药性的患者，由于可能怀疑保留EGFR依赖的耐药性，对奥希替尼加额外EGFR抑制剂进行研究可能是合适的。 ■

参考文献

1 Tan WL et al., Clinical outcomes of patients with EGFR T790M+ NSCLC on osimertinib. WCLC 2017, P3.01-017
2 Zhu L et al., The feasibility of osimertinib treatment on brain metastases in NSCLC patients after 1st generation EGFR-TKI resistance: a preliminary study. WCLC 2017, P1.01-046
3 Kim JH et al., Efficacy of osimertinib for CNS metastases in advanced NSCLC: data from a Korea single center in ASTRIS, a real world treatment study. WCLC 2017, P3.01-028
4 Zwicky Eide IJ et al., Osimertinib in relapsed EGFR-mutated non-small cell lung cancer patients with brain metastases: results from the TREM-Study. WCLC 2017, P2.03-035
5 Yu HA et al., Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. Clin Cancer Res 2013; 19: 2240-2247
6 Sequist LV et al., Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. Sci Transl Med 2011; 3: 75ra26
7 Yang JC-H et al., Osimertinib in pretreated T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer: AURA study phase II extension component. J Clin Oncol 2017; 35: 1288-1296
8 Wu SG et al., The mechanism of acquired resistance to irreversible EGFR tyrosine kinase inhibitor-afatinib in lung adenocarcinoma patients. Oncotarget 2016; 7: 12404-12413
9 Hochmair MJ et al., Prevalence of EGFR T790M mutation in NSCLC patients after afatinib failure, and subsequent response to osimertinib. WCLC 2017, P2.03-025
10 Mok TS et al., Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. N Engl J Med 2017; 376: 629-640
11 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 Congress, abstract 1349P
12 Ramalingam SS et al., Osimertinib vs. standard-of-care EGFR-TKI as first-line treatment in patients with EGFRm advanced NSCLC: FLAURA. ESMO 2017 Congress, abstract LBA2_PR
13 Puri S et al., Genomic profiling of EGFR T790M mutated non-small cell lung cancer to evaluate the mechanisms of resistance to osimertinib. WCLC 2017, MA 12.05
14 Oxnard GR et al., Osimertinib resistance mediated by loss of EGFR T790M is associated with early resistance and competing resistance mechanisms. WCLC 2017, OA 09.02

免疫疗法：初露端倪的新型生物标志物与来自关键试验的消息

SCLC中肿瘤突变负荷是否相关?

复发性小细胞肺癌（SCLC）患者仅具有有限的治疗选择。CheckMate 032试验在接受过至少一种先前铂类化疗方案的SCLC患者的PD-L1未选择队列中评估了伴或不伴抗CTLA-4抗体易普利姆玛（ipilimumab）的抗PD-1抗体纳武单抗（nivolumab）。在该条件下，单独采用纳武单抗和联合治疗均显示出令人印象深刻的活性：2年OS率分别为26%和14%[1]。无论PD-L1状态如何，均会产生应答。

由于SCLC患者中PD-L1表达并不常见，因此在这种肿瘤类型的免疫治疗中需要改进的生物标志物。对前线纳武单抗与化疗进行比较的随机化III期CheckMate 026试验发现肿瘤突变负荷（TMB）是使用纳武单抗的预测性生物标志物[2]。因此，Antonia等人对CheckMate 032试验数据进行了探索性

© Springer-Verlag

TMB分析，目的在于评估这种观察是否适用于SCLC[3]。

TMB可评估组纳入了211名患者，其中133名和78名患者分别接受单药纳武单抗和纳武单抗加易普利姆玛。TMB由全外显子组测序确定，并计算作为肿瘤中错义突变的总数。在分析中，基于TMB三分位数将患者分为三个亚组。TMB可评估患者代表了总人群，其中在两个治疗组中具有可比性的PFS和OS结果。

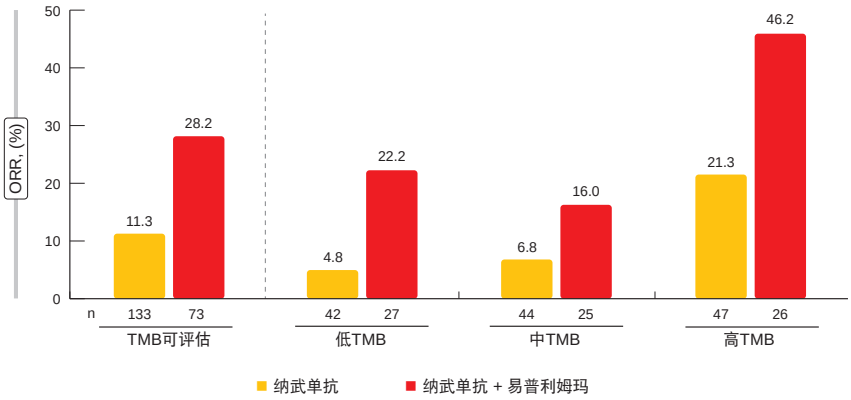


图1：CheckMate 032：根据肿瘤突变负荷的缓解率

高TMB下改善的活性

根据各TMB亚组的ORR分析，在低、中、高TMB组中观察到纳武单抗治疗的ORR增量提高,范围为4.8%到21.3%（**图1**）。另一方面，纳武单抗和易普利姆玛的联合使用在中低TMB队列中得到类似的缓解率，而高TMB组表现出令人印象深刻的46.2 %的ORR。

类似地，对于PFS也有不同获益，其中高TMB队列采用两种治疗均出现了相当长的无进展间隔。1年时，纳武单抗和联合治疗的PFS率分别为21.2 %和30.0 %。与此相反，低TMB和中TMB患者显示出个位数范围的PFS率。OS分析显示，纳武单抗单药治疗时TMB升高则生存率增加；在本研究中，对于具有低、中、高TMB的患者，1年OS率分别为22.1 %、26.0 %和35.2 %。相比之下，同时接受纳武单抗和易普利姆玛治疗的患者在具有高TMB时（1年OS率62.4 %）相比低TMB或中TMB（分别为23.4 %和19.6 %）明显表现更好。

总体而言，在NSCLC条件下，SCLC患者根据其肿瘤突变负荷对免疫治疗表现出不同的应答。在高TMB患者中，纳武单抗单药治疗和纳武单抗加易普利姆玛治疗均产生改善的结果，但联合治疗的结果明显更加稳健。进行TMB截止值的优化和TMB的前瞻性研究是必要的。正如作者所总结的，TMB可能是与所有肺癌相关的预测性生物标志物。

OAK：根据Teff基因表达的分析

在II期POPLAR研究中，已经证实作为预存免疫性标志物的T效应物（Teff）基因标签的高表达与用抗PD-L1抗体atezolizumab治疗的患者的生存率改善相关[4]。因此，进行了对III期OAK研究的回顾性探索分析，以评估Teff基因表达与该试验中使用atezolizumab达到的临床获益之间的关系[5]。OAK试验中纳入的患者在二线或二线以上治疗条件下接受atezolizumab或多西他赛（docetaxel）。初步分析显示，与多西他赛相比，使用atezolizumab获得显著改善的中位OS（13.8与9.6个月；HR，0.73；p = 0.0003），但仅在高PD-L1表达的患者中观察到使用atezolizumab带来的PFS获益[6]。

在初始OAK人群中，753名患者具有足以评估Teff基因表达的肿瘤组织。出于该分析目的，通过三种基因（*PDL1*、*CXCL9*、*IFNG*）的mRNA表达定义Teff标签。根据免疫组织化学（IHC），Teff基因标签与PDL1表达之间存在部分重叠，但同时，Teff基因标签在PDL1阴性人群范围内确定了独特的患者子集。

更高准确度的PFS预测

本研究的结果表明Teff基因标签相比PD-L1表达是更敏感的PFS生物标志物。评估了三种不同的Teff基因表达水平。分析显示，更高的表达水平与atezolizumab介导的PFS获益之间存在显著联系。具有高Teff基因表达（≥50%）患者的PFS HR为0.73，而低表达（< 50 %）患者的PFS HR为1.30。与根据IHC的PD-L1状态相比，Teff标签以两种生物标志物具有可比性的人群发生率鉴定出使用atezolizumab治疗出现显著PFS获益的大量患者（**表**）。对于OS来

表
OAK研究中由PD-L1 IHC和Teff基因标签界定的亚组中使用atezolizumab达到的无进展生存期HR

	PD-L1 IHC TC 1/2/3 或 IC1/2/3	Teff标签 ≥中位数
标志物的人群发生率	55 %	51 %
HR (95 % CI)	0.93 (0.76, 1.15)	0.73 (0.58, 0.91)
HR (95 % CI) *生物标志物可评估人群 (n = 753)*	0.94 (0.81, 1.10)	

TC，肿瘤细胞；IC，免疫细胞

© Springer-Verlag

说，atezolizumab介导的获益类似于在整个生物标志物可评估人群中观察到的获益，尽管Teff标签也在所有表达截止值处富集了改善的结果。

这些发现表明，预存免疫性可能是确定免疫治疗药物在肺癌患者中疗效的重要生物学方面。正在进行的研究旨在进一步验证Teff基因标签作为免疫疗法疗效的潜在预测性生物标志物在一线NSCLC治疗中的作用。

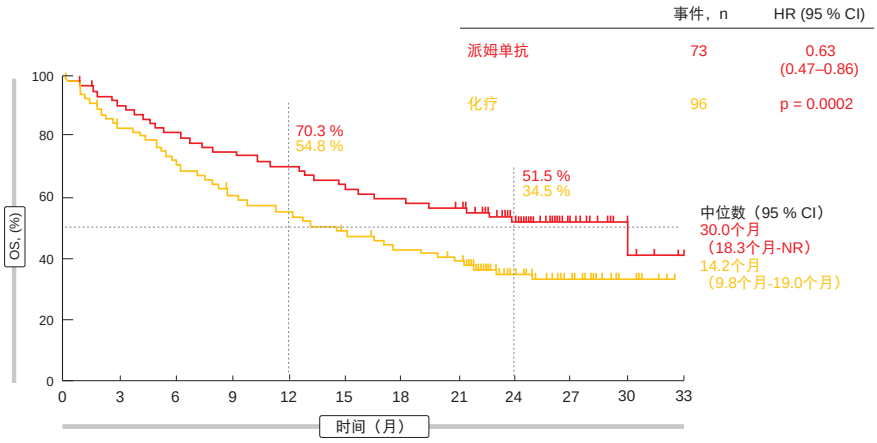


图2： KEYNOTE-024试验中更新的总生存率结果

PACIFIC研究：功能和生活质量

双盲安慰剂对照的国际化III期PACIFIC试验在根治性铂类并行放化疗后没有进展的III期、局部晚期、不可切除NSCLC患者中对10 mg/kg抗PD-L1抗体durvalumab每2周一次持续长达12个月（n= 476）与安慰剂（n = 237）进行比较。未根据PD-L1表达状态选择患者。中期PFS分析显示，与安慰剂相比，使用durvalumab产生显著更优的结果（中位PFS，16.8与5.6个月；HR，0.52；p <0.0001）[7]。

在WCLC上，Hui等人介绍了患者报告结果（PRO），这是PACIFIC研究预先设定的次要终点[8]。使用EORTC QLQ-C30 v3问卷及其肺癌模块QLQ-LC13评估症状、身体功能和总体健康状态/生活质量。据此，在整个研究中，使用durvalumab和安慰剂的关键症状评分以及功能和总体健康状态均保持稳定。组间在相对于基线的变化方面无显著差异。在第48周，对于吞咽困难和脱发在每组中均观察相对于基线的临床相关改善，这表明与所有患者接受的并行放化疗相关的毒性缓解。在项目改善的可能性方面，使用durvalumab发生食欲减退改善的可能性更大，而在功能或其他症状方面，而在机能或其他症状方面不存在改善率的组间差异。对于至功能和症状恶化的时间，分析显示使用durvalumab和安慰剂就大多数项目而言无差异。仅至“其他疼痛” 恶化的时间在使用durvalumab时时间更长（HR，0.72）。然而，这种差异并未反映在任何额外“疼痛”项目中。

总体而言，这项分析显示在放化疗后增加使用12个月的durvalumab并不损害局部晚期不可切除NSCLC患者的生活质量。除了来自PACIFIC的积极疗效与安全性数据之外，这些发现进一步支持了durvalumab在早期治疗条件下的临床意义。

一线派姆单抗（pembrolizumab）：KEYNOTE-024的更新情况

Brahmer等人介绍了国际随机化开放III期KEYNOTE-024试验的更新分析，该试验在305名未经治疗的表达PD-L1的IV期NSCLC患者（肿瘤比例分数[TPS] ≥ 50 %）中对派姆单抗与铂类化疗进行比较[9]。初步分析显示，在PFS（HR，0.50）和OS（HR，0.60）方面，派姆单抗相对于化疗具有显著优效性，但当时派姆单抗组中尚未达到中位OS [10]。

在25.2个月的中位随访期后，更新的OS分析显示出派姆单抗的显著获益，具有令人瞩目的30.0个月的中位生存结果（化疗组为14.2个月；HR，0.63；p = 0.002；**图2**）。派姆单抗组和化疗组患者的24个月OS率分别为51.5%和34.5%。尽管化疗组中接受抗PD-1治疗的显著有效交叉率达到了63%，但仍保持了这种改善。

派姆单抗和化疗的ORR分别为45.5 %与29.8 %（p = 0.0031）。交叉到使用派姆单抗的患者出现20.7%的ORR。在所有接受派姆单抗治疗的患者中，尚未达到中位缓解持续时间（化疗组为7.1个月）。在7.9个月的中位暴露时间（大于化疗组两倍中位暴露时间）后，派姆单抗继续显示出有利的安全性特征。作者得出结论认为，派姆单抗仍然是NSCLC和高PD-L1表达（TPS ≥ 50 %）患者一线治疗的治疗标准。

使用纳武单抗治疗脑转移患者

一项意大利扩展使用项目提供了在对照临床试验之外在IIIB/IV期非鳞状NSCLC和CNS转移患者中评估每2周一次3 mg/kg纳武单抗持续最多24个月的机会 [11]。具有脑部病灶的患者符合资格，前提是其在入选前至少2周没有神经系统症状，并且无需进行系统性皮质类固醇治疗，或者正在接受≤ 10 mg/天的稳定或减量泼尼松（prednisone）或泼尼松等同物。在153个中心参与研究的1,588名患者的总人群中，409名（26 %）患者具有无症状和受控的脑转移。29 %的患者在基线时

© Springer-Verlag

接受类固醇治疗，并且18 %的患者接受伴随放疗。

在该组中纳武单抗治疗的疗效和安全性似乎与在整体队列和CheckMate 057试验人群中观察到的类似[12]。ORR和DCR分别为17 %和40 %。4名患者（1%）发生CR，64名患者（16%）发生PR，并且96名患者（23%）发生SD。CNS转移患者的中位OS为8.6个月，而所有患者的中位OS为11.3个月。在1年时，CNS转移患者和总体队列中分别有43%和48%的患者存活。CNS队列和总人群的中位PFS均为3.0个月。1年PFS率分别为20 %和22 %。这些结果表明，CNS转移患者可获益于使用纳武单抗的免疫疗法。 ■

参考文献

1 Hellmann MD et al., Nivolumab (nivo) ± ipilimumab (ipi) in advanced small-cell lung cancer (SCLC): First report of a randomized expansion cohort from CheckMate 032. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 8503)
2 Carbone DP et al., First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2017; 376: 2415-2426
3 Antonia SJ et al., Impact of tumor mutation burden on the efficacy of nivolumab or nivolumab + ipilimumab in small cell lung cancer: an exploratory analysis of Checkmate 032. WCLC 2017, OA 07.03a
4 Fehrenbacher L et al., Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. Lancet 2016; 387(10030): 1837-1846
5 Kowanetz M et al., Pre-existing immunity measured by Teff gene expression in tumor tissue is associated with atezolizumab efficacy in NSCLC. WCLC 2017, MA 05.09
6 Rittmeyer A et al., Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Lancet 2017; 389(10066): 255-265
7 Antonia SJ et al., Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2017 Sep 8. doi: 10.1056/NEJMoa1709937. [Epub ahead of print]
8 Hui R et al., Patient-reported outcomes with durvalumab after chemoradiation in locally advanced, unresectable NSCLC: data from PACIFIC. WCLC 2017, PL 02.02
9 Brahmer JR et al., Updated analysis of KEYNOTE-024: pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced NSCLC with PD-L1 TPS ≥ 50%. WCLC 2017, OA 17.06
10 Reck M et al., Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2016; 375: 1823-1833
11 Crinò L et al., Italian nivolumab expanded access programme (EAP): data from patients with advanced non-squamous NSCLC and brain metastasis. WCLC 2017, P1.01-053
12 Borghaei H et al., Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2015; 373: 1627-1639

以靶向方式治疗鳞状细胞癌

阿法替尼的潜在获益

在具有鳞状细胞癌（SCC）组织学亚型的NSCLC患者中不对*EGFR*突变状态进行常规检查，这是由于*EGFR*突变在这些肿瘤患者中的发生率较低并且对第一代EGFR TKI治疗的临床应答较差。Taniguchi等人回顾性分析了441名连续就诊的患者，其中对23名患者评估了*EGFR*突变状态，以探究具有敏感性*EGFR*突变的SCC的临床特征，并选择阿法替尼治疗的最佳适应症[1]。

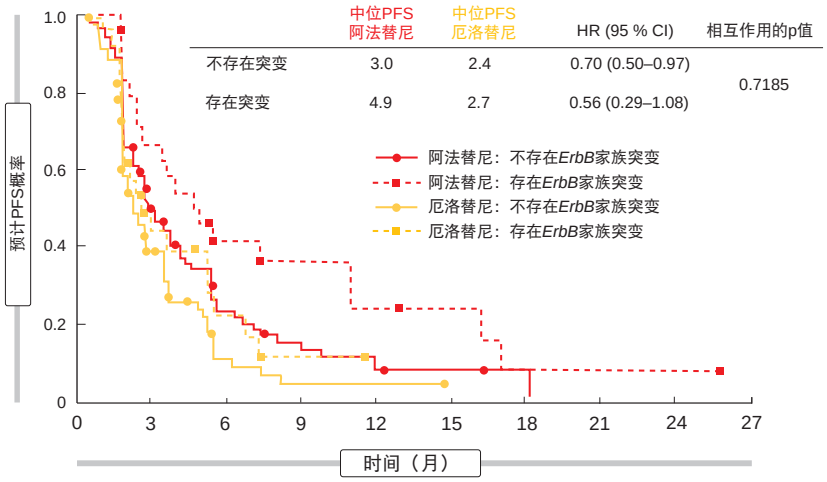
5名患者检测出敏感性*EGFR*突变（外显子19缺失和L858R突变）阳性。这5名患者均为女性且从未吸烟。其中四名患者肺功能正常，并且只有一名患者有基础肺气肿/纤维化。四名患者接受TKI治疗；分别向其中两名患者给予吉非替尼和阿法替尼。虽然吉非替尼未引起任何临床缓解，但阿法替尼治疗的患者反应良好，达到部分缓解。在分析时，阿法替尼治疗的患者仍存活，而吉非替尼治疗的患者已经死亡。作者在结论中指出，SCC患者可获益于阿法替尼治疗。使用基线特征的患者选择可能有助于鉴定出对阿法替尼更加敏感的人群。

*ErbB*突变状态计数

对参加LUX-Lung 8试验的患者进行遗传分析，目的在于根据突变状态确定*ErbB*家族突变的频率和患者结果[2]。LUX-Lung 8在SCC患者中比较了二线阿法替尼和厄洛替尼，显示阿法替尼治疗组具有显著获益[3]。对于PFS ≥ 2个月的患者，回顾性地筛选并富集了组织样品，以反映对EGFR TKI的一系列反应性。肿瘤遗传分析子集由245名患者组成，其中132名患者接受阿法替尼。此队列代表了整个LUX-Lung 8人群；阿法替尼的PFS和OS均优于厄洛替尼。

分析显示，53名患者（21.6%）至少具有一个*ErbB*家族突变。在野生型和*ErbB*突变阳性队列中，与厄洛替尼相比，阿法替尼带来更优的PFS（图）和OS，但这种效应在突变组中更加明

© Springer-Verlag



图：根据*ErbB*家族突变状态，在LUX-Lung 8中使用阿法替尼与埃罗替尼获得的无进展生存期

显。另一方面，对于厄洛替尼来说，根据*ErbB*突变状态PFS和OS无差异。使用阿法替尼在*ErbB*突变阳性组中达到的OS为10.6个月，而在野生型人群中为8.1个月。

阿法替尼相比厄洛替尼在*ErbB*突变患者中的突出获益似乎并非由*EGFR*驱动，因为在具有*HER3*、*HER4*，尤其是*HER2*突变的患者中观察到最大获益。*ErbB*扩增或EGFR表达与临床结果之间无明显相关性。作者得出结论认为，下一代测序可能有助于鉴定出可从阿法替尼或厄洛替尼治疗中获得额外获益的肺部SCC患者。*ErbB*突变，尤其是*HER2*突变，作为阿法替尼的预测性标志物的作用需要进一步评估。

正在进行的阿法替尼加派姆单抗试验

临床前证据表明，*EGFR*突变NSCLC中的EGFR信号可调节PD-L1的免疫微环境和肿瘤表达[4,5]。基于以下假设，即同时抑制EGFR和PD-1途径代表了治疗肺部SCC的合理且具有前景的方法，目前正在测试阿法替尼与抗PD-1抗体派姆单抗的联合，以改善缓解并延迟耐药性的发生[6]。2017年10月，开始在美国、西班牙、法国、韩国和土耳其为名为LUX-Lung IO/KEYNOTE 497的开放单组II期临床试验（NCT03157089）招募患者。客观缓解定义为主要终点。目标人群包含50至60名患者。 ■

参考文献

1 Taniguchi Y et al., The clinical features of squamous cell lung carcinoma with sensitive EGFR mutations. WCLC 2017, P2.03-017
2 Goss GD et al., Impact of ERBB mutations on clinical outcomes in afatinib- or erlotinib-treated patients with SqCC of the Lung. WCLC 2017, P3.01-043
3 Soria J-C 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: 897-907
4 Chen N et al., Upregulation of PD-L1 by EGFR activation mediates the immune escape in EGFR-driven NSCLC: implication for optional immune targeted therapy for NSCLC patients with EGFR mutation. J Thorac Oncol 2015; 10: 910-923
5 Akbay EA et al., Activation of the PD-1 pathway contributes to immune escape in EGFR-driven lung tumors. Cancer Discov 2013; 3: 1355-1363
6 Riess AJ et al., Afatinib in combination with pembrolizumab in patients with stage IIIB/IV squamous cell carcinoma of the lung. WCLC 2017, P2.04-010

恶性间皮瘤：尼达尼布（nintedanib）和检查点抑制剂的相关近期数据

恶性胸膜间皮瘤（MPM）是一种侵袭性肿瘤，如果不进行治疗，则中位生存期为7-9个月[1]。不可切除MPM患者的前线标准治疗包括使用顺铂（cisplatin）和培美曲塞的联合双重疗法，该疗法产生约1年的中位OS。

LUME-Meso试验的生物标志物分析

在随机化双盲安慰剂对照的II/III期LUME-Meso试验中，已经在MPM患者中成功测试了血管激酶抑制剂尼达尼布。在研究的II期部分中，87名不可切除上皮样或双相MPM的化疗初治患者接受尼达尼布加培美曲塞/顺铂或安慰剂加化疗。在本研究中，在化疗基础上添加使用尼达尼布使PFS出现具有临床意义的改善（9.4与5.7个月；HR，0.54；p = 0.010），且OS有改善的趋势（18.3与14.2个

© Springer-Verlag

表
Tremelimumab加durvalumab在恶性间皮瘤患者（ITT人群）中的抗肿瘤活性

肿瘤缓解	患者 (n = 40)
ir-ORR, % (95 % CI)	27.5 (14.6-43.9)
- ir-CR, %	0
- ir-PR, %	27.5
- ir-SD, %	37.5
- ir-PD, %	35.0
ir-DCR, % (95 % CI)	65.0 (48.3-79.4)
*ir-OR*的中位持续时间，月	未达到
疾病控制的中位持续时间，月 *(95 % CI)*	14.1 (12.1-16.1)

月；HR，0.77；p = 0.319）[2]。疗效在具有上皮样组织学亚型的患者中最为显著。

Nowak等人在上皮样人群中进行了探索性生物标志物分析，包括58种血管生成因子的血浆水平、间皮素基因中的SNP、VEGFR1和VEGFR3以及微血管密度[3]。对OS和PFS进行预测性和预后分析。然而，尽管分析受小样本量的限制，但是在调整错误发现率后这些生物标志物均未显示出与治疗获益具有明显关联。对OS和PFS均具有预测作用的唯一标志物为血浆内皮糖蛋白，其水平越高表明添加尼达尼布的获益越小。VEGF-D似乎对OS具有一定预测价值，但这并不适用于PFS。对于SNP，有信号表明两种VEGFR3多态性可预测使用尼达尼布的获益较小。这些发现将在研究的III期部分中进行进一步评估。

LUME-Meso试验的验证性III期部分正在全球约140个中心招募患有未切除上皮样MPM的患者[4]。正在对尼达尼布加培美曲塞/顺铂加后续尼达尼布维持治疗与安慰剂加化疗加后续安慰剂维持治疗进行比较。PFS为主要终点。

免疫治疗方法

Goto等人评估了检查点抑制剂纳武单抗在二线或三线治疗条件下的使用[5]。对铂类与培美曲塞联合疗法有耐药性或不耐受的34名晚期或转移性MPM患者参加了MERIT试验。总人群中的ORR为29.4 %。所有组织学亚型的患者均对治疗发生应答：上皮样、肉瘤样和双相组织学亚型的ORR分别为25.9 %、66.7 %和25.0 %。DCR达到67.6 %。中位PFS为6.1个月；在6个月时，一半的患者仍然无进展。在分析时，尚未达到中位OS，其中6个月的OS率为85.3 %。毒性特征证明是可控的。11.8 %的患者发生3/4级AE，而5.9 %的患者发生需要中止治疗的AE。

NIBIT-MESO-1试验在对一线化疗不起反应或在一线化疗后复发或者拒绝接受一线化疗的40名间皮瘤患者中考察了抗CTLA-4抗体tremelimumab与抗PDL1抗体durvalumab的联合使用[6]。该研究满足了其定义为免疫相关（ir）ORR的主要目的。在ITT人群中，ir-ORR为27.5 %，另有37.5 %的患者达到ir-SD（**表**）。这转换为65.0%的ir-DCR。分析时尚未达到ir-OR的中位持续时间，而疾病控制的中位持续时间为14.1个月。

75 %的患者出现任何级别的免疫相关AE；在17.5 %的患者中观察到3/4级AE。治疗相关的AE通常是可控且可逆的。作者得出结论认为，tremelimumab和durvalumab的联合使用具有活性，且恶性间皮瘤患者中显示出良好的安全性特征。有必要进行进一步探索。 ■

参考文献

1 Hiddinga BI et al., Mesothelioma treatment: Are we on target? A review. J Adv Res 2015; 6: 319-330

2 Nowak AK et al., Mature overall survival (OS) results from the LUME-Meso study of nintedanib (N) + pemetrexed/cisplatin (PEM/CIS) vs placebo (P) + PEM/CIS in chemo-naïve patients (pts) with malignant pleural mesothelioma (MPM). J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 8506)

3 Nowak AK et al., Nintedanib + pemetrexed/cisplatin in malignant pleural mesothelioma: phase II biomarker data from the LUME-Meso study. WCLC 2017, MA 19.03

4 Tsao AS et al., LUME-Meso phase II/III study: nintedanib + pemetrexed/cisplatin in chemotherapy-naïve patients with malignant pleural mesothelioma. WCLC 2017, P1.09-011

5 Goto Y et al., A phase II study of nivolumab: a multicenter, open-label, single arm study in malignant pleural mesothelioma (MPM); MERIT. WCLC 2017, MA 19.01

6 Calabrò L et al., Tremelimumab plus durvalumab in first- or second-line mesothelioma patients: final analysis of the NIBIT-MESO-1 study. WCLC 2017, MA 19.02

 © Springer-Verlag

化疗：新方法、新治疗条件

SCAT：使用BRCA1定制辅助化疗

现有指南推荐，在有淋巴结受累的完全切除NSCLC患者（II-IIIA期）中进行术后铂类化疗[1]。然而，生存结果仍然有限，且依从性低于其他肿瘤的辅助疗法。不同化疗方案之间并无直接比较。

对参与DNA修复的基因表达进行的分析可用于使最佳化疗药物和时间表的选择个体化[2]。其中，*BRCA1*基因具有重要意义，因为其在同源重组途径中起作用，并作为对顺铂和抗微管药物产生应答的差异调节剂。*BRCA1*基因具有预后和预测相关性；低水平表明低风险和顺铂敏感性，而高水平表明高风险和顺铂耐药性，这意味着患者对紫杉烷类化疗敏感。

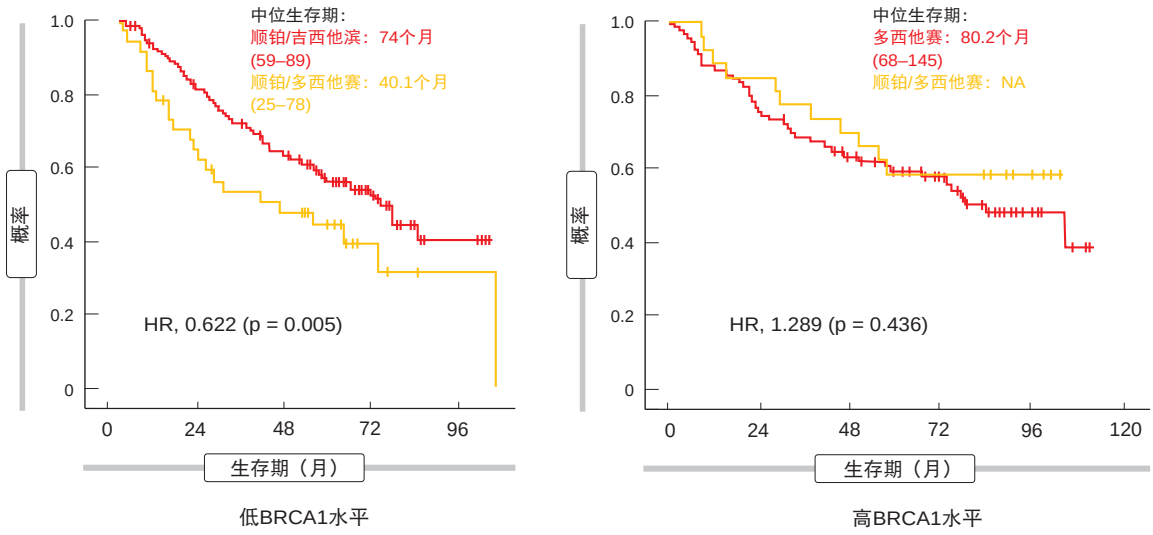
随机化SCAT试验测试BRCA1指导的治疗方法，该试验包括切除NSCLC R0 pN1/pN2的患者[3]。对照组接受多西他赛加顺铂，而随机分配到试验组的患者根据BRCA1表达水平进行治疗。低BRCA1表达的患者接受吉西他滨（gemcitabine）/顺铂，中等水平的患者接受顺铂/多西他赛，而高水平的患者接受单独多西他赛。每21天给药四个周期。术后8周内开始化疗。符合方案治疗人群包含对照组102名患者和试验组354名患者。OS为主要终点。

多西他赛单药用于高表达患者中疗效充分

低水平的BRCA1表达与女性、从不吸烟状态、腺癌组织学亚型和纵隔淋巴结受累显著相关。另一方面，更高的水平与男性、鳞状组织学亚型以及目前或过去吸烟状态相关。

基于初步分析，根据BRCA1水平对辅助化疗进行定制并未导致试验组与对照组之间产生显著的OS差异（82.4与69.3个月；HR，0.946）。两组中的5年存活率均超过50 %（分别为56 %和54 %）。试验组的中位OS变化不明显，范围为74-80.5个月。相比之下，在对照队列中接受治疗的患者在表达高BRCA1水平时表现最差（OS，40.1个月），而中高水平患者的结果明显改善（分别为未达到和82.4个月）。在多变量Cox分析中，发现BRCA1水平在对照组中具有预后作用。

当根据BRCA1亚组在两个治疗组之间进行分析时，与顺铂/多西他赛相比，低表达水平的患者显示获益于顺铂/吉西他滨（74与40.1个月；HR，0.622；**图**）。然而，对于BRCA1高表达组，试验方案与对照方案之间无差异，即单独使用多西他赛达到的存活率与多西他赛/顺铂队列中的OS结果相似。试验组中未使用顺铂组对计划治疗的依从性显著改善。未使用顺铂治疗的患者显示出更低的非癌相关死亡率的趋势。总体而言，作者得出结论认为，在高BRCA1表达水平的患者中可评估不含铂组分的紫杉烷类辅助治疗。其中，应该有可能避免短期和长期的铂毒性。



图：SCAT试验：根据治疗组间BRCA1亚组的无进展生存期分析

© Springer-Verlag

表
ABOUND.2L+试验中白蛋白结合型紫杉醇加durvalumab治疗的缓解结果

缓解结果, n (%)	白蛋白结合型紫杉醇 + durvalumab (n = 79)	白蛋白结合型紫杉醇 + durvalumab（非鳞状）(n = 55)	白蛋白结合型紫杉醇 + durvalumab（鳞状）(n = 23)
总体缓解	21 (26.6)	13 (23.6)	8 (34.8)
- 完全缓解	1 (1.3)	1 (1.8)	0
- 部分缓解	20 (25.3)	12 (21.8)	8 (34.8)
疾病稳定	35 (44.3)	26 (47.3)	9 (39.1)
疾病控制率 (≥疾病稳定)	56 (70.9)	39 (70.9)	17 (73.9)
疾病进展	11 (13.9)	10 (18.2)	1 (4.3)
缓解数据待定	12 (15.2)	6 (10.9)	5 (21.7)

白蛋白结合型紫杉醇（nab-paclitaxel）出人意料的良好二线活性

在晚期NSCLC的二线治疗条件下需要有效且可耐受的化疗选择。随机化开放多中心II期ABOUND.2L+试验在已接受一次铂类化疗但未接受先前紫杉烷类治疗的161名晚期非鳞状NSCLC患者中比较了单药白蛋白结合型紫杉醇与白蛋白结合型紫杉醇加口服阿扎胞苷（azacitidine）（CC-486）[4]。80名患者在21天周期的第1天和第8天接受100 mg/m2剂量的白蛋白结合型紫杉醇单药治疗，而80名患者联合使用白蛋白结合型紫杉醇（在21天周期的第8和15天）和CC-486（在21天周期的第1至14天口服200mg）进行治疗。

该研究没有达到其主要终点，因为白蛋白结合型紫杉醇加CC-486并未证明在PFS方面的优效性。对照组患者表现良好，出人意料，与试验组相比，甚至出现更好的PFS（4.2个月与3.2个月；HR，1.3）。OS（13.6与8.1个月；HR，1.5）和ORR（15.0 %与13.6 %）也是如此。定义为CR、PR和SD组合的疾病控制率分别为67.5 %和65.4 %。根据生活质量分析，白蛋白结合型紫杉醇使呼吸系统症状、症状负荷指数和总体生活质量评分结果得以改善。两种方案均耐受良好。两组中≥3级不良事件（AE）均保持在个位数范围内。

在招募所有患者后，建议研究者停止CC-486治疗。虽然联合治疗没有带来任何附加获益，但是单药白蛋白结合型紫杉醇有望成为治疗晚期非鳞状NSCLC的二线药物。正在进行中试验的结果将进一步提供对白蛋白结合型紫杉醇在该治疗条件下作用的见解。

免疫疗法加化疗

在2016年3月的ABOUND.2L+试验中设立了第三治疗组，目的在于研究在白蛋白结合型紫杉醇的基础上添加使用抗PD-L1抗体durvalumab[5]。79名晚期非鳞状或鳞状NSCLC患者在21天周期的第1天和第8天接受白蛋白结合型紫杉醇100 mg/m²，并在21天周期的第15天接受durvalumab 1,125 mg。约三分之一的患者显示出鳞状组织学亚型。与ABOUND.2L+试验中的另外两组相同，允许先前接受一种铂类化疗，虽然不允许先前接受紫杉烷，但患者在入选试验前可接受过免疫检查点抑制剂治疗。11.4%的人群属于这种情况。PFS定义为主要终点。

紫杉醇加durvalumab的联合治疗达到4.5个月的中位PFS。尚未达到中位OS。有些出乎意料的是，与检查点抑制剂初治组相比，在招募前接受过免疫检查点抑制剂治疗的患者出现更优的PFS（6.9与4.4个月），但由于经预先治疗的患者人数较少，因此必须慎重考虑这些结果。此外，具有鳞状组织学亚型的患者比具有非鳞状组织学亚型的患者达到更长的PFS（5.9与4.2个月）。总人群中的ORR为26.6 %（**表**），相比二线治疗条件下其他治疗所达到的结果更具优势。再次，亚组分析显示鳞状NSCLC患者中的结果比非鳞状肿瘤患者中的结果相对更好（34.8 %与23.6 %）。总体而言，试验产生了值得称赞的70.9 %的DCR。

毒性证明是可预测的，其中周围感觉神经病变、呼吸困难、中性粒细胞减少和贫血是最常见的AE。未发生发热性中性粒细胞减少。作者得出结论认为，白蛋白结合型紫杉醇和durvalumab的联合在晚期NSCLC患者的二线或三线治疗中表现出具有可控毒性的抗肿瘤活性。这些数据进一步支持使用白蛋白结合型紫杉醇作为NSCLC患者中免疫检查点抑制剂的化疗搭配。

使用白蛋白结合型紫杉醇治疗鳞状细胞癌

由于鳞状细胞肺癌的治疗选择仍然有限，因此Paik等人介绍的II期试验目前正在未经治疗的IV期鳞状NSCLC患者中测试白蛋白结合型紫杉醇加吉西他滨。WCLC上介绍的发现显示，与铂类方案相比，白蛋白结合型紫杉醇加吉

© Springer-Verlag

西他滨具有前景光明的疗效并且耐受良好[6]。共招募21名患者并采用两种给药方案之一进行治疗。

ORR定义为试验的主要目的。在分析时，ORR为58 %，其中缓解持续时间为7.5个月。PFS为6.1个月，并且OS为13.9个月。相比之下，已经成为标准一线药物近20年的铂类化疗药物引起30 %-40 %的ORR，中位PFS为4-5.7个月，并且中位OS为9-11.5个月[7-9]。AE以疲劳、水肿、周围神经病变和恶心为主，其中大部分为1级。严重AE包括白细胞减少、腹泻和肺部感染。试验正在逐步进行，重点在于PD-L1阴性患者。

包含奈达铂（nedaplatin）的辅助性双重化疗

奈达铂是日本开发的一种顺铂衍生物。前瞻性多机构II期研究在34名经过根治性手术（包括肺叶切除术和淋巴结清除术）的IBC-IIIA期NSCLC患者中评估了多西他赛与奈达铂的联合化疗在辅助治疗中的可行性[10]。在4个周期的第1天，分别以60 mg/m²和80 mg/m²给予多西他赛和奈达铂。可行性（即完成4个周期的患者比例）定义为主要终点，而毒性和无复发生存期（RFS）为次要终点。

结果表明，使用多西他赛加奈达铂的辅助化疗对完全切除NSCLC患者是可行且可耐受的。总体而言，76.5 %的患者完成了所有4个周期。分析时尚未达到中位RFS，而5年RFS率为65.8 %。血液和非血液AE的发生率低于在ANITA试验中测试的顺铂加长春瑞滨（vinorelbine）的联合化疗[11]。 ■

参考文献

1 Postmus PE et al., Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017; 28 (Suppl 4): iv1-iv21

2 Karachaliou N et al., Using genetics to predict patient response to platinum-based chemotherapy, Exp Rev Prec Med Drug Develop 2017; 2(1): 21-32

3 Massuti B et al., SCAT phase 3 trial: adjuvant CT based on BRCA1 levels in NSCLC N+ resected patients. Final survival results. A Spanish Lung Cancer Group trial. WCLC 2017, PL 02.04

4 Morgensztern D et al., nab-Paclitaxel ± CC-486 as second-line treatment of advanced NSCLC: results from the ABOUND.2L+ study. WCLC 2017, MA 03.01

5 Govindan R et al., nab-paclitaxel + durvalumab as second- or third-line treatment ad advanced NSCLC: results from ABOUND.2L+. WCLC 2017, MA 03.01

6 Paik PK et al., A phase II trial of albumin-bound paclitaxel and gemcitabine in patients with untreated stage IV squamous cell lung cancers. WCLC 2017, P1.03-028

7 Scagliotti GV et al., Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2008; 26(21): 3543-3551

8 Socinski MA et al., Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial. J Clin Oncol 2012; 30(17): 2055-2062

9 Thatcher N et al., Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial. Lancet Oncol 2015; 16(7): 763-774

10 Teramoto K et al., A phase II study of adjuvant chemotherapy with docetaxel plus nedaplatin for completely resected non-small-cell lung cancer. WCLC 2017, P1.03-37

11 Douillard JY et al., Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2006; 7(9): 719-727

专访：Fred R. Hirsch，医学博士；国际肺癌研究协会CEO；美国科罗拉多州丹佛科罗拉多大学医学院教授

肺癌筛查对生存的积极意义

在11月的肺癌宣传月（LCAM）期间，《memo inOncology》杂志相关负责人与国际肺癌研究协会（IASLC）CEO以及美国丹佛科罗拉多大学医学院教授Fred Hirsch博士进行了对话。肺癌宣传月联盟（LCAMC）是由20多个全球性非营利组织构成的团体，由IASLC领导，致力于改善胸部癌症患者的结局。

为什么肺癌筛查只能在一小部分符合资格的高危个体中实施？

美国预防服务工作组建议使用低剂量CT扫描对年龄在55岁至80岁之间，有30包/年吸烟史且正在吸烟或在过去15年内戒烟的患者进行肺癌筛查。医疗补助和医疗服务中心（CMS）同样支持这些指南。此项建议的基础是随机化全国肺部筛查试验（NLST）研究，该研究对低剂量CT筛查与常规胸部X射

© Springer-Verlag

线筛查进行了比较，结果显示与X射线扫描相比，CT扫描的肺癌死亡率降低了20 %。

但是，这些筛查指南在美国的实施非常缓慢。原因可能是多方面的；一个主要原因是公众和医护人员缺乏对该指南的了解。另一个原因可能是CT扫描会出现较高的假阳性率（大多数CT检测到的结节并非恶性，而一些个体必须进行进一步的诊断检查才能发现其结节是良性的）。考虑到假阳性率，医生可能会谨慎使用低剂量CT扫描。

在许多其他国家，尚无筛查指南，因为这些国家在等待基于其他研究的更多科学证据。无论在哪个国家，我们都需要鼓励制定和实施全面的指南，以便在治疗最有效的早期阶段能够检测出肺癌。教导医生了解实施指南的巨大影响并教导公众了解令其有资格进行筛查的风险因素至关重要。如果成功实施，我们能够显著降低全球范围内的肺癌死亡率。

如何教导社区医生了解在最近几年中迅速相继出现的现代治疗选择的范围？

© authors own

Fred R. Hirsch, 医学博士
国际肺癌研究协会CEO
美国科罗拉多州丹佛科罗拉多大学医学院教授

近年来，精准医学和免疫疗法等全新治疗方法取得了巨大成功。通过对肿瘤细胞进行研究，科学家正在鉴定促进肿瘤生长的特定异常情况。有了这些知识，医生也正在开发针对异常情况的独特精准治疗。我们同样见证了令人兴奋的药物的开发，这些药物激活患者的免疫系统，以更好地识别和攻击癌细胞。在这些疗法仍持续出现的同时，临床试验的结果也非常具有前景。

令人遗憾的是，这些成果往往局限于科研界繁荣昌盛的特定国家和学术中心。至关重要的是，我们要与世界各地的医生分享最新进展，并为他们提供能够施于患者的最新科学知识。

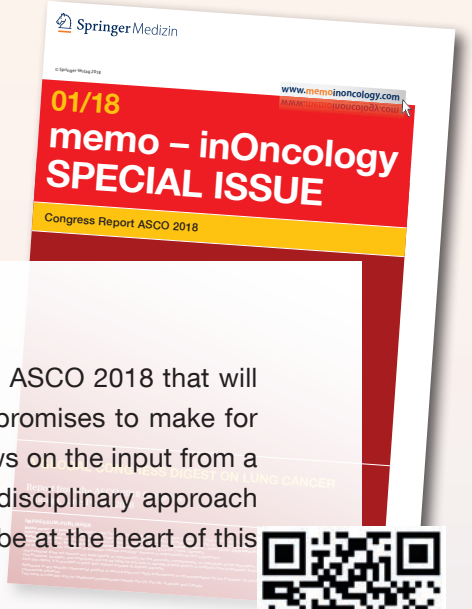
您认为建立临床肺癌试验在哪些方面存在障碍？

我们在建立更多临床试验中面临的最大挑战之一是缺乏患者参与。事实上，在美国只有3 %到5 %的肺癌患者参与了临床试验。很多时候，患者及其医生都不知晓潜在的试验——或是因为他们不了解存在这些试验，或是因为他们没有跟上最新适用研究的进度。有些患者在接受过其他治疗后才了解到临床试验选择，而这些治疗在很多情况下使他们失去了在未来参与试验的资格。

另一个主要障碍是全球范围内肺癌领域缺乏足够的经费和研究。尽管32%的癌症死亡归咎于肺癌，但肺癌领域仅收到10%的癌症研究经费。经费缺口导致临床研究者启动的临床试验过少。 ■

© Springer-Verlag

© Springer-Verlag

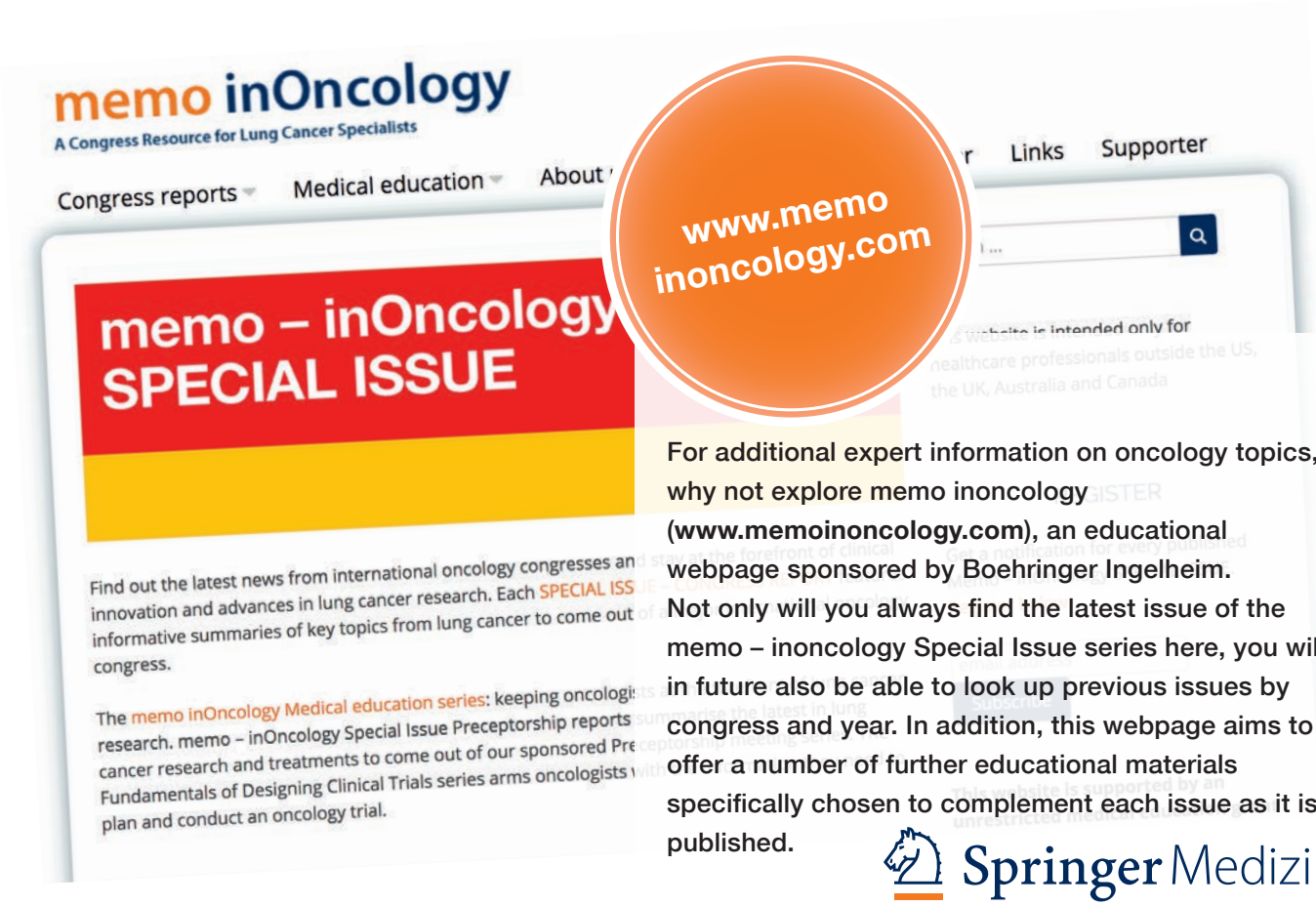


Forthcoming Special Issue

This special issue will be offering a synopsis from the ASCO 2018 that will be held in Chicago, in June of next year. The report promises to make for stimulating reading, as the ASCO Congress itself draws on the input from a number of partner organizations, representing a multidisciplinary approach to cancer treatment and care. Again, lung cancer will be at the heart of this special issue.

ASCO 2018
Annual Meeting

CHICAGO, 1–5 JUNE 2018



www.memo inoncology.com

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