

© Springer-Verlag 2018

www.memoinoncology.com

www.memoinoncology.com

02/18 memo – inOncology 特刊

WCLC 2018大会报告

肺癌全球大会文摘

国际肺癌研究协会(IASLC)第十九届世界肺癌大会报告, 2018年9月23日-26日,加拿大多伦多

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. 制件地: Fulda. 印刷: Druckerei Rindt GmbH & Co KG, Fulda, Germany; 《memo, magazine of european medical oncology》杂志编辑对本副刊不承担任何责任。

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

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

目录

- 3 序言
- **3** PD-L1抑制剂活性和免疫治疗患者结果的决定因素相关新数据
- 6 具有罕见遗传驱动肿瘤的新兴标准
- 10 抗EGFR治疗: 实际经验与临床试验见解
- 13 访谈: 新药即使在I期试验中也能产生惊人缓解
- **14** 使用体积CT筛查显著降低肺癌死亡率: NELSON试验
- 15 患者视角:评估生活质量和肺癌病耻感
- 17 治疗和预防CNS转移的多种方法



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

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

 ${\bf Masahiro\ Tsuboi,\ MD,\ Kanagawa\ Cancer\ Center,\ Yokohama,\ Japan}$

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:

Heidi A. Hamann, PhD; Vera Hirsh, MD; Maximilian Hochmair, MD; Herbert Ho Fung Loong, MD.



由Boehringer Ingelheim提供非限制性赞助

序言

亲爱的同事们,

随着我们努力改善治疗结果,肺癌治疗的需求正在发生变化。除了研究药物的最优用药顺序以通过最佳方式延长生存期外,我们还需要学会控制毒性,并且必须找到策略,将治疗成本限制在医疗保健系统能够长期负担的范围内。2018年9月23日至26日,第19届世界肺癌大会在加拿大多伦多召开,会议上介绍的试验数据显示出巨大进步,例如将atezolizumab作为广泛期小细胞肺癌患者化疗之外的添加药物对延长生存期的影响。这是20多年来在此条件下相对于当前一线标准治疗显示出有临床意义生存期改善的首项研究。

Durvalumab在无法切除的III期 非小细胞肺癌中也获得了独特的生存 期获益。ALK阳性疾病患者显示出获 益于一线给药条件下的下一代CNS活 性ALK抑制剂布加替尼(brigatinib)。 各种癌基因驱动突变代表了有效药物 的靶标;综合来看,这使得我们目前 能够治疗相当比例的晚期疾病患者。 最后,在由于缺乏有力证据而颇受争 议的肺癌筛查方面,报告了令人兴奋 的新数据。体积CT筛查使得肺癌死亡 率在男性和女性中均有显著降低。

然而,我们必须认识到,在晚期 肺癌的情况下,仅有2%的患者会达到 治愈,这使得治疗在这一庞大患者群 体中基本上是姑息性的。因此,生活 质量以及与之相关的所有方面都值得 高度关注, 在日常治疗中不容忽视。 我们有责任确保与未经治疗相比,患 者不仅寿命更长,而且生活质量更 佳。在此,患者视角的重要性大于任 何实验室或影像学结果,尽管后者无 疑代表必要的信息。已经开发出以快 速且非常有效的方式评估生活质量和 患者报告结果的仪器,这些数据不但 告知我们众多有关患者需求的信息, 而且提供关于个体预后的惊人准确信 息。在每种情况下,综合使用可获得



author's own

的手段将有助于给予患者希望,并在 他们面对严重疾病时为其提供高品质 生活。

Vera Hirsh, MD

加拿大蒙特利尔麦吉尔大学医疗中心 肿瘤科

PD-L1抑制剂活性和免疫治疗患者结果的决定因素相关新数据

PACIFIC试验中Durvalumab带来 生存期提高

传统上,患有无法切除的III期非小细胞肺癌(NSCLC)患者的标准治疗往往是铂类放化疗。然而结果很差,这为 III期 PACIFIC试验提供了理由。PACIFIC在根治性铂类并行放化疗后保持无进展的患者中研究每2周(Q2W)抗PD-L1抗体durvalumab

10 mg/kg达12个月(n=476)与安慰剂(n=237)。在招募患者时不考虑其PD-L1状态。第一次计划中期分析时显示durvalumab在无进展生存期(PFS)方面的优效性,带来11.2个月的PFS改善[1]。

在2018年WCLC大会上,Antonia 等人报告了第二个主要终点总生存期 (OS)以及PFS和其他次要终点的更新 结果[2]。对于OS来说,与安慰剂相 比,durvalumab在意向治疗(ITT)人群中显示出具有统计显著性和临床意义的改善。实验组尚未达到中位OS,而安慰剂组为28.7个月(HR,0.68; p = 0.00251; 图1)。在24个月时,66.3%与55.6%的患者存活。与第一次中期分析相同,PFS差异有利于durvalumab,差值为11个月(17.2与5.6个月; HR,0.51)。同样,在至死亡或远处转移时间以及新病灶发生率方

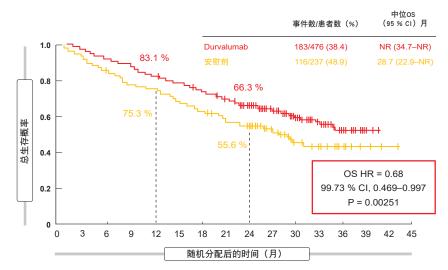


图1: 与安慰剂相比,放化疗后无法切除的III期NSCLC患者使用durvalumab的死亡风险显著降低

面,相对于安慰剂的改善依旧。

OS和PFS结果在一系列患者亚组中都有利于durvalumab。共进行两次PD-L1分析,其中一次为预先指定,另一次是计划外的事后分析。两次分析的分割点不同(分别为25%和1%)。根据事后分析表明肿瘤为PD-L1阴性的患者在OS或PFS方面未获益于durvalumab治疗。在长时间的随访后,未发现新的安全信号。作者指出,PACIFIC是证明针对不可切除的III期NSCLC存活期优势的首项研究,支持将放化疗后使用1年durvalumab作为标准治疗。

IMpower133: atezolizumab加 SCLC标准治疗

20多年来,小细胞肺癌(SCLC)患者的一线管理进展甚微。大多数患者表现广泛期SCLC(ES-SCLC);其中,标准治疗是铂加依托泊苷(etoposide)。虽然初始缓解率较高,但结果仍然较差。

全球性I/III期双盲随机化安慰剂对 照的IMpower133研究在ES-SCLC患者 中评估了在一线治疗中使用抗PD-L1抗 体atezolizumab加卡铂(carboplatin) 和依托泊苷(n=201)对比安慰剂加卡

铂和依托泊苷(n = 202)[3]。事实 上,IMpower133是20多年来相对于当 前标准治疗显示出有临床意义OS改善 的首项研究。添加atezolizumab显著延 长了OS(12.3与10.3个月; HR, 0.70; p=0.0069) 和研究人员评估的PFS(5.2 与4.3个月; HR, 0.77; p = 0.017), 这两者被定义为共同主要终点。在12 个月时,51.7%与38.2%的患者存 活,12.6%与5.4%的患者无进展。除脑 转移患者外,所有亚组中的OS亚组分 析都有利于基于atezolizumab的方案, 这意味着治疗获益不仅限于具有高肿 瘤突变负荷(TMB)的患者(图2)。 两组的缓解率没有差异, 但缓解持续 时间有利于实验组(4.2与3.9个 月; HR, 0.70)。Atezolizumab组合在 6个月 (32.2%与17.1%) 和12个月 (14.9%与6.2%) 时在无事件率方面也 带来极大改善的结果。实验组中更大 比例的患者具有持续缓解(14.9%与 5.4%)。生存期结果与PD-L1状态可能 的相关性尚未确定, 但会在未来进行 评估。

两组的AE率相似。整个人群中最常出现血液学毒性,添加atezolizumab不会改变其发生率。两组所接受的卡铂和依托泊苷剂量的中位数相同,意味着atezolizumab治疗不会干扰剂量递

送。未发现新的安全性信号。总体而言,这些数据表明,atezolizumab加卡铂和依托泊苷是ES-SCLC患者一线治疗的新标准疗法。

新辅助剂atezolizumab的喜人活性

多中心开放标签单组II期LCMC3研究 在可切除NSCLC患者中测试了atezolizumab的新辅助使用。在ASCO 2018大 会上报告了试验第1部分获得的初步疗 效和安全性数据[4]。

在2018年WCLC大会上,Rusch等人介绍了54名患者的更新安全性和疗效结果[5]。没有EGFR或ALK异常的45名个体接受了手术切除。其中10名(22%)获得主要病理缓解,定义为存活肿瘤细胞≤10%。3名患者(7%)具有病理上的完全缓解。病灶大小距离基线的变化似乎与存活肿瘤细胞的量无关。Atezolizumab的新辅助给药证明是可耐受的,并且不会导致手术的任何重大延误或干扰手术切除。计划对90名患者进行随访中期分析。

二线avelumab:初步分析表明为 阴性试验

在随机化开放标签III期JAVELIN Lung 200试验中未检测到OS获益,该试验在 预先治疗条件下测试抗PD-L1抗体 avelumab 10 mg/kg Q2W与多西他赛(docetaxel)[6]。这些患者在铂类双 药治疗后经历了疾病进展。主要分析人 群包括 529名显示 PD-L1表达水平≥1%的患者。

在该组中,主要终点OS没有差异(11.4与10.3个月; HR, 0.90; p=0.1627); 然而,正如作者指出,本试验中的OS发现可能受到多西他赛组中后续大量使用免疫检查点抑制剂(ICI)治疗的影响。预先指定的探索性亚组分析显示,在PD-L1表达较高的

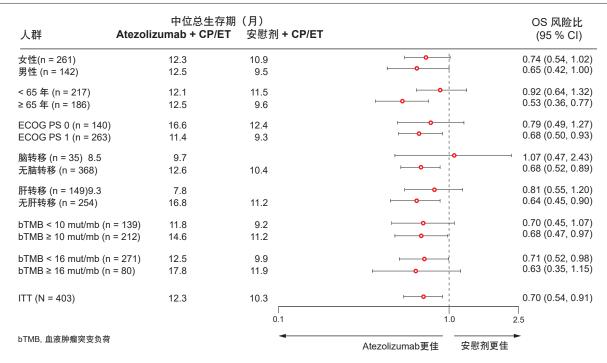


图2: IMpower133: 包括低肿瘤突变负荷患者在内的所有亚组的总生存期获益,脑转移患者除外

患者中, avelumab与多西他赛相比显示更高的临床活性;例如,在表达≥80%的患者中,中位OS为17.1与9.3个月(HR,0.59; p=0.0022)。该组在PFS(5.6与2.8个月; HR,0.58; p=0.0021)和客观缓解率(ORR;31%与10%; p=0.0002)方面也经历最大获益。与多西他赛相比,avelumab具有总体有利的AE特征。在NSCLC患者中评估avelumab的一些试验正在进行当中,包括JAVELIN Lung 100,这是一项针对PD-L1阳性NSCLC的一线avelumab单药治疗的III期试验(NCT02576574)。

抗生素治疗对生存期终点的影响

回顾性数据表明,抗生素的使用改变了包括NSCLC在内的不同癌症类型中患者对ICI的应答[7,8]。这可能是由于抗生素影响肠道微生物群,而肠道微生物群在免疫系统的发育和成熟中起重要作用[9]。

一项在168名接受过二线或以上纳 武单抗 (nivolumab) 或派姆单抗 (pembrolizumab)治疗的连续就诊的 NSCLC患者中进行的多中心回顾性研究显示,使用抗生素似乎对生存期结果有负面影响[10]。在ICI治疗开始前或开始后第一个月内,向近一半的患者给予抗生素达2个月。接受抗生素患者的中位OS明显短于未接受的患者(8.1与11.9个月; HR, 1.55;p=0.027)。

研究人员还确定了OS是否受抗生素给药途径的影响。他们发现静脉注射治疗的患者比口服治疗的患者明显表现更差(HR分别为3.62和1.17)。多变量分析确认静脉应用是一项独立的危险因素。在抗生素使用和给药途径方面,PFS终点获得了一致的结果。

此外,感染类型也可能影响结果,因为下呼吸道感染和泌尿系感染患者的中位OS显著短于其他感染患者的中位OS(6与26个月: p = 0.006)。鉴于此分析是回顾性的,结果需要进一步的前瞻性确认。作者暂时建议在ICI治疗的患者中合理使用抗生素。

ICI治疗的驱动突变和结果

ICI被认为对于肺肿瘤携带致癌驱动突变的患者效果较差,但由于突变频率低且这些患者被排除在临床试验之外,因此数据有限。为此,Vokes等人评估了82名ICI治疗的具有可靶向驱动突变的患者的临床结果,突变包括EGFR异常(L858R突变、外显子19缺失、外显子20插入、OncoKB中错义突变)、ALK、ROSI和RET重排、MET外显子14跳跃突变(METΔ14)、以及BRAF V600E错义突变[11]。这些患者在三线或后线接受免疫疗法。TMB计算为覆盖的基因组每兆碱基中非同义突变的数量。

该组患者的PFS与野生型人群的PFS没有差异。然而,考虑到数量较少,观察到EGFR、RET、ROS1和ALK异常患者有结果更差的趋势(表)。相反,BRAF和METΔ14患者的PFS似乎与野生型条件下获得的PFS相似。除具有RET突变肿瘤的组外,每个亚型组中至少有一名患者达到>6个月的PFS。在至少一名具有EGFR、BRAF或METΔ14

5

_表 接受免疫疗法治疗的是	受免疫疗法治疗的患者根据致癌驱动异常类型的无进展生存期 						
	EGFR (n = 44)	ALK (n = 5)	ROS1 (n = 6)	RET (n = 4)	BRAF (n = 8)	MET∆14 (n = 15)	无 (n = 410)
6个月PFS率 (%)	24	20	17	0	38	39	31
12个月PFS率 (%)	9	0	0	0	38	21	21
最大 PFS (月)	26.5	9.4	7.8	4.2	16.5	13.8	48.8

异常的个体中发生>12个月的PFS结果,这表明这些患者中的一些从ICI治疗中获得显著的临床获益。同样,驱动突变患者和无驱动突变患者之间的缓解率没有显著差异,但观察到EG-FR、ALK和RET异常患者有缓解率较低的趋势。一项根据EGFR突变亚型的探索性分析表明,与其他组相比,L858R突变和外显子20插入组中缓解的患者

较少。正如预期,与野生型人群相比,TMB在具有驱动突变的人群中更低。这种标志物在整个队列中和不同的突变亚型中均与驱动突变组中的缓解无关。

研究人员得出结论认为,即使某 些突变亚型的缓解率可能较低,但致 癌驱动突变和低TMB的存在都不应妨 碍向这些患者提供ICI治疗的治疗性试 验。有必要进行进一步的回顾性和前 瞻性研究。 ■

参考文献

- 1 Antonia SJ et al., Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2017; 377(20): 1919-1929
- 2 Antonia SJ et al., Overall survival with durvalumab versus placebo after chemoradiotherapy in stage III NSCLC: Updated results from PACIFIC. WCLC 2018, PL02.01
- 3 Liu SV et al., IMpower133: primary PFS, OS, and safety in a ph1/3 study of 1L atezolizumab + carbopl atin + etoposide in extensive-stage SCLC. WCLC 2018, PL02.07
- 4 Rusch VW et al., Neoadjuvant atezolizumab in resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): Initial results from a multicenter study (LCMC3). J Clin Oncol 36, 2018 (supp); abstr 8541)
- 5 Rusch VW et al., Neoadjuvant atezolizumab in resectable non-small cell cancer (NSCLC): updated results from a multicentre study (LCMC3). WCLC 2018, MA04.09
- 6 Barlesi F et al., Avelumab vs docetaxel for previously treated advanced NSCLC: primary analysis of the phase 3 JAVELIN Lung 200 trial. WCLC 2018, OA05.05
- 7 Derosa L et al., Negative association of antibiotics on clinical activity of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced renal cell and non-small-cell lung cancer. Ann Oncol 2018; 29(6): 1437-1444
- 8 Routy B et al., Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. Science 2018; 359(6371): 91-97
- 9 Ubeda C & Pamer EG, Antibiotics, microbiota, and immune defense. Trends Immunol 2012; 33(9): 459-466
- 10 Mielgo Rubio X et al., Antibiotic use and PD-1 inhibitors: shorter survival in lung cancer, especially when given intravenously. Type of infection also matters. WCLC 2018, MA10.01
- 11 Vokes N et al., Efficacy and genomic correlates of response of anti-PD1/PD-L1 blockade in non-small cell lung cancers harboring targetable oncogenes. WCLC 2018, MA19.01

具有罕见遗传驱动肿瘤的新兴标准

一线布加替尼: ALTA-1L

在ALK阳性NSCLC的条件下,新一代 药物正在取代第一代ALK抑制剂克唑 替尼(crizotinib)成为一线标准。开 放标签随机化多中心III期ALTA-1L试验 在未经治疗的患者中研究了ALK/ROS1 抑制剂布加替尼。布加替尼具有尤佳的CNS活性,实验组给予90mg的7天导入和随后180 mg的日剂量(n=137),

而参与对照组的患者接受每日两次 250mg克唑替尼(n = 138)。使用多种ALK诊断测试确定ALK为阳性,这反映了真实条件。每组中大约30%的患者在基线时具有无症状的脑转移。允许某一线的先前化疗。总体而言,27%的患者在局部晚期或转移条件下已经接受过化疗。

在2018年WCLC大会上,Camidge 等人介绍了ALTA-1L试验的第一个预先 计划的中期分析[1]。在9至11个月的随 访后,研究已经达到主要终点。根据 盲独立审查委员会的审查,布加替尼 在PFS方面优于克唑替尼(未达到与9.8 个月; HR, 0.49; p=0.0007; **图1**)。在12个月时,67%与43%的患者无进展。布加替尼治疗在具有先前化疗(未达到与11.0个月; HR, 0.35; p=0.0207)和不具有先前化疗(未达到与9.8个月; HR, 0.55; p=0.0095)

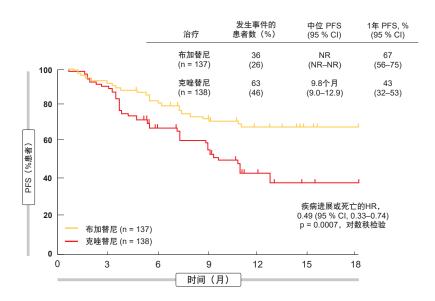


图1: 根据盲独立审查委员会ALTA-L1中布加替尼与克唑替尼的无进展生存期

的患者中均产生更有利的PFS。

布加替尼的CNS活性

亚组分析表明,具有基线CNS疾病的患者的进展或死亡风险降低幅度大于无基线CNS疾病的患者(HR分别为0.20和0.72)。然而,由于PFS数据集在具有脑部病灶的患者中更为成熟,特别是对于具有更多CNS事件的克唑替尼组,这种发现在具有基线脑疾病的患者中着重强调将CNS进展作为早期区分事件。额外的随访将揭示这两种药物对早发型和晚发型进展事件完全不同的影响。

ORR在两个治疗组之间没有显著差异(71%与60%; p=0.0678)。布加替尼尚未达到缓解的中位持续时间(与11.1个月),维持缓解的12个月概率为75%与41%。在具有可测量CNS病灶的患者中,布加替尼证明有78%的显著更高颅内缓解率(与29%;OR,10.42; p=0.0028)。当包括具有不可测量的CNS疾病的患者时,优势比改善至13.00(67%与17%;p<0.0001)。此外,颅内PFS存在统计上高度显著程度的不同,但有利于布加替尼(未达到与5.6个月; HR,0.27;

p < 0.0001) .

布加替尼耐受性良好,剂量减少主要是由于方案要求的针对无症状的实验室异常,如肌酸磷酸激酶、脂肪酶和淀粉酶增加。另一方面,克唑替尼治疗观察到AE过多,包括胃肠道影响、转氨酶升高、心动过缓、水肿和视力影响。尽管两组均出现间质性肺病或肺炎,但治疗开始后14天内出现早发型肺炎似乎是布加替尼的独有副作用,然而发生率仅为3%,这是使用克唑替尼后条件下所观察到发生率的一半[2]。作者得出结论认为,布加替尼代表对ALK阳性NSCLC大有前景的新一线治疗选择。

MET外显子14阳性NSCLC: tepotinib

约3%的NSCLC病例携带导致外显子14 在mRNA加工过程中被跳过的MET原癌 基因[3,4]。Tepotinib已被开发作为 MET的高选择性口服抑制剂。单组II期 VISION试验在晚期NSCLC和MET外显 子跳跃14改变患者中研究了tepotinib,中期数据表明每日500 mg tepotinib具有令人鼓舞的活性[5]。患者采 用一线、二线和三线治疗。疗效和安 全性分析分别包括40和46名患者。MET外显子跳跃14突变状态在液体活检中为阳性占60.9%,在肿瘤活检中为阳性占80.4%,在两者均为阳性占43.5%。

根据独立审查委员会和研究人员得出的客观缓解分别为35.0%和57.5%。 疾病控制分别达到62.5%和72.5%。虽然这些数据尚未成熟,但缓解持续的中位时间达14.3个月。Teponitib耐受性良好,治疗中位时间为4.7个月。最常见的AE包括外周水肿和腹泻,大多数情况下是轻度或中度强度的AE。15.2%的患者因AE中止治疗。试验招募正在进行当中。

MET外显子14改变中的克唑替尼

除了对ALK和ROS1的影响外,克唑替尼也是一种有效的MET抑制剂。多中心I期PROFILE 1001试验在先前未接受针对MET的靶向治疗的MET外显子14改变的晚期NSCLC患者的扩展队列中对每日两次250 mg克唑替尼进行了研究。根据在65名患者中进行的更新分析,克唑替尼治疗证明有效,ORR为32%[6]。3名患者(5%)发生完全缓解。中位反应持续时间为9.1个月,中位PFS为7.3个月。在数据截止时,OS数据尚未成熟。

分析的一个重要部分是对局部分子谱结果的探索性分析,这是由于MET外显子14阳性癌症在分子水平上是多样的,不同位点发生了大量不同的突变类型。高达20%的情况携带并发MET扩增。此分析证明了治疗获益,尽管在突变类型和是否存在并发MET扩增方面存在异质性,其中并发MET扩增的存在率为7%。克唑替尼在此子集中的总体安全性特征与先前针对ALK重排和ROS1重排肺癌的描述相一致。研究人员指出,在临床上筛查MET外显子14改变非常重要。如本试验所示,可以使用全面的肿瘤或血浆谱成

功检测改变。克唑替尼最近已获得美国食品药品监督管理局(FDA)的突破性认定,用于治疗*MET*外显子14改变的肺癌。

Entrectinib作为ROS1阳性癌症的新选项

ROS1融合是1%至2%的NSCLC病例中的驱动突变[7,8]。CNS疾病代表了ROS1阳性患者的未满足需求;克唑替尼是目前的标准治疗,但CNS通常会成为经治疗患者中发生进展的首个部位。口服ROS1/NTRK/ALK TKI entrectinib被设计用于穿过血脑屏障并保留在CNS内。此外,临床前研究表明,与克唑替尼相比,entrectinib更有效地抑制ROS1[9]。

在共53名ROSI阳性NSCLC患者中使用entrectinib进行3项研究(STAR-TRK-2, STARTRK-1, ALKA-372-001),该3项研究的综合分析说明了这种治疗的功效[10]。在基线具有和不具有CNS转移的患者中均获得了临床上有意义的深度和持久的全身缓解。ORR达77.4%;对于具有和不具有CNS疾病的患者,ORR分别为73.9%和80.0%(表)。中位缓解持续时间为24.6个月。55%的脑转移患者发生颅内缓解,中位持续时间为12.9个月;其中,20%经历了完整缓解。在整个队列中,PFS

为19.0个月。具有和不具有CNS病灶患者的PFS分别为13.6和26.3个月。 Entrectinib是可耐受的,具有可控的安全性特征。大多数AE通过剂量中断或剂量减少来控制。仅3.9%的治疗相关AE导致中止。

BRAF阳性肿瘤:维罗非尼 (vemurafenib)单药治疗

大约2%的NSCLC病例携带BRAF突变作 为其驱动异常[11]。在大多数指南中, 推荐对这些患者使用BRAF抑制剂。除 了由达拉非尼 (dabrafenib) 和曲美替 尼 (trametinib) 组成的联合治疗之 外,使用BRAF抑制剂达拉非尼或维罗 非尼的单药治疗是对联合治疗不耐受 患者的选择。在这种情况下, 法国国 家癌症研究所(French National Cancer Institute) 启动了一项计划, 在全 国范围内允许BRAF突变肿瘤患者使用 维罗非尼。在2018年WCLC大会 上, Mazières等人报告了在包括≥1种标 准治疗后发生进展的转移性NSCLC患 者的NSCLC队列中获得的发现[12]。患 者通过在授权的分子遗传中心进行直 接测序或新一代测序而评估具有BRAF V600或其他BRAF突变,并且未接受任 何先前的BRAF或MEK靶向治疗。分析 了100名V600突变患者; 非V600突变组 包括15名个体。总体而言,由于相当

大比例的患者据称有预先治疗和表现 状态降低,因此该队列类似于现实人 群。允许经历治疗的脑转移。

使用顺序贝叶斯方法分析主要终点ORR。在BRAF V600队列中,分析显示每日两次960 mg维罗非尼提供合理的缓解,其中平均贝叶斯估计成功率为44.9%。缓解持续6.4个月。PFS和OS分别为5.2和9.3个月。另一方面,非V600突变患者未获益于维罗非尼治疗(平均贝叶斯估计成功率,5.9%;中位PFS,1.8个月;中位OS,5.2个月)。安全性特征证明是可控的,最常见的AE为虚弱、食欲减退、痤疮样皮炎和恶心。27名患者因毒性停止治疗。

基于这些发现,作者得出结论认为,虽然达拉非尼和曲美替尼的组合由于相对较高的缓解率仍然是优选选项,但在该组合耐受不良好或无法用于尚未获得批准的国家的情况下,可以考虑使用单药维罗非尼。这些结果强调了将*BRAF* V600并入常规生物标志物筛查中的需要。

RET抑制剂在大量预先治疗患者 中的稳健活性

在实体瘤中,RET是已确定的致癌基因,由融合或突变激活。在NSCLC中,大约2%的患者存在RET融合。在以8个剂量水平招募了38名NSCLC患者

表1 ROS1阳性肿瘤中的entrectinib:客观缓解率				
n (%)	总体 (n = 53)	基线时有CNS疾病 (n = 23)	基线时无CNS疾病 (n = 30)	
客观缓解率 (95 % CI)	41 (77.4) (63.8, 87.7)	17 (73.9) (51.6, 89.8)	24 (80.0) (61.4, 92.3)	
完全缓解 (CR)	3 (5.7)	0	3 (10.0)	
部分缓解	38 (71.7)	17 (73.9)	21 (70.0)	
疾病稳定	1 (1.9)	0	1 (3.3)	
疾病进展 (PD)	4 (7.5)	4 (17.4)	0	
无CR/PD	3 (5.7)	0	2 (10.0)	
缺失或无法评价	4 (7.5)	2 (8.7)	2 (6.7)	
临床获益率 (95 % CI)	41 (77.4) (63.8, 87.7)			

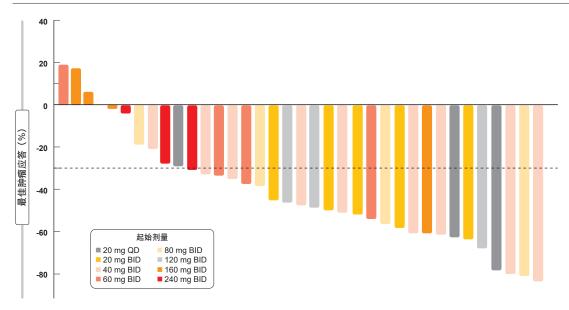


图2: RET融合阳性NSCLC患者对LOXO-292治疗的应答

的I期LIBRETTO-001试验中,强效和选择性的RET抑制剂LOXO-292在RET融合阳性局部晚期或转移性NSCLC中显示出稳健的抗肿瘤活性[13]。患者大多数接受过先前化疗或免疫疗法,或两者兼有。先前全身治疗方案的中位数为3。

68%的患者对LOXO-292有应

答。RECIST 1.1应答发生在任何患者体内剂量递增之前的所有起始剂量水平处(图2)。治疗活性与先前治疗无关。4名可测量CNS疾病患者参加了试验;他们都经历了颅内缓解。在分析时,几乎所有发生缓解的患者仍在接受治疗,92%的缓解仍然持续。其中大部分已持续≥6个月。与高选择性药物设计一

致,该治疗显示出高安全性和耐受性。LOXO-292于2018年9月被FDA授予突破性疗法认定。Ⅱ期评估目前正在多个队列中进行。

参考文献

- 1 Camidge DR et al., Brigatinib vs crizotinib in patients with ALK inhibitor-naive advanced ALK+ NSCLC: first report of a phase 3 trial (ALTA-1L). WCLC 2018, PL02.03
- 2 Kim DW et al., Brigatinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer: a randomized, multicenter phase II trial. J Clin Oncol 2017: 35(22): 2490-8
- 2017; 35(22): 2490-8 **3 Schrock AB et al.,** Characterization of 298 patients with lung cancer harboring MET exon 14 skipping alterations. J Thorac Oncol 2016; 11(9): 1493-502
- 4 Paik PK et al., Response to MET inhibitors in patients with stage IV lung adenocarcinomas harboring MET mutations causing exon 14 skipping. Cancer Discovery 2015; 5(8): 842-9 5 Felip E et al., Phase II data for the MET inhibitor tepotinib in patients with advanced NSCLC
- and METexon 14-skipping mutation. WCLC 2018, OA12.01
- 6 Drilon A et al., Updated antitumor activity and safety of crizotinib in patients with MET exon 14-altered advanced non-small cell lung cancer. WCI C 2018 OA12 02
- WCLC 2018, OA12.02
 7 Bergethon K et al., ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. J Clin Oncol 2012; 30(8): 863-70
 8 Dugay F et al., Clinicopathological character-
- 8 Dugay F et al., Clinicopathological characteristics of ROS1- and RET-rearranged NSCLC in caucasian patients: Data from a cohort of 713 non-squamous NSCLC lacking KRAS/EGFR/HER2/BRAF/PIK3CA/ALK alterations. Oncotarget 2017; 8(32): 53336-51
- **9 Rolfo C et al.,** Entrectinib: a potent new TRK, ROS1, and ALK inhibitor. Expert Opin Investig Drugs 2015; 24(11): 1493-500

- 10 Doebele RC et al., Efficacy and safety of entrectinib in locally advances or metastastic ROS1-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). WCLC 2018, OA02.01
- 11 Barlesi F et al., Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). Lancet 2016; 387(10026): 1415-26
- 12 Mazières J et al., Vemurafenib in patients harboring V600 and non V600 BRAF mutations: final results of the NSCLC cohort from the AcSé trial. WCLC 2018, OA12.05
- 13 Oxnard GR et al., Clinical activity of LOXO-292, a highly selective RET inhibitor, in patients with RET fusion+ non-small cell lung cancer. An update from ASCO 2018. WCLC 2018, OA12.07

9

抗EGFR治疗:实际经验与临床试验见解

决定治疗选择的因素

随着EGFR突变IIIB/IV期NSCLC的治疗前景在过去几年发生了显著变化,Hirsh等人评估了医生对EGFR酪氨酸激酶抑制剂(TKI)用药顺序决策的当前态度[1]。在2018年4月至5月,研究人员对310名医疗保健专业人士进行了代表性的在线调查,其中包括来自美国、德国、日本和中国的肿瘤学家、肺病学家、胸外科医师和呼吸内科专家。

不论治疗线,医生在开TKI处方时最重要的治疗目标包括增加OS,随后是改善生活质量。美国、德国和日本较为强调具有临床意义的OS,而提供具有临床意义的PFS、OS和改善与健康相关的生活质量对于中国医生似乎同等重要(表1)。一线条件下治疗结果的可预测性是影响治疗选择的另一个重要因素。就TKI的用药顺序而言,55%的参与者强烈倾向于为患者提供靶向治疗时间最大化的治疗顺序。

所有国家的医师都表达了,在改变他们当前的治疗实践之前,他们强烈需要潜在耐药性突变相关信息。36%的医疗保健专业人士一致认为他们缺少在以何种顺序使用EGFR靶向NSCLC治疗方面做出明智决策所需的全部数据。

阿法替尼(afatinib)的实际数据 和在老年患者中的可行性

不可逆的ErbB家族抑制剂阿法替尼在 全球多个国家被批准用于治疗EGFR突 变NSCLC患者。在2018年WCLC大会上 介绍的实际数据证实了阿法替尼在日 常临床实践中的功效。一项在五家日

一线中EGFR TKI治疗选择标准:	对四个国家医疗保健专业人员的调查	(提及
> 5 %)		

美国 (n = 100)	德国 (n = 70)	日本 (n = 70)	中国 (n = 70)
42	38	43	16
	16	14	18
9	7		
14	11	9	16
	8		9
			7
		7	
	(n = 100) 42	(n = 100) (n = 70) 42 38 16 9 7 14 11	(n = 100) (n = 70) (n = 70) 42 38 43 16 14 9 7 14 11 9

本机构对128名患者进行的多中心回顾性研究显示与先前的临床试验相当甚至更好的疗效[2]。在一线和再挑战条件下,中位PFS分别为17.8和8.0个月。一线患者的中位OS为39.5个月。与没有减少剂量的患者相比,剂量减少并未降低治疗效果,甚至显著延长了PFS(18.5与7.9个月;p=0.018)。另一项对22名患者进行的回顾性观察研究显示,中位PFS为13.1个月,ORR为86.3%,疾病控制率为95.5%[3]。在12个月时,81.8%的患者生存。

一项开放标签多中心单组II期研究将日剂量30 mg的一线阿法替尼确定为老年人的优选治疗选择[4]。在40名年龄70岁或以上的患者中观察此方案的实质活性,ORR为72.5%,疾病控制率为100%。28名患者(70%)达到部分缓解,1名患者(2.5%)发生完全缓解。PFS和OS分别为15.2和30.2个月。研究中观察到的大多数AE被评定为低等级。

RealGiDo

在评估EGFR突变阳性NSCLC患者中的 阿法替尼的LUX-Lung临床试验中,通 过使用耐受性指导的剂量调整降低了 AE的发生率和严重程度, 而没有降低 疗效[5,6]。来自非介入性观察性Real-GiDo研究的实际数据确认,阿法替尼 治疗的NSCLC患者的结果可以通过根 据个体患者特点和药物不良反应 (ADR) 对阿法替尼剂量的调整进行 优化[7]。剂量调整降低了ARD的频率 和强度,而不影响治疗效 果。RealGiDo在全球13个国家的29个 地点进行,包括228名患者。与关键的 LUX-Lung 3试验[8]相比,该队列包含 较多具有缺失19的患者(78%与49%)、 较少亚洲患者(44%与72%)和较高比 例表现状态不佳的个体,其中12%具有 ECOG PS 2-3, 而LUX-Lung 3没有 ECOG PS 2-3。

总体而言,78%的患者在Real-GiDo过程中具有剂量修改。31%的患者接受<40 mg的起始剂量。这些患者中有20%在研究期间实施了剂量增加。ADR构成剂量修改的主要原因。与LUX-Lung 3一致,起始剂量为40 mg的患者中的大多数剂量减少发生在治疗的前6个月内。RealGiDo中,剂量减少率在数值上更高(67%,LUX-Lung 3为53%)。

_{表2} 根据剂量组,在RealGiDo中使用阿法替尼获得的至治疗失败时间和至进展时间				
	前6个月内阿法替尼≥ 40 mg (n = 66)	前6个月内剂量减少到< 40 mg (n = 91)	起始剂量≤ 30 mg (n = 71)	
至治疗失败时间(TTF)				
中位TTF(月), 95 % CI	19.5 (13.4-NR)	17.7 (14.5-21.5)	19.4 (12.9-NR)	
预计12/18个月的TTF率(%)	70/53	74/50	66/53	
至进展时间(TTP)				
中位TTP(月), 95 % CI	29.0 (17.9-NR)	20.0 (14.7-23.0)	25.9 (17.3-NR)	
预计12/18个月的TTP率(%)	79/65	84/60	86/64	

然而,无论剂量减少或起始剂量 修改的情况如何,阿法替尼都证明有 一致的活性。至治疗失败时间(TTF) 在总人群中为18.7个月,并且在有无剂 量修改的组中没有显著差异(表2)。 至进展时间同样如此,其在总人群中 为20.8个月(表2)。在起始剂量≤ 30 mg的患者中,总体ADR发生率类似于 使用起始剂量≥ 40 mg的患者,其中3级 ADR较少且无4级ADR。

阿法替尼耐药机制

在接受第一代或第二代EGFR TKI治疗后进展的患者中,预计约有一半具有EGFR T790M耐药突变。对于阿法替尼来说,虽然推测耐药机制可能与第一代EGFR TKI中发现的耐药机制不同,但由于抑制的不可逆和泛HER性,仍然缺乏数据。

Nakamura等人分析了20名具有获得性阿法替尼耐药的患者,包括在EGFR TKI再挑战期间耐药的患者[9]。与第一代EGFR TKI相同,T790M突变与阿法替尼的获得性耐药相关,但频率稍低。在阿法替尼治疗开始前为T790M阴性的患者中,40%在进展时变为阳性。3名患者出现C797S,但等位基因频率非常低。虽然在1名患者中检测到BRAF V600E突变,但未发生MET扩增。

在25名阿法替尼预先治疗的患者的 前瞻性评估中,Iwama等人发现,T790M在44%的患者中被推定为耐

药机制[10]。另有40%的原因不明。除了这些组之外,每组仅1名患者显示其他突变或组合异常,这些突变或组合异常在其他代EGFR TKI的条件下也有报道(即*MET*拷贝数增加[CNG],*NRAS* CNG,T790M加*EGFR* CNG,T790M加*PIK3CA* CNG加*PIK3CA* E545K)。

ASTRIS: 日常临床实践中的奥希替尼(osimertinib)

Wu等人报告了正在进行的ASTRIS试验的第二次中期分析的结果,该试验是在EGFR T790M阳性局部晚期或转移性NSCLC中研究第三代EGFR TKI奥希替尼的最大国际化实际治疗研究[11]。在接受每日80 mg奥希替尼之前,患者已经接受过至少一次先前EGFR TKI治疗。允许无症状的稳定CNS转移。使用广泛的临床上采用的分子测试和标本对患者进行鉴别。

根据研究发现,在此实际人群中评估的奥希替尼的临床活性和安全性与在AURA临床试验计划中观察到的结果一致。在ASTRIS试验的总人群中,缓解率为56.1%,中位PFS达11.0个月。至治疗中止时间为12.6个月。OS数据在分析时尚未成熟,18个月的OS率为63.4%。

亚组分析显示,年龄≥75岁和<75 岁患者的疗效一致;其中PFS分别为 11.8和10.9个月。此外,奥希替尼在表 现状态不佳(PS2)的患者中提供了临 床获益,但该组的PFS短于PS0或1的人群(PS 2和PS 0/1分别为6.9与11.1个月),这并不令人惊讶。此外,数据证实了奥希替尼的CNS活性。有和没有脑转移的患者的中位PFS结果分别为9.7和11.9个月。

罕见突变: 奥希替尼的活性

大约10%的EGFR突变携带罕见突变, 代表外显子18至21内罕见分子改变的 异质群体。关于这些肿瘤对EGFR TKI 治疗的敏感性数据很少[12]。

根据II期开放标签单组多中心研究,奥希替尼在具有罕见突变的NSCLC中具有活性[13]。共包括35名IV期NSCLC和激活*EGFR*突变的EGFR-TKI初治患者,*EGFR*突变不包括外显子19缺失、L858R突变、T790M突变和外显子20插入。G719X突变在该人群中最为普遍(54%),其次是L861Q(26%)和S768I(23%)。当用每日80mg奥希替尼进行治疗时,51%的患者经历客观缓解,89%发生疾病控制。中位PFS和缓解持续时间分别为8.2和9.8个月。

根据最常见的罕见突变进行的单独分析显示,与存在G719X和S768I(分别为57.9%和37.5%)相比,存在L861Q突变(77.8%)时的缓解率最高。在一些具有CNS转移的患者中也观察到了活性。9名患者在基线时具有脑部病灶。在开始奥希替尼治疗后,其中一名达到完全颅内缓解,两名具有部分缓解。奥希替尼证明有与先前

报道一致的可控安全性特征。

阿法替尼不依赖于突变的影响

同样,从一项全球性指定患者药物使用计划获得的结果强调了阿法替尼在携带罕见突变的晚期NSCLC患者中的疗效[14]。来自10个亚洲国家的2,242名患者几乎全部接受过涉及厄洛替尼(erlotinib)或吉非替尼(gefitinib)的先前治疗线(中位数,3)。具有已知肿瘤突变状态的患者有97%为EGFR阳性。在具有特定突变的患者中,93.9%具有常见突变,而10.6%具有罕见突变(例如,外显子20插入、G719X、L861Q、S768I、T790M)。在一些情况下,观察到多个突变。12名患者具有HER2突变但不具有EGFR突变

总体而言,24.4%的患者对阿法替尼治疗有应答,其中77.7%达到疾病控制。阿法替尼在具有常见和罕见*EGFR* 突变的患者中都具有显著活性(**图1**)。这两组的缓解率分别为27.4%和28.1%。根据罕见突变类型进行分析,G719X、L861Q和S7681突变患者的ORR为42.9%,*EGFR*外显子20插入患者的ORR为20%。*HER2*突变患者的缓解率为14.2%。

中位TTF在总队列中为7.6个月,在EGFR阳性组中为7.2个月。同样,具有罕见突变的患者与具有常见突变的患者至少表现相当;这两组的TTF分别为8.4和6.4个月。具有外显子20插入的患者甚至显示18.9个月的中位TTF。在HER2阳性患者群体中,中位TTF为12.2个月。

外显子20阳性患者中的poziotinib

泛表皮生长因子受体抑制剂poziotinib被设计作为*EGFR*和*HER2*外显子20突变的有效和选择性抑制剂。由于pozitinib的大小和形状使该分子能够符合空间位



图1: 常见和罕见突变中的阿法替尼:缓解率(%)阻的外显子20结合口袋,使得对这种罕见的难治突变进行靶向成为可能。

在2018年WCLC大会上介绍的一项 开放标签II期试验证明,poziotinib在转 移性大量预先治疗的EGFR外显子20突 变 NSCLC中具有明显的抗肿瘤活 性[15]。在50名患者中达到的ORR为 55%,其中迄今已确认的ORR为43%。 这与使用经批准的EGFR TKI和标准治 疗二线药物(包括多西他赛和免疫检查 点抑制剂)获得的历史ORR率相比是有 利的。观察到持久的缓解。在分析 时,6名患者已接受> 1年的治疗。中位 PFS为5.5个月。

此外,该试验包含13名HER2外显子20突变NSCLC患者,这些患者也获得了显著获益。50%的可评估患者(n=12)发生初始缓解,中位PFS为5.1个月。EGFR相关的毒性证明是可控的。60%的情况下有必要进行剂量减少,但由于AE导致的中止较少,中止率为3%。一项在EGFR和HER2外显子20突变NSCLC患者中评估poziotinib的验证性国际化多中心研究正在招募当中(NCT03318939)。

联合免疫疗法的基本原理

实验数据支持EGFR靶向治疗与免疫检查点抑制剂的联合[16]。发现EGFRTKI治疗通过对免疫细胞的间接作用改变肿瘤微环境。一项I期研究在11名在前线EGFRTKI治疗后进展的晚期EGFR突变NSCLC患者中检查了阿法替尼每日40mg联合派姆单抗(pembroli-

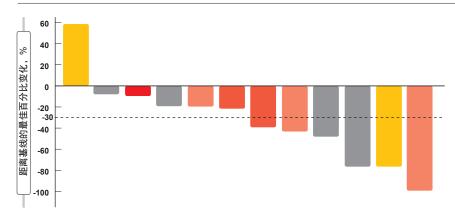
zumab)200 mg Q3W的免疫调节作用[17]。该联合显示适度活性,其中4名患者的ORR为18%,中位PFS > 6个月。这种联合在显示临床获益的患者中诱导免疫微环境的动态变化,例如CD3阳性T细胞计数增加和肿瘤Ki-67减少。

所有部分缓解和/或PFS > 6个月的 患者都经历了需要最终停用派姆单抗 的免疫相关AE(irAE)。获得临床获 益但发生irAE的患者具有独特的循环和 肿瘤免疫细胞特征,包括CD4/CD8 T 细胞比率增加以及可溶性B淋巴细胞和 T淋巴细胞弱化子增加。需要更大的数 据集来进一步支持这些发现。

第三代TKI lazertinib的喜人活性

有效的高突变选择性和不可逆第三代 EGFR TKI lazertinib在靶向T790M突变 和激活EGFR突变的同时,仍保留野生型EGFR。Lazertinib能够渗透血脑屏障。在一项开放标签多中心I/II期研究中,具有局部晚期或转移性NSCLC且对先前EGFR TKI治疗具有获得性耐药的患者接受每日一次lazertinib。Cho等人介绍了在试验中剂量递增和剂量扩增部分获得的发现;其中共包括127名患者[18]。

在剂量递增部分中,在高达320mg的剂量下仍未观察到剂量限制性毒性。最常见的AE包括瘙痒、皮疹、便秘和食欲下降。在整个剂量范围内,确认的ORR达到61%,疾病控制率为89%。对于T790M突变患者而



作者指出,lazertinib在对先前 EGFR TKI治疗具有获得性耐药的患者 中证明了大有前景的抗肿瘤活性。基于风险-获益特征和药代动力学,推荐的II期剂量为240 mg。一项研究一线 lazertinib的全球III期临床试验将于 2019年开始。

图2: 可测量脑转移患者对lazertinib的颅内应答

言,ORR和疾病控制率分别为66%和93%。Lazertinib在可测量脑转移患者中也显示出活性,颅内ORR为50%

(**图2**)。缓解持续较长时间,最长缓解持续时间超过12.5个月。在数据截止时,尚未计算中位PFS。

参考文献

1 Hirsh V et al., Oncologist treatment considerations and selection in EGFR M+ NSCLC. WCLC 2018, P3.01-108

2 Tanaka H et al., Real world study of afatinib in first-line or re-challenge setting for patients with EGFR mutant non-small cell lung cancer. WCLC 2018. P3.13-22

3 Liam CK et al., Real-world experience of firstline afatinib treatment in patients with EGFR mutant advanced non-small cell lung cancer. WCLC 2018, P3.15-21

4 Suzuki K et al., A phase II study of afatinib treatment for elderly patients with previously untreated advanced non-small cell lung cancer harboring EGFR mutations. WCLC 2018, P1.01-95 Yang JC et al., Effect of dose adjustment on the safety and efficacy of afatinib for EGFR muta-

of the safety and efficacy of afatinib for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma: post hoc analyses of the randomized LUX-Lung 3 and 6 trials.

Ann Oncol 2016; 27(11): 2103-2110

6 Hirsh V et al., First-line afatinib (A) vs gefitinib (G) for patients (pts) with EGFR mutation positive (EGFRm+) NSCLC (LUX-Lung 7): Patient-reported outcomes (PROs) and impact of dose modifica-

tions on efficacy and adverse events (AEs). J Clin Oncol 2016; 34 (15_suppl): 9046-9046

7 Halmos B et al., Impact of afatinib dosing on safety and effectiveness in real-world patients with EGFR mutation-positive advanced NSCLC (RealGiDo). WCLC 2018, P1.01-28

8 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(27): 3327-3334 **9 Nakamura T et al.**, Mechanisms of acquired resistance to afatinib clarified with liquid biopsy. WCI C 2018 P3 13-18

WCLC 2018, P3.13-18

10 Iwama E et al., A multicenter prospective biomarker study to explore mechanisms of afatinib resistance based on digital PCR and next generation sequencing. WCLC 2018, P2.13-18

11 Wu YL et al., ASTRIS: A real world treatment study of osimertinib in patients with EGFR T790M mutation-positive NSCLC. WCLC 2018, MA02.03 12 Beau-Faller M et al., Rare EGFR exon 18 and exon 20 mutations in non-small-cell lung cancer on 10 117 patients: a multicentre observational study by the French ERMETIC-IFCT network. Ann Oncol 2014; 25(1): 126-131

13 Cho JH et al., An open-label, multicenter, phase II single arm trial of osimertinib in non-small-cell lung cancer patients with uncommon EGFR mutation (KCSG-LU15-09). WCLC 2018, OA10.05

14 Chang GC et al., Named patient use program for afatinib in advanced NSCLC with progression on prior therapy: experience from Asian centers. WCLC 2018, P1.01-11

15 Heymach JV et al., Phase II trial of poziotinib for EGFR and HER2 exon 20 mutant NSCLC. WCLC 2018, OA02.06

16 Jia Y et al., EGFR-targeted therapy alters the tumor microenvironment in EGFR-driven lung tumors: rationale for combination therapies. WCLC 2018. MA27.10

17 Riess JW et al., Immunomodulatory effects of afatinib and pembrolizumab in EGFR-mutant NSCLC with progression on prior EGFR TKI. WCLC 2018, P1.04-09

18 Cho BC et al., Lazertinib, a third generation EGFR TKI, in patients with EGFR-TKI-resistant NSCLC: updated results of a phase I/II study. WCLC 2018, MA26.09

专访: 龙浩锋, MD, 中国香港中文大学临床肿瘤学系临床助理教授, I期临床试验中心医学副主任

新药即使在I期试验中也能产生惊人缓解

基于目前正在进行的I期临床试验,您 认为哪种新方法在晚期肺癌中最有前 景?

目前,正在I期试验中测试针对许多癌症类型的大量研发,不仅限于肺癌。

我认为在过去,我们非常不确定I期药物的机制是否适用于特定癌症。然而,在今天,由于许多药物属于靶向治疗,因此我们在临床前条件下对于哪些特定靶标可能有用已经有了相当

不错的了解。特别是在肺癌领域,许多新型分子靶向药物已经展现出前景;例如,这种情况就适用于具有RET改变的非常小范围的肿瘤亚组。此次会议上公布了本领域的成果,包括RET

抑制剂LOXO-292的I期试验,试验结果由Geoffrey Oxnard进一步更新,并显示出非常显著的缓解[1]。两三年前,我们在I期临床试验中并未见到如此显著的缓解。

与其他癌症研究领域相比,肺癌研究 有哪些特别之处?

肺癌研究的特别之处分为几个方面。一方面是患者人群。就患者数量症言,肺癌是一个非常庞大的癌症类型,并且肺癌本身包括各种肿瘤。。武者眼子这些靶标,然而我们并方不进入。这两种治疗之些型大有用处。这两种治疗之间应对。这种平衡是指哪些患者是现分子驱动并分子驱动并分子驱动并看眼子。发别其分子驱动并看眼子驱动的患者而言,免疫治疗在其中心这两人作用?最大的挑战是如何仍无法者结合起来。我认为我们目前仍无法



龙浩锋,MD,中国香港中文大学临床肿瘤学系 临床助理教授,I期临床试验中心医学副主任

很好地回答这些问题。

鉴于需要在预防和治疗水平上应对这一疾病,需要更多地关注肺癌研究中的哪些领域?

在预防方面,2018年WCLC大会上已经介绍了一篇质量上乘的筛查相关摘要[2]。当然,针对一定比例的肺癌,例如针对小细胞肺癌,在通过消除风险因素而完全预防肿瘤的意义上来

说,预防本身是最佳的治疗方式。然 而,这也需要进行大量的工作。

另一方面,我认为肺癌药物开发的最大挑战之一是需要获得相当数量的肿瘤组织作为进一步分析的生物材料。很多时候,最初活检的量都很小。另一个问题是不同类型的治疗、分子靶向治疗以及免疫疗法的联合,以及其他形式的癌症治疗如放射、手术等的联合。这是一个蓬勃发展的领域,有待更广泛的研究,但我认为我们正朝着正确的方向迈进。

参考文献

1 Oxnard GR et al., Clinical activity of LOXO-292, a highly selective RET inhibitor, in patients with RET fusion+ non-small cell lung cancer. WCLC 2018. OA12.07

2 De Koning HJ et al., Effects of volume CT lung cancer screening: mortality results of the NELSON randomised-controlled population based trial. WCLC 2018. PL02.05

观看其他专家访谈,请参见本报告末尾第 19页的链接。

使用体积CT筛查显著降低肺癌死亡率: NELSON试验

多年前,于2011年公开的大型全国肺部筛查试验证明,与胸部X线摄影相比,超过3年的每年低剂量CT筛查使肺癌死亡率相对降低20%[1]。然而,迄今为止没有其他随机化对照试验显示出任何死亡率获益。

在荷兰和比利时,随机化对照NELSON试验在通过基于人群的登记招募的高风险个体中比较了CT筛查与无筛查[2]。在606,409名年龄50-74岁的男性和女性中,根据问卷调查发现30,959名符合条件。他们的吸烟史为>10支烟/天>30年,或>15支/天>25年。此外,在过去10年内戒烟也是一项入选标准。最终,15,792人进入筛查组(n=7,900)或对照组(n=7,892)。其中超过80%是男性,中位年龄略低于60岁,吸烟大约40包/年。略超过一半当前仍然吸烟。使用结节体积和结节体积加倍时间进行测量。在第1年、第2

年、第4年和第6.5年时进行筛查。前几年接 受度很高,后来有所下降。

在所有4轮期间,不确定的测试结果为9.3%。研究显示,进行进一步研究的转诊率低至2.3%。最终,阳性结果率为2.2%,导致肺癌检出率为0.9%。这对应于在阳性结果条件下检出肺癌的概率(即,阳性预测值)为41%。根据阶段分布分析,筛查使得Ia期肿瘤的检出率与后期相比大大提高,这与对照组在荷兰癌症登记处中相匹配的结果形成对比。

在第10年,男性肺癌死亡率比率为0.74(p = 0.003),女性为0.61(p = 0.0543);因此,体积CT筛查使肺癌相关的死亡风险在男性中降低了26%,在女性中降低了39%。虽然男性的风险降低证明是稳定的,但女性的结果始终较好,在第8年和第9年时风险分别降低

了61%和53%。总体而言,这些结果比NLST 结果更有利,证明两种性别的肺癌死亡率均 有显著降低。

参考文献

1 The National Lung Screening Trial Research Team, Reduced lung-cancer mortality with lowdose computed tomographic screening. N Engl J Med 2011; 365(5): 395-409

2 De Koning HJ et al., Effects of volume CT lung cancer screening: mortality results of the NELSON randomised-controlled population-based screening trial. WCLC 2018, PL02.05

患者视角:评估生活质量和肺癌病耻感

_{表1} NSCLC患者中使用LCSS 3项总体指数的基线PRO因素与存活率之间的关系				
消极PR0因素数*	中位生存期,月 (n = 620)	1年生存率 (%)	2年生存率 (%)	
0	16 (p = 0.0003)**	64	36	
1, 2	13 (p = 0.007)***	54	30	
3	9	38	13	
* 消极PR0因素: 值低于中位 ** 0个因素相对于3个因素 *** 1个因素相对于3个因素	数			

疾病负荷

虽然生活质量(QoL)评估受到患者的高度重视并构成癌症治疗评估的必要组成部分,但这些评估在日常生活和临床试验条件下得到的关注通常过少[1]。Richard J. Gralla,MD,美国纽约布朗克斯阿尔伯特•爱因斯坦医学院医学系,强调说:"QoL评估可以提供其他方式无法获得的独特信息"。

根据1998年在154名肿瘤学家中进行的一项调查,87%认为QoL数据和患者报告结果(PRO)对晚期癌症患者很重要[2]。然而,这些医师中少于50%在基线时始终或经常正式获得此类数据,少于45%在跟踪或监测患者时使用此类数据。Gralla博士强调:"完全没有迹象表明我们现在做得更好"。另外,经常采用诸如代表症状的实验室发现等替代标志物代替对实际患者QoL或症状的评估。另一种可能的替代标志物是衍生终

点,诸如至恶化的时间。

从本质上讲,QoL和PRO的评估旨在量化个体患者的疾病负荷。Gralla博士指出:"我们并未充分评估疾病负荷及其对预后的影响,或治疗对这种负荷的影响"。影像学、临床实验室测试和分子测试无法代替直接的患者输入。同样,ECOG表现状态(PS)并不能准确掌握疾病负荷,也不是一种PRO。QoL测量经常不包括在临床试验设计中。在较大规模的研究中,它们通常代表次要终点,但医师在随访期间往往进行忽略。

调查问卷:现有且实用的工具

目前有三种经过验证的肺癌特异性QoL评估工具。肺癌症状量表(LCSS)包含患者表和观察者表,且已被开发用于临床试验和患者管理,而EORTCQLQ-C30和FACT-L包含一般模块和肺

癌模块,且已被开发用于一般用途。 正如Gralla博士指出,这些问卷价格低 廉,患者接受度极高,并且易于应 用。"使用电子辅助,只需2分钟即可 完成。"肺癌患者应当每3周评估QoL和 PRO。

通过这些工具可以获得重要的预后信息。例如,数据证明根据LCSS 3 项总体指数的基线PRO因素与生存率之间存在关联(表1)[3]。这3项总体指数包括症状困扰、干扰活动水平以及健康相关的生活质量。这些集群是比模式单独变化的症状更可靠的量度[4]。Gralla博士指出,PS并未充分反映这一信息,因为几个预后组可能存在于同一PS类别中。

住院率的数据说明了这一点。晚期肺癌患者入院的原因是疾病及其并发症(73%)或毒性(27%)[5]。在前瞻性评估中纳入的160名晚期NSCLC患者中,三分之一的患者在前90天内住院治疗。发现LCSS 3项总体指数基线评分对癌症相关住院具有高度预测性(p=0.0001)。对具有ECOGPS1的患者队列的单独分析显示该组内存在相同的关系,表明PS本身不是准确的预测性量度。在90天时,根据3项总体指数,风险最高和风险最低的患者队列之间存在4:1的差异(48%与12%;p=0.025; 表2)。

早期确定治疗获益

Gralla博士得出结论认为,QoL和PRO评估在胸部肿瘤学中具有多重作用。"目前,它们是大型随机化试验的次要终点,充当日常实践中的非正式评估。"然而,更重要的作用可能包括识别风险增加的患者,从而应对他们的

^{表2} 在ECOG表现状态1的患者(n = 90)中,根据基线处LCSS 3项总体指数的住 院率

院率			
距离基线的时间	最小风险组 (%)	中度风险组 (%)	最高风险组 (%)
30天	0	12	8
60天	10	15	37
90天	12	15	48

表3

肺癌病耻感清单(LCSI; 克朗巴哈系数= 0.89)

- + 因素1 (内化病耻感; 9项, $\alpha = 0.90$)
- 我对自己患有肺癌感到内疚。
- 患上肺癌让我感觉犯了错误。
- 我因为患上肺癌而责备自己。
- + 因素2 (感知病耻感; 10项, α = 0.74)
- 我的家人或朋友因肺癌而责备我。
- 人们认为肺癌一定由吸烟引起。
- 人们认为肺癌患者都是活该。
- + 因素3 (有限披露; 6项, $\alpha = 0.82$)
- 我非常想让自己患有肺癌成为秘密。
- 我在告诉别人我患有肺癌时非常谨慎。
- 自诊断患有肺癌以来,我不再与某些人相处。

需求并降低住院率。在临床试验开始时,比PS更准确的基线预后数据使得研究设计的改进成为可能。确保具有适当终点的实际QoL/PRO评估的高完成度成为必须。

最后,评估可以使得能够更早地确定某种治疗在个体患者中的获益。在这种情况下,基于2个化疗周期后NSCLC患者的3项预后指数已经下降20%,显示出显著的存活率差异(p=0.01)[6]。Gralla博士总结道:"如果我们在早期评估PRO和QoL,我们将会在临床试验和患者管理方面获得更多非常有价值的信息。"

肺癌病耻感影响各级治疗

健康相关病耻感的概念并不新鲜,但 在肺癌情况下具有高度相关性。Heidi A. Hamann, PhD, 美国亚利桑那州图 森市亚利桑那大学癌症中心心理学系以及家庭与社区医学系,他报道称: "我们发现多达95%的肺癌患者面对其他人感到耻辱"[7]。这种病耻感通常与吸烟等行为导致人类疾病的观念相关,并且可能与多种消极的社会心理和行为结果相关,诸如抑郁、治疗依从性差和症状瞒报。

Hamann博士指出,病耻感与肺癌治疗的连续性有关[8]。"这包括预防、检测、诊断、治疗和生存。"此外,病耻感的影响需要在肺癌治疗的多个水平进行解决,从个体患者到家庭、实践条件甚至提供政策和财政/政治结构的国家层面[9]。

LCSI

已经开发的肺癌病耻感清单(LCSI)

分为三个阶段,包括谈话、生成和提 炼项目、以及肺癌幸存者的多地点实 地检测[10]。确定与患者报告的病耻感 相关的三个因素: 内化病耻感、感知 病耻感和有限披露(表3)。LCSI量度 可从NCIGEM数据库下载。Hamann博 士解释道: "在与该量度相关的其他心 理测量学方面,发现了较高的测试-重 测相关性,并且与Cataldo肺癌病耻感 量表具有良好的同证效度,尽管这两 项测试并不完全重叠"。曾经吸烟者报 告的内化病耻感评分高于从未吸烟 者,但这两组在感知病耻感方面没有 差异。此外,病耻感的不同方面与抑 郁量表之间存在正相关:较高的病耻 感与较高的抑郁水平相关。

Hamann博士总结道: "患者报告的病耻感具有多方面的心理社会影响,并可能影响多种水平的肺癌治疗。解决这个问题非常重要。"关于病耻感对治疗的相关影响需要进一步研究。"我们需要更多的数据来真正了解病耻感如何影响治疗决策、患者依从性和临床试验参与。"此外,应当对包括患者层面在内的干预进行测试,重点在于内化病耻感和有限披露。

参考文献

- **1 Gralla RJ,** Quality of life: are we paying enough attention? WCLC 2018, MS21.05
- **2 Morris J et al.,** The use of quality of life data in clinical practice. Quality of Life Research 1998; 7(1): 85-91
- 3 Gralla RJ et al., Prediction of survival outcomes in NSCLC using a new PRO index from the LCSS (Lung Cancer Symptom Scale): Results of a 622-patient prospective trial. J Clin Oncol 2013; 31 (15_suppl): 8087-8087
- 4 Gralla RJ et al., An evidence-based determination of issues affecting quality of life and patientreported outcomes in lung cancer: results of a
- survey of 660 patients. J Thorac Oncol. 2014; 9(9): 1243-1248
- **5 Gralla RJ et al.,** Predicting risk of hospitalization in patients with NSCLC receiving chemotherapy using the LCSS 3-item global index (3-IGI). WCLC 2017, P2.01-050
- 6 Gralla RJ et al., Can benefit or futility in treating advances NSCLC be determined early using the LCSS 3-item global index (3-IGI) PRO? WCLC 2018, P2.01-39
- 7 Hamann HA, Identifying consequences of stigma on lung cancer care delivery and patient outcomes. WCLC 2018, MS11.01
- 8 Campo RA et al., Cancer prevention after cancer: changing the paradigm--a report from the American Society of Preventive Oncology. Cancel Epidemiol Biomarkers Prev 2011; 20(10): 2317-2324
- 9 Taplin SH et al., A multilevel research perspective on cancer care delivery: the example of folow-up to an abnormal mammogram. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2012: 21: 1709-1715
 10 Hamann HA et al., in press

治疗和预防CNS转移的多种方法

阿法替尼和奥希替尼在**EGFR**突变 条件下的活性

超过40%的NSCLC患者在其一生中发生 CNS转移[1,2]。由于脑损伤的负荷既影响生活质量又影响生存,因此开发能够 渗透血脑屏障的疗法是研究的重点。

在EGFR TKI中,第二代药物阿法替尼 和第三代药物奧希替尼在EGFR突变 NSCLC患者中显示出独特的CNS活性。 通过对在类似于现实临床实践的条件下 在EGFR TKI初治亚洲患者中进行的大 型开放标签单组IIIb期研究的分析提供 了有关阿法替尼在这方面的其他证 据[3]。在479名患者中,92名具有CNS 病灶。与不具有脑转移的患者相比,具 有脑转移的患者的PFS在数值上较短 (10.9与12.4个月),但两组之间至有 症状进展的中位时间没有差异(14.8对 15.4个月)。根据先前的观察,对总队 列的分析证明, 使用耐受性指导的剂量 调整降低了常见AE的发生率,同时阿 法替尼的治疗功效得以维持。

Kang等人报道了奥希替尼在具有脑部病灶的患者中的活性的数据,这些患者包含在开放标签单组实际治疗AS-TRIS试验的韩国子集中[4]。ASTRIS在先前EGFRTKI治疗后的T790M阳性晚期NSCLC患者的全球人群中研究了每日80mg奥希替尼。入选患者为在开始使用奥希替尼前2周内不需要增加皮质类固醇剂量的具有无症状稳定CNS转移的患者。211名个体符合要求。

该研究发现强有力地支持了奥希替尼在EGFR突变NSCLC和CNS转移患者中的临床获益。中位PFS分别为10.8和11个月,1年PFS率为39.6%与47.3%。68%和79.6%的患者有缓解,至治疗中止时间为11.2与14.7个月。

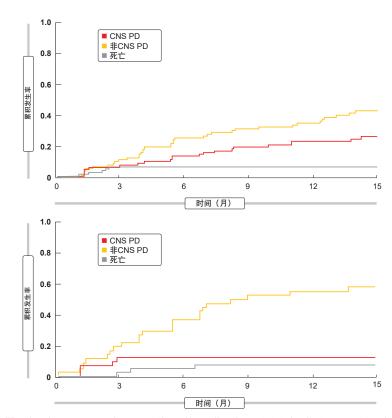


图: 在具有(上)和不具有(下)基线CNS转移的劳拉替尼治疗患者中,接受≥1种先前第二代ALK TKI后CNS进展、非CNS进展和死亡的累积发生率

ALK阳性预先治疗的NSCLC:劳拉替尼(lorlatinib)

选择性强效ALK/ROS1 TKI劳拉替尼被设计用于渗透血脑屏障。在I/II期研究中,劳拉替尼在ALK阳性NSCLC患者中显示现出稳健的临床活性,这些患者大多数患有CNS疾病并且有≥ 1种ALK TKI治疗失败[5,6]。脑脊液取样显示,平均劳拉替尼CSF与未结合血浆浓度之比为0.73,表明药物的CNS渗透较高。Bauer等人分析了患者的疾病进展(PD),其根据独立中心审查分类为CNS进展或非CNS进展,或者死亡[7]。在正在进行的包含多个子集的II期研究中,在合并队列中使用竞争性风险方法计算累积发生率。

分析证明,在克唑替尼和/或第二 代ALK TKI进展后,在有或没有基线 CSN转移的患者的脑部病灶治疗中,每 日100 mg劳拉替尼具有明显活性。在 克唑替尼预先治疗的患者组中, 颅内 ORR (IC-ORR) 为70%, 尚未达到颅 内缓解(IC-DOR)的中位持续时间。 对于具有基线CNS转移的患者,在12个 月时CNS和非CNS PD的概率均为22%。 无脑部病灶患者的非CNS PD概率高于 CNS PD(在12个月时为43%与9%)。 与之相似,接受过一次先前非克唑替 尼TKI治疗的患者组的IC-ORR为46%, 尚未达到中位IC-DOR。在有两种或三 种先前TKI的患者中, IC-ORR和IC-DOR分别为48%和15个月。接受过非克 唑替尼TKI和两种或三种TKI的患者的

_表 根据放疗与纳武单抗治疗起始之间间隔的脑内缓解				
	<3个月 n = 20	>3个月 n = 30		
完全缓解	1	0		
部分缓解	5	2		
疾病稳定	5	12		
疾病进展	4	8		
无法评价	5	8		
脑内RR	30.0 %	6.7 %		

汇总数据显示,与CNS PD相比,有和没有基线CNS病灶的患者颅外PD的可能性更高(有基线CNS转移的患者在12个月时为35%与23%,没有基线CNS转移的患者为55%与12%;图)。对于接受过第二代ALK TKI治疗作为最后一次先前TKI治疗的患者而言也是如此。总之,这些发现强调了劳拉替尼对CNS转移的活性,并表明劳拉替尼还可能预防疾病扩散到大脑。迄今为止,这是在第二代ALK TKI治疗进展后对于用药顺序唯一可用的前瞻性数据。

高危患者的预防性颅脑放疗

预防性颅脑照射(PCI)在NSCLC患者中的作用仍存在争议,因为担心辐射会引起神经系统发病且缺乏OS增益。Arrieta等人介绍的结果显示PCI对发生脑转移风险较高的患者有益[8]。这些患者定义为在诊断时显示靶突变(例如,敏感EGFR突变或ALK重排)和/或CEA水平升高(> 20 pg/ml)的患者。除了用第一代和第二代TKI治疗外,患者随机接受PCI(25 Gy分10次,每周5天; n=41)或仅接受随访(n=43)。

颅内PFS构成主要结果。修订后,在 2016年1月以后接受PCI治疗的患者对海 马区进行保护。

根据多变量分析,PCI将颅内进展和死亡的风险降低了60%(p=0.006)。接受PCI治疗的患者在24个月时显示22%的CNS进展累积发生率,而对照组患者中有52%经历CNS进展。针对OS观察到相似的轨迹(中位OS,42.8与25.9个月;HR,0.47;p=0.035)。使用简易精神状态检查(MMSE)评估认知功能,并通过EORTCQLQ-30问卷评估生活质量[9]。MMSE评分以及总体生活质量、疲劳和认知功能的中位评分值在各组之间或基线与随访之间没有差异。但是有必要进行长期评估。

总体而言,这些结果突出了PCI的 获益,特别是在发生脑转移风险较高的 患者中。作者指出,这些发现可以外推 到接受第三代TKI治疗的患者,第三代 TKI具有较高的CNS渗透率,但在发展 中国家往往无法获得。

免疫疗法在大脑中是否起作用?

多中心非介入性回顾性队列IMMUNO-

BrainZH研究被设计用于在≥ 1线化疗失败的晚期NSCLC和脑转移患者中评估PD-1抑制剂纳武单抗3 mg/kg Q2W[10]。77名患者符合条件,其中50名接受过立体定向放疗(SRT,n=17)或全脑放疗(WBRT,n=33),而27名患者未接受过先前颅内局部治疗。PD-L1表达水平未知。

对于被定义为主要终点的脑内缓解,分析产生20.8%的比率。脑外缓解发生率为22.1%,ORR为23.4%。当根据先前局部治疗进行分析时,与WBRT后的患者(12.1%)相比,未接受过先前放疗的患者(29.6%)和SRT后的患者(23.5%)脑内缓解率较高。在纳武单抗开始前3个月内接受过放疗的患者相比于间隔更长的患者具有显著更佳的缓解(脑内RR,30.0%与6.7%;表)。整个队列的脑内PFS为8.0个月,OS为9.0个月。

作者得出结论认为,纳武单抗的脑内和脑外功效似乎相似。在纳武单抗治疗开始前3个月内的先前放疗可能具有协同的抗肿瘤作用。与其他全身治疗相同,免疫疗法证明了对NSCLC引起的脑转移具有大有前景的功效。

参考文献

- 1 Oxnard GR et al., Acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR mutant lung cancer: Distinct natural history of patients with tumors harboring the T790M mutation. Clin Cancer Res 2011; 17: 1616-1622
- 2 Yu HA et al, Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. Clin Cancer Res 2013; 19(8): 2240-2247
- 3 Wu YL et al., A phase IIIb trial of afatinib in EG-FRm+ NSCLC: analysis of outcomes in patients with brain metastases or dose reductions. WCLC 2018, P1.01-98
- 4 Kang JH et al., Real world data of osimertinib in patients with central nervous system (CNS) metastasis in ASTRIS Korean subgroup. WCLC 2018, MA08.07
- 5 Shaw AT et al., Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. Lancet Oncol 2017; 18: 1590-1596 Solomon B et al., Lancet Oncol 2018, in press.
- 7 Bauer TM et al., Brain penetration of loriatinib and cumulative incidence rates for CNS and non-CNS progression from a phase 1/2 study. WCLC 2018, MA08.05
- 8 Arrieta O et al., Prophylactic cranial irradiation reduces the risk of brain metastases in high-risk lung cancer patients: EGFR and ALK mutations. WCLC 2018, MA08.02
- 9 Arrieta O et al., Effect of prophylactic cranial irradiation on cognitive function and QoL in NSCLC patients at high risk of brain metastases. WCLC 2018, P01 01-03
- 10 Geier M et al., Real-life intracerebral efficacy of nivolumab in non-small cell lung cancer patients with brain metastases. WCLC 2018, MA08.10

MEDIADATEN | SITEMAP | REGISTRIEREN | LOG IN Memo inOncology Q Suche: A Congress Resource for Specialists in Oncology and Hae Calendar About us HOME

Expert interviews at WCLC 2018



James Ho talks about novel diagnostic approaches, monitoring of lung cancer patients as well as the potential for the use of antioxidants in lung cancer.



Herbert Loong on peculiarities of lung cancer research with a focus on phase I stu-



Maximilian Hochmair on the future of combinations of immunotherapies with other drugs as well as his recommendations for treatment sequencing in ALK-positive and EGFR-positive lung cancer.



Vera Hirsh discusses the latest clinical achievements using EGFR-targeted therapy in patients with advanced NSCLC and the role of patient quality of life.



Virote Sriuranpong talks about new agents in the area of EGFR-targeted therapy as well as the results obtained with afatinib in a named patient program at Asian centers.

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

www.memo

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



ESMO 2018 Annual Meeting

