Springer Medizin

© Springer-Verlag 2021

www.memoinoncology.com

01/21

memo – inOncology 特刊

2020年WCLC大会报告

肺癌全球大会文摘

国际肺癌研究协会（IASLC）2020年世界肺癌大会报告，
2021年1月28日-31日，线上会议

IMPRESSUM/PUBLISHER

媒体所有者和出版机构： Springer-Verlag GmbH, AT, Prinz-Eugen-Straße 8–10, 1040 Vienna, Austria, **Tel.:** +43/(0)1/330 24 15-0, **Fax:** +43/(0)1/330 24 26, **Internet:** www.springer.at, www.SpringerMedizin.at. **所有者和版权：** © 2021 Springer-Verlag GmbH Austria, part of Springer Nature. **常务董事：** Joachim Krieger, Juliane Ritt, Dr. Alois Sillaber. **医学文案作者：** Dr. Judith Moser. **企业出版：** Elise Haidenthaller. **编辑支持：** Anna Fenzl, PhD. **版面设计：** Katharina Bruckner. **出版地：** **Vienna. 制作地：** **Linz. 印刷：** Global-Print, Wien, Austria.
《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 推动早期肺癌领域的发展

8 KRAS、HER2和ALK：靶向选择和测序问题

11 *EGFR*突变条件下的特定治疗方法

15 专访：抗体-药物缀合物：几乎无限可能性的时代将将拉开序幕

16 在SCLC领域有何新发现？

18 免疫疗法：联合方案和有关突变意义的新数据

21 专访：肺癌筛查：日常工作和研究实验室中的障碍

22 纳武单抗作为复发性恶性间皮瘤患者的新选择

23 J-AXEL：在经先前治疗的NSCLC中纳布-紫杉醇与多西他赛至少相当

© metamorworks / Getty Images / iStock

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
Vera Hirsh, MD, McGill University, Health Centre, Montreal, Quebec, Canada
Maximilian Hochmair, MD, Department of Respiratory and Critical Care Medicine, KH Nord, Vienna, Austria
Herbert H F Loong, MD, The Chinese University of Hong Kong, Department of Clinical Oncology, Hong Kong
Massimo Di Maio, MD, National Institute of Tumor Research and Therapy, Foundation G. Pascale, Napoli, Italy
Filippo de Marinis, MD, PhD, Director of the Thoracic Oncology Division at the European Institute of Oncology (IEO), Milan, Italy
Barbara Melosky, MD, FRCPC, University of British Columbia and British Columbia Cancer Agency, Vancouver, Canada
Nir Peled, MD, PhD, Pulmonologist & Medical Oncologist, Thoracic Cancer Unit, Petach Tiqwa, Israel
Robert Pirker, MD, Medical University of Vienna, Vienna, Austria
Martin Reck, MD, Lungen Clinic Grosshansdorf, Grosshansdorf, Germany
Matthias Scheffler, MD, Lung Cancer Group Cologne, Universitätsklinikum Köln, Cologne, Germany
Riyaz Shah, PhD, FRCP, Kent Oncology Centre, Maidstone Hospital, Maidstone, UK
Yu Shyr, PhD, Department of Biostatistics, Biomedical Informatics, Cancer Biology, and Health Policy, Nashville, TN, USA
Masahiro Tsuboi, MD, Hospital East, National Cancer Center, Chiba, 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; Luis M. Montuenga, PhD; Ross Soo, MB BS, PhD; Alexander Spira, MD, PhD

Boehringer Ingelheim

由Boehringer Ingelheim提供非限制性赞助

 © Springer-Verlag

序言

亲爱的同事们，

原定于2020年8月在新加坡举行的2020年世界肺癌大会（WCLC）由于COVID-19疫情而不得不推迟至2021年1月，并最终于1月28日至31日以全球线上会议的形式举行。WCLC汇聚了肺癌和胸腔恶性肿瘤领域的国际科学家、研究人员和病患权益主张者，一直致力于提供一个论坛以供沟通、共享知识并了解这些疾病的研究和治疗的最新进展。

本出版物总结了会议上报告的内容，涉及从早期疾病到转移性条件的多个临床关注领域。对于术后采用化疗但仍倾向于复发的诊断为早期肺癌的患者，靶向疗法成功提高了其无病生存率。同时，基于基因组谱分析的辅助化疗定制疗法并未延长生存期。在晚期肺癌中，随着各种分子畸变（包括可见于大约13%的肺腺癌中的*KRAS* p.G12C突变）变得易于治疗，更多采用靶向疗法。同类首个$KRAS^{G12C}$抑制剂已经获得了令人信服的发现。此外，*HER*畸变的精细治疗提供了新的可能性，并且在*EGFR*突变型肺癌中，创新的药物和方案在包括耐药性疾病在内的难治条件下显示出抗肿瘤功效。其中，抗体-药物缀合物代表了一种多样化的新技术，切实满足了对21世纪个体化方法的期望。

免疫疗法已成为多种条件下肺癌治疗的主要手段。WCLC 2020上介绍的重要分析涉及采用一系列组合方案获得的发现，但并非所有方案都被证明是成功的，不过检查点抑制大体上还是为无化疗治疗开辟了道路。与靶向药物的联合允许从不同方向解决疾病，并可能增强免疫疗法的疗效。然而，尽管尽早发现肺癌无疑具有独特的优势，但在许多国家实施低剂量计

© author's own

算机断层扫描筛查仍面临障碍。生物标志物可能有助于改善对有望从筛查计划受益的高危人群的选择。

Ross A. Soo, MB BS, PhD, FRACP
新加坡国立大学癌症研究所血液肿瘤院

推动早期肺癌领域的发展

ADAURA：辅助化疗的作用

约30%的非小细胞肺癌（NSCLC）患者在诊断时存在可切除的疾病[1-3]。此时推荐的方法是根治性手术，然后在II/IIIA期和选定的IB期病例中予以基于顺铂的辅助化疗[4-6]。但是，尽管术后采用化疗，各个疾病阶段的复发率仍然很高[7]。一项随机化、双盲、III期ADAURA研究显示，在完全切除的IB-IIIA期*EGFR*突变型NSCLC患者中，在辅以第三代EGFR酪氨酸激酶抑制剂（TKI）奥西替尼（osimertinib）的情况下，无病生存期（DFS）在统计学上高度显著且具有临床意义的改善（HR，0.20；p <0.0001）[8, 9]。在有或没有同时使用辅助化疗的情况下比较了奥西替尼（n = 339）与安慰剂（n = 343）。在两个治疗组中，随机分组前60%的患者接受了中位数4个周期的化疗。在WCLC 2020上，Wu等人报告了关于辅助化疗使用和ADAURA中观察到的结果的探索性分析[10]。

正如预期的那样，与较早期的疾病阶段和较高的年龄相比，较晚期的疾病和较小的年龄（<70岁）通常与辅助化疗的使用增加有关，而WHO表现状态（0或1）并未影响治疗决策。总体而言，化疗的使用与先前研究和临床实践的观察结果一致[11, 12]。奥西替尼与安慰剂相比，DFS获益与是否经化疗无关。辅助化疗后患者的风险降低了84%（中位DFS，未达到与22.1个月；HR，0.16；**表1**）；24个月DFS率为89%与49%。对于未辅助化疗的患者，风险降低为77%（未达到与33.1个

© Springer-Verlag

表1
ADAURA中根据疾病阶段和辅助化疗使用的无病生存期

阶段	研究治疗	中位DFS，月	HR	中位DFS，月	HR
		有辅助化疗		无辅助化疗	
合计	奥西替尼	未到达	0.16	未到达	0.23
	安慰剂	22.1		33.1	
IB	奥西替尼	未到达	无法计算	未到达	0.38
	安慰剂	48.2		未到达	
II	奥西替尼	未到达	0.15	未到达	0.20
	安慰剂	29.4		22.1	
IIIA	奥西替尼	38.8	0.13	38.6	0.10
	安慰剂	12.9		11.2	

月；HR，0.23），24个月DFS率为89%与58%。

奥西替尼在疾病各个阶段持续改善DFS（**表1**）。在接受化疗的IB期疾病患者亚组中，由于样本量小且事件数少，因此无法计算风险比。与未接受辅助化疗的安慰剂治疗患者相比，接受辅助化疗的安慰剂治疗患者中观察到的较高复发率更高极有可能是因为II/IIIA期疾病患者比例较高，毕竟疾病阶段是临床结果的预后因素[4]。作者得出结论认为，这些数据支持奥西替尼在有或无辅助化疗情况下作为IB/II/IIIA期*EGFR*突变型NSCLC患者的高效治疗。

ADAURA中患者报告的结果

辅助治疗的重要目标是改善疗效，同时维持与健康相关的生活质量（HRQoL）。迄今为止，辅助NSCLC条件下的HRQoL数据有限。ADAURA是首个针对*EGFR*突变型NSCLC切除患者的全球、随机化、III期试验，旨在评估在有或没有先前辅助化疗的情况下，与安慰剂相比，辅助EGFR TKI治疗的HRQoL结果[13-17]。使用健康状况调查表SF-36来衡量HRQoL，直到疾病复发、3年治疗完成或治疗中断为止（以先到者为准）。在数据截止时，奥西替尼的总暴露中位时间为22.5个月，安慰剂为18.7个月。

在WCLC 2020上介绍的发现表明，在完全切除且无病的患者中，伴随或未伴随化疗的奥西替尼治疗都不会影响HRQoL[18]。从基线到第96周，没有观察到奥西替尼和安慰剂在身体和精神成分总评T分数或健康领域T分数（即身体机能、角色-身体、身体疼痛、总体健康、活力、社交功能、角色情感、心理健康）方面有临床上有意义的差异。

在无病期间，两组中超过80%的患者的身体或精神成分总评分未出现任何临床上有意义的恶化。对于那些恶化的患者，奥西替尼和安慰剂的两个总评分中，到达恶化的时间无差异。此外，各治疗组的SF-36健康领域的达到恶化的时间没有差异。总体而言，尽管在ADAURA的实验组中进行了长期治疗，但HRQoL仍保持不变，这进一步证实了奥西替尼在这种情况下作为新治疗策略的重要性。

埃克替尼（icotinib）的中期发现

正在进行的随机化、开放标签、III期EVIDENCE研究正在辅助条件下评估第一代EGFR TKI埃克替尼，该药物已在中国被批准用于*EGFR*突变型NSCLC的一线单药疗法。完全切除的II-IIIA期NSCLC患者被随机分配至每日3次125 mg埃克替尼持续2年（n = 161），或顺铂加长春瑞滨（vinorelbine）或培美曲塞（pemetrexed）（视组织学而定）的化疗持续4个周期（n = 161）。DFS构成主要终点。每组中分别有大约三分之二和三分之一的患者属于IIA和IIIA期肿瘤，只有少数患有IIB疾病。大约90%的人进行了肺叶切除术。

正如在WCLC 2020上报告的中期分析所示，与化疗相比，辅助埃克替尼显著延长DFS，风险降低64%（46.95与22.11个月；HR，0.36；p <0.0001）[19]。OS结果尚未成熟。在分别使用埃克替尼和化疗治疗22.2个月和2.8个月的中位时间后，安全性分析未产生新信号。在埃克替尼组中最常见的3/4级治疗相关不良事件（AE）为皮疹（1.9%）、腹泻（0.6%）和皮肤干燥（0.6%）。在化疗组中，这些AE是中性粒细胞减少（41.0%）、白细胞减少（19.4%）、呕吐（12.9%）和恶心（7.2%）。两组均未发生间质性肺疾病。作者在其总结中强调，辅助埃克替尼可能为已完全切除肿瘤的*EGFR*突变型早期NSCLC患者提供新的治疗选择。

ITACA：化疗定制

由于早期NSCLC中辅助铂类化疗的OS获益不大，因此显然需要更好地定义

© Springer-Verlag

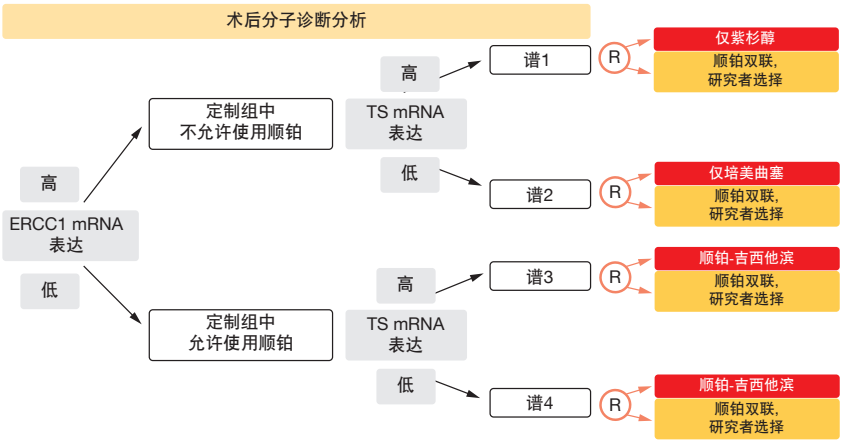


图1： ITACA试验设计：使用ERCC1和TS mRNA表达来分配的四个患者组中的随机化

最有可能从该治疗中获得生存改善的患者，同时排除那些不需要辅助化疗的患者。基于观察到不同基因的mRNA表达与对特定抗癌药的敏感性或耐药性相关[20, 21]，III期辅助ITACA试验旨在评估分子标志物切除修复交叉互补基因1（ERCC1）和胸苷酸合酶（TS）的mRNA表达水平的预测效用[22]。在通过实时PCR对来自完全切除的II-IIIA期NSCLC的样品集中地评估ERCC1和TS水平之后，进行了随机分组。第一次分配涉及高或低的ERCC1 mRNA表达，然后在每个ERCC1组中分配高或低TS mRNA表达（**图1**）。

这产生了以不同基因组谱为特征的四个组，患者被随机分配到组中进行治疗。根据研究者的选择，四个对照组中的所有患者均接受了顺铂双联的标准化疗。在高ERCC1人群中，定制组中不允许使用顺铂。TS mRNA表达与定制高ERCC1组中使用紫杉醇（paclitaxel）还是培美曲塞以及定制低ERCC1组中使用吉西他滨（gemcitabine）还是培美曲塞的决定有关。共有意大利、德国和波兰的31个中心参与了试验。

动力不足的样本中无明显结果

在2008年至2014年之间，有773名患者被随机分组。出于统计目的，将所有药物基因组学驱动的组集合在一起为定制组（n = 344），将所有对照组集合为标准组（n = 346）。OS被定义为主要终点。在两组中，患者接受中位数四个周期的治疗。

基于ERCC1和TS的原发肿瘤组织mRNA表达进行辅助化疗定制未导致显著的OS改善。在ITT人群中观察到了有利于定制方法的趋势（96.4与83.5个月；HR，0.76）。在进行最终分析时，该研究的动力不足。仅出现了46%的预期事件。尽管统计量很低，但不同基因组谱之间的OS没有差异。同样，两组的无复发生存期也无显著差异（64.4与41.5个月；HR，0.94）。

同时，治疗定制显著改善治疗的毒性，但不影响疗效。这种差异主要与血液学AE有关。对于定制组与对照组之间的比较，≥1个3-4级事件的优势比为0.57（p <0.001）。考虑到分析的统计量不足，作者得出结论认为，在完全切除的NSCLC中，需要更全面的高通量诊断技术来定制伴随或不伴随免疫治疗的辅助化疗。

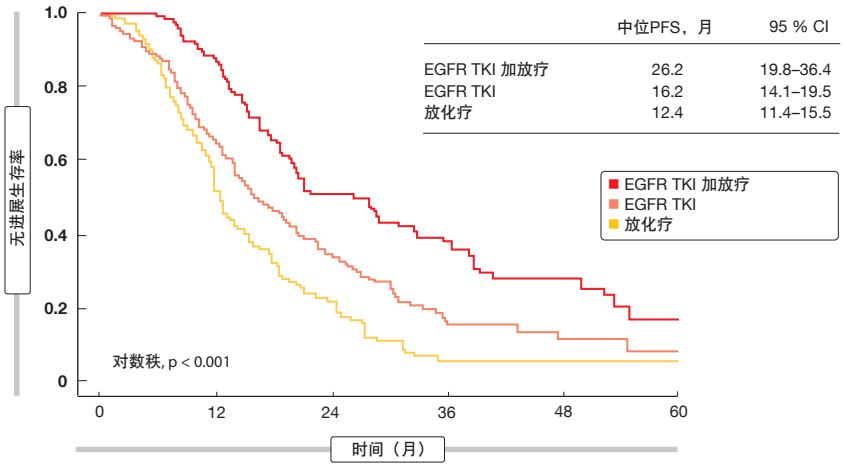


图2： 在IPTW分析后，放化疗、EGFR TKI疗法和EGFR TKI加放疗的无进展生存率

EGFR TKI 疗法用于III期*EGFR*突变型疾病

在无法切除的局部晚期NSCLC且携带*EGFR*突变的条件下，EGFR TKI早期使用的疗效尚不清楚。一项回顾性分析调查了在12家中国学术癌症机构中接受治疗的440名不可切除的IIIA/IIIB期NSCLC患者的一线治疗模式[23]。第1组接受同时或贯序放化疗；第2组接受放疗加EGFR TKI，有或无化疗；而第3组仅接受前期TKI治疗，直至肿瘤进展。为了进行分析，研究人员使用了基于多项倾向评分模型的逆处理概率加权法（IPTW），以减少潜在混杂因素的影响，同时使有效样本量最大化。

根据IPTW分析，在总体生存率

© Springer-Verlag

（OS）和无进展生存期（PFS）方面，证明无论是否进行化疗，TKI治疗加放疗均优于标准放化疗方法和仅采用TKI的方法。TKI加放疗的中位OS为67.4个月，而放化疗的中位OS为51.0个月（HR，0.61；p = 0.039），TKI单药治疗的中位OS为49.3个月。PFS分别为26.2个月、12.4个月（HR，0.40；p <0.001）和16.2个月（**图2**）。可以通过有效控制区域性和远处疾病来解释OS获益。与其他组相比，接受TKI加放疗的患者发生局部区域失败的风险最低，与放化疗相比风险降低52%（HR，0.48；p = 0.002）。对于远处进展，接受TKI加放疗和TKI单药治疗的患者比放化疗组的患者表现更好（HR分别为0.62和0.56；p分别为0.013和<0.001）。

作者在结论中指出，多种治疗模式的结合将为更多无法切除的局部晚期NSCLC患者带来健康益处。随机化对照试验已经获批，旨在在有或没有放化疗的情况下探索辐照加EGFR TKI治疗。

LCMC3：新辅助阿特珠单抗（atezolizumab）

LCMC3试验研究了阿特珠单抗的新辅助用途，该试验纳入了未经治疗的可切除NSCLC（即，未选定的IB-IIIA期和选定的IIIB期）患者。在手术之前，先进行了两个周期的阿特珠单抗治疗。此后，根据研究者的选择，该方案允许选择12个月的辅助阿特珠单抗或适合于疾病阶段的疗法。Lee等人在WCLC 2020上介绍了该试验的主要分析结果[24]。在构成安全性人群的181名患者中，有159名接受了手术。共有144人组成了主要功效人群。

达到主要病理学缓解（MPR；定义为≤10%的存活肿瘤细胞）的主要终点，在主要功效人群中该比率达到21%。这些患者中有7%达到了病理完全缓解。阿特珠单抗疗法后43%患者降级，19%患者升级。88%的病例在完成阿特珠单抗疗法后±10天的狭窄方案定义窗口内进行切除。从第2周期结束到手术的中位时间为22天。大多数患者接受了肺叶切除术（79%）。R0切除率高达92%。

表2
在LCMC3研究中观察到新辅助阿特珠单抗的免疫相关不良事件（irAE）

具有≥1个AE的患者, n (%)	术前irAE (n = 181)	术后irAE (n = 159)
1级	22 (12)	18 (11)
2级	16 (9)	12 (8)
3级	3 (2)	11 (7)
4级	0	1 (1)
5级	0	1 (1)

围手术期的发病率和死亡率较低。术中事件发生率为4%，所有并发症均得到成功治疗。一名患者在手术后30天内因猝死而死亡，另一名患者在手术后30-90天的时间窗口内因肺炎而死亡。中位住院时间为7.5天。术前和术后的免疫相关AE大多为1级和2级（**表2**）。

探索性终点包括主要疗效人群的疗效结果。I/II期和III期疾病患者在1.5年时的DFS率分别为79%和77%，OS率分别为91%和87%。根据对LCMC3的临床和生物标志物数据的分析，达到MPR的患者表现出OS和DFS改善的趋势[25]。同样，更好的病理学缓解与*STK11*野生型、更高的肿瘤突变负荷以及基线肿瘤微环境中更多的活化免疫细胞和CD68阳性细胞有关。

总体而言，LCMC3为评估阿特珠单抗加铂类化疗的进行中的安慰剂对照的III期IMpower030研究提供了额外的证据。

KEYNOTE-799的更新结果

对于III期不可切除的NSCLC患者，标准治疗包括同步放化疗（cCRT）和对于≥2个cCRT周期后仍未进展的患者给予度伐鲁单抗（durvalumab）作为巩固治疗[26]。但是，多达三分之一的患者可能不符合使用度伐鲁单抗进行巩固治疗的资格[27, 28]。因此，非随机化II期KEYNOTE-799研究调查了派姆单抗（pembrolizumab）加cCRT治疗IIIA-C期、不可切除、先前未治疗的NSCLC患者。由鳞状和非鳞状NSCLC患者组成的队列A接受派姆单抗加紫杉醇/仅卡铂（1个周期），并联合胸腔放疗（2-3个周期），随后接受派姆单抗单药治疗（4-17个周期）。队列B仅限于非鳞状NSCLC患者。其中单独给予派姆单抗加培美曲塞/顺铂（1个周期），并联合放疗（2-3个周期）。在第4-17个周期中，患者接受派姆单抗单药治疗。在初步分析时，队列A的ORR为67.0%，队列B的ORR为56.6%[29]。Reck等人报告了该研究在6个月的额外随访后的结果[30]。

派姆单抗加cCRT继续显示出有希望的抗肿瘤活性。在队列A（n = 112）中，ORR为69.6%，在队列B（n = 61）中，ORR为70.5%。在由PD-L1肿瘤比例评分（<1%与≥1%）和组织学（非鳞状与鳞状；**表3**）确定的亚组中，观察到了相似的百分比。两个队列都尚未达到中位缓解时间。队列A和队列B分别有82.2%和72.1%的患者的缓解持续≥12个月。同样，两组均未达到中位PFS，12个月PFS率分别为67.7%和65.2%。十二个月的OS率为81.2%和88.0%。中位OS还不成熟。

接受派姆单抗加cCRT的患者中AE的发生率与cCRT用于III期NSCLC以及

© Springer-Verlag

表3
KEYNOTE-799中根据PD-L1状态和组织学的客观缓解率

	队列 A (n = 112)		队列 B (n = 61)	
总ORR, n (%)	78 (69.6)		43 (70.5)	
PD-L1状态	*TPS < 1 % (n = 21)*	*TPS ≥ 1 % (n = 66)*	*TPS < 1 % (n = 17)*	*TPS ≥ 1 % (n = 26)*
ORR, n (%)	14 (66.7)	49 (74.2)	11 (64.7)	18 (60.2)
组织学	*非鳞状 (n = 39)*	*鳞状 (n = 73)*	*非鳞状 (n = 61)*	*鳞状 (n = 0)*
ORR, n (%)	27 (69.2)	51 (69.9)	43 (70.5)	无法评估

派姆单抗单药治疗的已确立的毒性相一致[31, 32]。≥3级肺炎的发生率分别为8.0%和7.9%，因此在免疫疗法联合cCRT的预期范围内[33]。 ■

参考文献

1 Datta D, Lahiri B, Preoperative evaluation of patients undergoing lung resection surgery. Chest 2003; 123(6): 2096-2103
2 Le Chevalier T, Adjuvant chemotherapy for resectable non-small-cell lung cancer: where is it going? Ann Oncol 2010; 21 Suppl 7: vii196-198
3 Cagle PT et al., Lung cancer biomarkers: present status and future developments. Arch Pathol Lab Med 2013; 137(9): 1191-1198
4 Chansky K et al., The IASLC Lung Cancer Staging Project: external validation of the revision of the TNM stage groupings in the eighth edition of the TNM classification of lung cancer. J Thorac Oncol 2017; 12(7): 1109-1121
5 Kris MG et al., Adjuvant systemic therapy and adjuvant radiation therapy for stage I to IIIA completely resected non-small-cell lung cancers: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Clinical Practice guideline update. J Clin Oncol 2017; 35(25): 2960–2974
6 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 (suppl4): iv1-iv21
7 Pignon JP et al., Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. J Clin Oncol 2008; 26(21): 3552–3559
8 Herbst RS et al., Osimertinib as adjuvant therapy in patients with stage IB–IIIA EGFR mutation positive NSCLC after complete tumor resection: ADAURA. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr LBA5)
9 Wu YL et al., Osimertinib in resected *EGFR*-mutated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2020; 383(18): 1711-1723
10 Wu YL et al., Postoperative chemotherapy use and outcomes from ADAURA: osimertinib as adjuvant therapy for resected EGFR mutated NSCLC. WCLCL 2020, OA06.04
11 Chouaid C et al., Adjuvant treatment patterns and outcomes in patients with stage IB-IIIA non-small cell lung cancer in France, Germany, and the United Kingdom based on the LuCaBIS burden of illness study. Lung Cancer 2018; 124: 310-316
12 Buck PO et al., Treatment patterns and health resource utilization among patients diagnosed with early stage resected non-small cell lung cancer at US community oncology practices. Clin Lung Cancer 2015; 16(6): 486-495
13 Zhong WZ et al., Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-IIIA (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol 2018; 19(1): 139-148
14 Goss GD et al., Gefitinib versus placebo in completely resected non-small-cell lung cancer: results of the NCIC CTG BR19 study. J Clin Oncol 2013; 31(27): 3320-3326
15 Kelly K et al., Adjuvant erlotinib versus placebo in patients with stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (RADIANT): a randomized, double-blind, phase III trial. J Clin Oncol 2015; 33(34): 4007-4014
16 Clinicaltrials.gov NCT02193282
17 Clinicaltrials.gov NCT02511106
18 Majem M et al., Patient-reported outcomes from ADAURA: osimertinib as adjuvant therapy in patients with resected EGFR mutated (EGFRm) NSCLC. WCLC 2020, OA06.03
19 Zhou C et al., Icotinib versus chemotherapy as adjuvant treatment for stage II-IIIA EGFR-mutant NSCLC (EVIDENCE): a randomized, open-label, phase 3 study. WCLC 2020, FP14.11
20 Ceppi P et al., Thymidylate synthase expression in gastroenteropancreatic and pulmonary neuroendocrine tumors. Clin Cancer Res 2008; 14(4): 1059-1064
21 Joshi MB et al., High gene expression of TS1, GSTP1, and ERCC1 are risk factors for survival in patients treated with trimodality therapy for esophageal cancer. Clin Cancer Res 2005; 11(6): 2215-2221
22 Novello S et al., International tailored chemotherapy adjuvant (ITACA) phase III study of pharmacogenomic-driven versus standard adjuvant chemotherapy in completely resected stage II-IIIA non-small cell lung cancer. WCLC 2020, PS01.04
23 Bi N et al., Results of inverse-probability of treatment weighting (IPTW) using propensity score from REFRACT: a multi-center study investigating the treatment patterns in EGFR-mutant unresectable LA-NSCLC. WCLC 2020, OA02.06
24 Lee JM et al., Surgical and clinical outcomes with neoadjuvant atezolizumab in resectable stage IB-IIIB NSCLC: LCMC3 trial primary analysis. WCLC 2020, PS01.05
25 Carbone D et al., Clinical/biomarker data for neoadjuvant atezolizumab in resectable stage IB-IIIB NSCLC: primary analysis in the LCMC3 study. WCLC 2020, OA06.06
26 National Comprehensive Cancer Network. Non-Small Cell Lung Cancer (Version 1.2021). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. 2.
27 Agulnik J et al., Understanding clinical practice and survival outcomes in patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer in a single centre in Quebec. Curr Oncol 2020; 27(5): e459-e466
28 Horinouchi H et al., Real-world outcomes of chemoradiotherapy for unresectable Stage III non-small cell lung cancer: The SOLUTION study. Cancer Med 2020; 9(18): 6597-6608
29 Jabbour SK et al., Phase II study of pembrolizumab (pembro) plus platinum doublet chemotherapy and radiotherapy as first-line therapy for unresectable, locally advanced stage III NSCLC: KEYNOTE-799. J Clin Oncol 2020; 38(15 suppl): 9008
30 Reck M et al., Pembrolizumab plus platinum chemotherapy and radiotherapy in unresectable, locally advanced, stage III NSCLC: KEYNOTE-799. WCLC 2020, OA02.03
31 Yoon SM et al., Therapeutic management options for stage III non-small cell lung cancer. World J Clin Oncol 2017; 8(1): 1-20
32 Mok TS et al., Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. Lancet 2019; 393(10183): 1819-1830
33 Peters S et al., Safety evaluation of nivolumab added concurrently to radiotherapy in a standard first line chemo-radiotherapy regimen in stage III non-small cell lung cancer-the ETOP NICOLAS trial. Lung Cancer 2019;133: 83-87

© Springer-Verlag

KRAS、HER2和ALK：靶向选择和测序问题

采用sotorasib的深度缓解：CodeBreak 100

KRAS p.G12C突变是出现在大约13%的肺腺癌中的关键致癌驱动因素[1]，并且与患者预后不良相关。同类首个高度选择性且不可逆的KRAS^{G12C}抑制剂sotorasib已在CodeBreaK 100研究的第一阶段中对59名经过大量先前治疗的NSCLC患者显示了持久的临床益处[2]。Li等人在2020年WCLC大会上介绍了来自注册性、开放标签、单组、II期CodeBreaK 100试验的NSCLC队列的结果[3]。在此部分研究中，来自11个国家的126名患有*KRAS* p.G12C突变型局部晚期或转移性NSCLC且在先前的标准疗法后疾病进展的患者每日口服sotorasib 960 mg进行治疗，直至疾病进展。几乎所有患者要么目前吸烟，要么曾经吸烟。有一条先前全身抗癌疗法线者占42.9%，34.9%的患者接受了2条治疗线，22.2%的患者接受了3条治疗线。值得注意的是，有81%的患者在铂类化疗和PD-(L)1抑制剂治疗后进展。客观缓解率（ORR）构成主要终点。

在中位随访12.2个月后，确认的ORR为37.1%，分别有2.4%和34.7%的患者完全或部分缓解。疾病控制率为80.6%。81%的患者出现了不同程度的肿瘤缩小；在缓解者中，最佳肿瘤缩小的中位百分比为60%。此外，该试验证明了对sotorasib的早期且持久反应。达到客观缓解的中位时间和缓解的中位持续时间分别为1.4和10.0个月。数据截止时，有43%的缓解者仍在接受治疗且无进展。中位无进展生存期估计为6.8个月。

与治疗相关的不良事件通常较轻且易于控制，3级和4级事件的发生率较低（分别为19.8%和0.8%）。分别有7.1%和22.2%的患者需要治疗中断和剂量调整。最常报告的AE包括腹泻、恶心以及ALT和AST水平升高。根据CodeBreaK 100中包含的探索性生物标志物分析，对sotorasib的反应出现在PD-L1表达低或阴性的患者中（**图1**）且与*STK11/KEAP1*突变状态无关。比较sotorasib与二线多西他赛（docetaxel）的确认性III期CodeBreaK 200试验正在招募中（NCT04303780）。

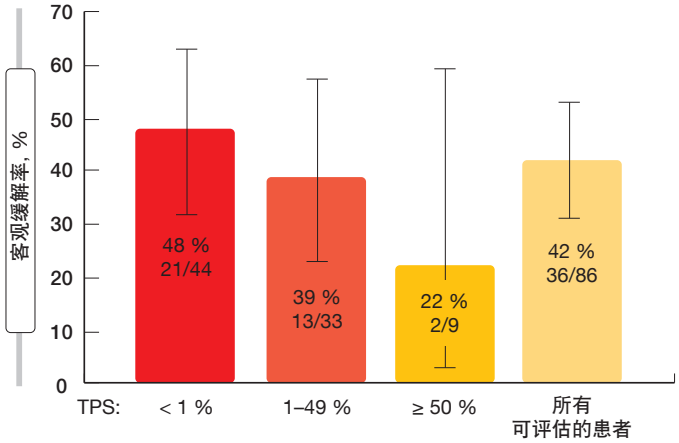


图1： 根据PD-L1表达水平的对sotorasib疗法的反应

DESTINY-Lung01

在多种类型的肿瘤中，体细胞*HER2*突变的频率相对较低[4]。临床前模型表明，这些突变的一部分导致组成型激酶信号传导、致癌转化和增强的肿瘤生长[5]。开放标签、多中心、II期DESTINY-Lung01研究旨在在经标准治疗后复发或标准治疗难治的、患有*HER2*阳性、不可切除/转移性非鳞状NSCLC患者中评估新型抗体-药物缀合物曲妥珠单抗德鲁替康（trastuzumab deruxtecan，T-DXd）。DESTINY-Lung01由纳入患有*HER2*过表达肿瘤的患者（n = 49）的队列1和纳入患有HER2突变疾病的患者的队列2（n = 42）组成。两个队列中的患者每3周接受T-DXd 6.4 mg/kg。在WCLC 2020上，Nakagawa等人介绍了队列1的中期结果[6]。

在该接受过中位三条治疗线的经大量先前治疗的HER2过表达NSCLC患者组中，T-DXd显示出抗肿瘤活性的证据。总体ORR为24.5%，HER表达无任何明显差异。对于IHC 3+和IHC 2+患者，ORR分别为20.0%和25.6%（**表**）。1名患者得到CR（2.0%），疾病控制率达到69.4%。缓解持续中位6.0个月。中位PFS和OS分别为5.4个月和11.3个月。

作为相关问题的间质性肺疾病

安全特性总体上与先前试验的观察结果一致[7-11]。因药物相关的治疗后出现的不良事件（TEAE）导致剂量降低的情况占32.7%，而由于研究药物引起剂量中断的情况占12.2%。中性粒细胞计数减少是最常见的≥3级TEAE（20.4%），是剂量减少和中断的主要原因（各10.2%）。发生了8例（16.3%）的间质性肺病（ILD），其中观察到1、2和5级的病例分别占4.1%、6.1%和6.1%。在ILD情况下报告的三例死亡中，一名患者的死亡原因是肺炎。总体而言，至药物相关ILD发作的

© Springer-Verlag

表1
曲妥珠单抗德鲁替康对于HER2过表达肺肿瘤：总体缓解和缓解持续时间以及HER2表达状态

由独立中心评审评估的缓解	IHC 3+ (n = 10)	IHC 2+ (n = 39)	合计 (n = 49)
确认的 ORR, n (%)	2 (20.0)	10 (25.6)	12 (24.5)
完全缓解, n (%)	0	1 (2.6)	1 (2.0)
部分缓解, n (%)	2 (20.0)	9 (23.1)	11 (22.4)
疾病稳定, n (%)	6 (60.0)	16 (41.0)	22 (44.9)
疾病进展, n (%)	1 (10.0)	10 (25.6)	11 (22.4)
无法评估, n (%)	1 (10.0)	3 (7.7)	4 (8.2)
疾病控制率, n (%)	8 (80)	26 (66.7)	34 (69.4)
中位缓解持续时间，月	6.0	5.8	6.0

中位时间为64.5天。所有病例均退出治疗，2级和5级ILD患者使用了类固醇。作者在其结论中指出，DESTINY-Lung01中注意到的令人鼓舞的疗效结果支持在*HER2*过表达NSCLC患者中正在进行的T-DXd探索。将在研究中继续密切监视和积极管理ILD，随着更多后续数据的获得，将进行进一步的调查。

Smit等人报告了DESTINY-Lung01试验的队列2的发现，该队列2纳入了42名*HER2*突变的晚期NSCLC患者[12]。在该组中，ORR为61.9%，疾病控制率为90.5%。证明缓解是持久的，分析时尚未达到缓解的中位持续时间。中位PFS为14.0个月。对于队列1，安全特性大体与以前的报告相符。没有发生高级ILD事件。作者认为，这些数据证明，对于需求远未满足的*HER2*突变型NSCLC患者，T-DXd具有成为新治疗选择的潜力。*HER2*突变队列扩大招募了50名患者，以便更好地在该组中表征T-DXd以及进一步支持正在进行的临床试验计划。

来那替尼（neratinib）单独和联合使用

口服的不可逆TKI来那替尼可靶向EGFR、HER2和HER4[13]。研究表明，它在多种*HER2*突变和肿瘤类型中均表现出临床活性，其敏感性既依赖于组织学，又依赖于突变背景[14]。两项国际化II期试验评估了来那替尼在*HER2*突变型肺癌患者中的活性。PUMANER-4201在未经治疗或经治疗的IIIB/IV期*HER2*突变型NSCLC患者中，随机比较了来那替尼240 mg/d（n = 17）和来那替尼240 mg/d联合mTOR抑制剂替西罗莫司（temsirolimus）8 mg/周（n = 43）。开放标签的篮式SUMMIT试验（PUMA-NER-5201）包含*HER2*突变肺癌患者的贯序开放标签队列，这些患者尚无治疗方法；他们接受了单独的来那替尼（n = 26）或来那替尼加曲妥珠单抗（trastuzumab）8 mg/kg，然后每周三次6 mg/kg（n = 52）。在两项研究中，外显子20的小框内插入都是最常见的*HER2*突变类型（在PUMA-NER-4201和SUMMIT中分别为95%和67%）。Li等人介绍了在试验中获得的结果[15]。

分析表明，单药来那替尼在*HER2*突变型NSCLC中的活性有限。对于4201和SUMMIT中纳入的单药治疗队列，ORR分别为0%和4%。替西罗莫司和曲妥珠单抗的组合产生数值较高的ORR，分别为14%和8%。其中证明，在经先前治疗的患者亚组中的缓解是持久的，分别持续长达22.6个月和18.3个月。来那替尼加替西罗莫司的中位OS最长，为15.1个月。

腹泻是最常见的AE，在所有队列的> 80%的患者中发生不同等级的腹泻事件。据报告，≥3级腹泻的比例高达40%。但是，很少有降低剂量和永久性停药的情况。其他AE包括恶心、呕吐、便秘和疲劳。作者指出，正在考虑将来那替尼与其他HER2定向疗法的其他新组合用于*HER2*突变型NSCLC。

ARIA

在*ALK*阳性NSCLC患者中，对ALK TKI疗法的耐药机制的检测可能有助于选择后续治疗。ARIA研究基于通过液体活检获得的循环肿瘤DNA（ctDNA）中*ALK*抗性突变的存在，研究了新一代ALK TKI的活性[16]。该分析纳入了欧洲9个地区的58名患者，他们患有*ALK*阳性晚期NSCLC且接受过第一代和/或第二代ALK TKI先前治疗。在将要开始布加替尼（brigatinib）或劳拉替尼（lorlatinib）疗法之前采集液体活检物。根据三种ctDNA分子组评估这两种药物的活性：

- *ALK*突变者（仅1个突变：单个；≥2个突变：复杂）
- 非*ALK*突变者
- 无可检测突变者。

在58名可评估患者中，分别有16名和42名接受了布加替尼和劳拉替尼。在这些亚组中，先前用克唑替尼（crizotinib）治疗者占94%和74%；先前用第二代ALK TKI治疗者的百分比分别为69%和98%。大多数患者显示两个以上

© Springer-Verlag

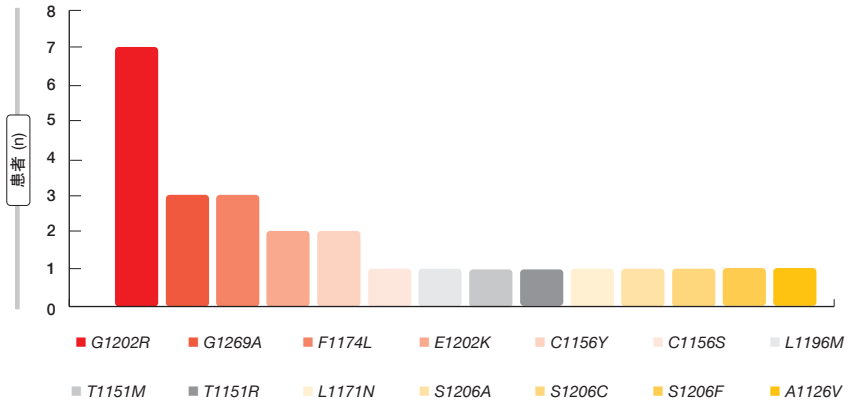


图2： 通过液体活检评估的*ALK*突变的亚型

的转移部位，颅内病变出现分别在88%和71%的患者中。

总体而言，在16（28%）名患者中检测到*ALK*突变；其中9名是单个突变，7名是复杂突变。在17%的患者中发现了其他突变，55%的患者未发现突变。*ALK*突变多种多样，最常见为G1202R，其次是G1269A和F1174L（**图2**）。每个样品中发现了1-6个突变。16名*ALK*突变患者中有5名曾接受艾乐替尼（alectinib），另有5名采用色瑞替尼（ceritinib）治疗，6名采用布加替尼治疗。

根据*ALK*抗性突变得到的结果

不管属于哪种ctDNA分子组，随后用劳拉替尼进行的治疗均显示出活性。在*ALK*突变（n = 13；6.5个月）、其他突变（n = 7；7.6个月）和无突变（n = 22；7.3个月）的患者中，中位PFS相当。ORR分别为46%、71%和23%，而CNS中的ORR分别为56%、60%和67%。三组的中位OS分别为62.6个月、45.0个月和未达到。

相比之下，在*ALK*突变组中观察到的布加替尼的结果较差，但有关该队列的结论是受限的，因为该队列仅包含3个个体，患者人数总体较少。中位PFS为3.5个月，而其他突变组为6.2个月（n = 3），无突变组为8.1个月（n = 10）。ORR分别为0%、67%和22%，CNS缓解率分别为0%、100%和50%。中位OS分别为38.4个月、62.6个月和未达到。汇总这些结果，作者强调说，需要对第二代TKI疗法的最近前期使用进行类似的研究方可确认ctDNA是否可能是指导序贯治疗的生物标志物。 ■

参考文献

1 Biernacka A et al., The potential utility of re-mining results of somatic mutation testing: KRAS status in lung adenocarcinoma. Cancer Genet 2016; 209(5): 195-198

2 Hong DS et al., KRAS^{G12C} inhibition with sotorasib in advanced solid tumors. N Engl J Med 2020; 383: 1207-1217

3 Li BT et al., CodeBreaK 100: registrational phase 2 trial of sotorasib in *KRAS* p.G12C mutated non-small cell lung cancer. WCLC 2020, PS01.07

4 Cousin S et al., Targeting ERBB2 mutations in solid tumors: biological and clinical implications. J Hematol Oncol 2018; 11(1): 86

5 Bose R et al., Activating HER2 mutations in HER2 gene amplification negative breast cancer. Cancer Discov 2013; 3(2): 224-237

6 Nakagawa K et al., Trastuzumab deruxtecan in HER2-overexpressing metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): interim results of DESTINY-Lung01. WCLC 2020, OA04.05

7 Tsurutani J et al., Targeting HER2 with trastuzumab deruxtecan: a dose-expansion, phase I study in multiple advanced solid tumors. Cancer Discov 2020; 10(5): 688-701

8 Tamura K et al., Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive breast cancer previously treated with trastuzumab emtansine: a dose-expansion, phase 1 study. Lancet Oncol 2019; 20(6): 816-826

9 Modi S et al., Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2020; 382(7): 610-621

10 Modi S et al., Antitumor activity and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-low-expressing advanced breast cancer: results from a phase Ib study. J Clin Oncol 2020; 38(17): 1887-1896

11 Shitara K et al., Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive gastric cancer: a dose-expansion, phase 1 study. Lancet Oncol 2019; 20(6): 827-836

12 Smit EF et al., Trastuzumab deruxtecan in HER2-mutated metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): interim results of DESTINY-Lung01. WCLC 2020, MA11.03

13 Wissner A & Mansour TS, The development of HKI-272 and related compounds for the treatment of cancer. Arch Pharm Chem Life Sci 2008; 341(8): 465-477

14 Hyman DM et al., HER kinase inhibition in patients with HER2- and HER3-mutant cancers. Nature 2018; 554(7691):189-194

15 Li BT et al., Neratinib-based combination therapy in *HER2*-mutant lung adenocarcinomas: findings from two international phase 2 studies. WCLC 2020, FP14.15

16 Mezquita L et al., The ARIA study: Activity of next-generation ALK TKIs based on ALK Resistance mutations detected by liquid biopsy in ALK positive NSCLC patients. WCLC 2020, P84.01

 © Springer-Verlag

*EGFR*突变条件下的特定治疗方法

外显子20插入：mobocertinib的I/II期数据

在约5%至12%的*EGFR*突变型NSCLC肿瘤中，即在所有NSCLC病例的2%中，可发现*EGFR*外显子20插入突变[1, 2]。它们代表了位列L858R和外显子19缺失之后的第三常见的*EGFR*突变[1, 3]。然而，EGFR TKI无法用于治疗带有外显子20插入的肺癌，由于在TKI结合位点存在空间位阻，患者对这些药物不敏感[4]。迄今为止，尚无批准用于这些患者的特异性靶向疗法。第一代和第二代EGFR TKI或化疗可提供约10%至15%的客观缓解率，中位PFS为3至5个月[5-10]。

Mobocertinib（TAK-788）是靶向*EGFR*外显子20框内插入突变的同类首个强效口服TKI。根据I/II期研究的初步结果，mobocertinib在美国和中国被授予突破疗法称号，用于治疗带有外显子20插入且化疗失败的NSCLC患者[11]。在WCLC 2020上，Zhou等人报告了采用mobocertinib在带有*EGFR*外显子20插入突变的转移性NSCLC患者中获得的发现，这些患者来自I/II期研究中纳入的经铂治疗组（PPP队列）和延伸队列（EXCLAIM）[12]。PPP和EXCLAIM队列分别包括114名和96名患者。

长效改善

在两组中，mobocertinib的治疗均显示出有意义的益处。在PPP队列中，根据独立评审委员会（IRC）的ORR为26%，中位缓解持续时间为17.5个月（**表**）。中位PFS为7.3个月。对于EXCLAIM队列，ORR和中位PFS分别为23%和7.3个月，而尚未达到中位缓解持续时间。

表
PPP和EXCLAIM队列中用mobicertinib得到的临床结果

参数	PPP 队列 (n = 114)	EXCLAIM 队列 (n = 96)
根据IRC的确认ORR, n (%)	30 (26)	22 (23)
根据研究者的确认ORR, n (%)	40 (35)	31 (32)
根据IRC的中位缓解持续时间，月	17.5	无法评估
根据研究者的中位缓解持续时间，月	13.9	无法评估
根据IRC的疾病控制率, n (%)	89 (78)	73 (76)
根据研究者的疾病控制率, n (%)	89 (78)	72 (75)
根据IRC的中位PFS，月	7.3	7.3
根据研究者的中位PFS，月	7.3	7.1

尽管两组的IRC评估和研究者评估之间存在数值差异，但相似的疾病控制率和PFS表明，通过两种评估得到的临床获益程度相同。

在PPP和EXCLAIM队列中，分别在78%和84%的患者中观察到缓解持续时间> 6个月。在数据截止时，整个人群中超过50%的缓解仍在持续。与基线相比，目标病变直径总和的减少分别为82%和80%。在所有预先指定的亚组中（即，亚洲人与非亚洲人、曾用免疫疗法或EGFR TKI治疗、基线时存在脑转移），mobocertinib的确认缓解相似。

安全性与EGFR TKI的已知特征相一致。腹泻和皮疹是最常见的治疗相关AE。在PPP和EXCLAIM队列中观察到3/4级腹泻的比率分别为21%和16%。恶心和腹泻是导致治疗中断的最常见AE。总体而言，两个队列中由于AE引起的治疗中止率分别为17%和10%。需要减少剂量者分别占25%和21%。在EXCLAIM队列中，一名先前用铂治疗的患者因心力衰竭发生了1例与治疗相关的死亡。

该分析包括对症状评分的评估。在EXCLAIM队列中，mobocertinib从第2周期开始带来了核心肺癌症状的临床上有意义的改善（即EORTC QLQ-LC13症状评分降低≥10分），并且该改善在整个治疗期间一直保持。呼吸困难（占患者的54.4%）、咳嗽（占44.4%）和胸痛（占37.8%）明显改变。

阿米万单抗（amivantamab）的稳健疗效

在美国和中国已获得针对外显子20插入阳性NSCLC的突破性疗法称号的另一种药物是双特异性抗体阿米万单抗，其靶向激活和耐药性*EGFR*突变以及*MET*突变和扩增[13, 14]。CHRYSALIS试验确定了对于体重<80 kg和≥80 kg的患者，阿米万单抗的推荐II期剂量分别为1,050 mg和1,400 mg。在研究的剂量扩展部分中，该方案的安全性和功效在患有转移/不可切除NSCLC、带有*EGFR*外显子20插入突变且在铂类化疗后进展的患者中进行了测试。Sabari等人介绍了在临床截止时至少接受过三项疾病评估的功效人群（n = 81）和以推荐II期剂量治疗的安全性人群（n = 114）中的发现[15]。在功效人群中，先前治疗线的中位数为2。25%的患者先前用EGFR-TKI治疗，46%的患

© Springer-Verlag

者接受了免疫疗法。

根据盲IRC，阿米万单抗表现出稳健的疗效，ORR为40%。临床受益率（即≥2次评估的完全或部分缓解或疾病稳定）为74%。中位缓解持续时间为11.1个月。在数据截止时，47%的患者仍在接受治疗。中位PFS和OS分别为8.3和22.8个月。在所有亚组中以及在EGFR外显子20的不同插入区域（即，螺旋区域、近环、远环）上观察到该治疗的抗肿瘤活性。总体而言，对于外显子20插入突变型NSCLC患者，阿米万单抗的疗效优于目前可用的治疗选择[16]。

而且，该双特异性抗体显示出可耐受的安全特性，与在EGFR和MET途径抑制的条件下观察到的已知特征相一致。皮疹和输注相关反应是最常见的TEAE。但是只有2%的患者因为皮疹而中止治疗，并且几乎所有的输注相关反应都见于首次给药时，并且几乎不会影响继续治疗的能力。≥3级的治疗相关AE的发生率为16%，4%导致停药。基于这些结果，目前正在评估阿米万单抗与其他药物类别的联合使用。

PCR测试的失败率为50%

随着用于治疗外显子20插入阳性NSCLC患者的新药物的开发，分子异质性的外显子20插入突变的可靠鉴定变得越来越重要。最常用的测试方法是聚合酶链反应（PCR）和新一代测序（NGS）。但是，正如Bauml等人所示，许多病例往往未在PCR检测中被发现[17]。研究人员评估了PCR和NGS测试在美国NSCLC患者中全面鉴定*EGFR*外显子20插入变体的能力。为此，分析了两个真实世界的数据库，即AACR项目基因组学证据瘤形成信息交换数据库和FoundationInsights数据库。

来自两个数据库的结果均表明，PCR遗漏了约一半被NGS鉴定为外显子20插入的患者。根据NGS（40-102），存在各种各样独特的外显子20变体，这表明在学术或市售NGS平台能够通过捕获全部变体范围来提高其检测率。

HER3定向的ADC帕特鲁单抗德鲁替康（patritumab deruxtecan）

包括>80%的*EGFR*突变型NSCLC在内的大多数肺癌都表达HER3，这代表了一个有希望的治疗靶点。HER3的过表达与较差的临床结果有关[18-20]。迄今为止，尚未有任何针对HER3的疗法获批。已经设计了新型研究性HER3定向抗体药物缀合物帕特鲁单抗德鲁替康，其包含与拓扑异构酶I抑制剂有效载荷共价连接的抗HER3 IgG1单克隆抗体。目前正在患有*EGFR*突变型转移性/不可切除性NSCLC的患者中进行的一项全球性、多中心、开放标签的I期研究中对其进行评估。

该试验的剂量递增部分纳入了在奥西替尼治疗后进展的患者或在厄洛替尼（erlotinib）、吉非替尼（gefitinib）或阿法替尼（afatinib）治疗后进展的T790M阴性患者。此处推荐的扩展剂量确定为静脉内5.6 mg/kg，每3周一次。该研究的剂量扩展部分中的患者分为3个队列；Yu等人在WCLC 2020上介绍的分析中包括队列1患者的数据[21]。该组先前接受过≥1个EGFR TKI和≥1个铂类化疗方案的治疗。

截至2020年4月30日，来自该研究的两个部分的57名患者接受了5.6 mg/kg的帕特鲁单抗德鲁替康治疗，其中的56名可评估缓解。针对晚期或转移性疾病的先前疗法的中位数为4。47%的患者有CNS转移史。

早期获益与耐药性畸变无关

在中位随访5个月后，5.6 mg/kg帕特鲁单抗德鲁替康在患有*EGFR*突变型NSCLC且具有多种TKI耐药机制的经过大量先前治疗的人群中显示出具有临床意义的抗肿瘤活性。这些机制包括*EGFR* C797S突变、*MET*扩增、*HER2*突变、*BRAF*融合和*PIK3CA*突变。总体而言，25%的患者产生缓解且70%获得疾病控制，不过有3例局部缓解尚未确认，且6名患者在分析时仅接受了一次肿瘤评估。一名患者（2%）获得了完全缓解。肿瘤大小的减少在3个月内发生（**图1**）。中位缓解持续时间为6.9个月。

帕特鲁单抗德鲁替康显示出可控的安全性，其中血小板减少和中性粒细胞减少是最常见的≥3级TEAE。9%的TEAE导致治疗中断。IRC判定三个间质性肺疾病事件（5.3%）与治疗有

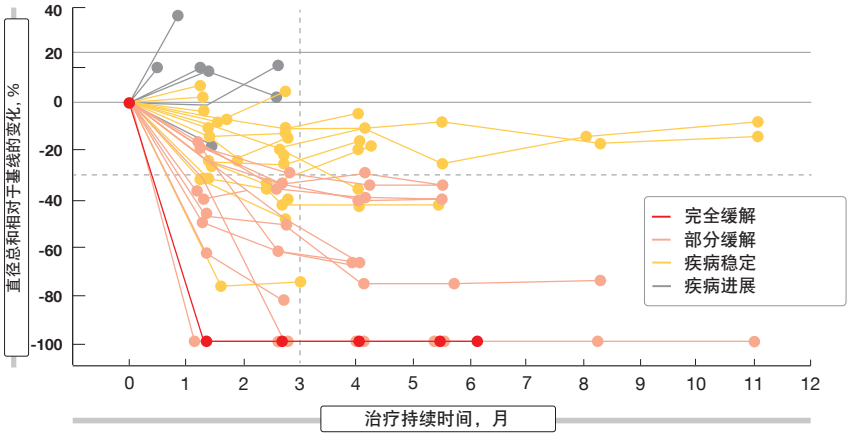


图1： 帕特鲁单抗德鲁替康：肿瘤大小随时间的变化（n = 49）

© Springer-Verlag

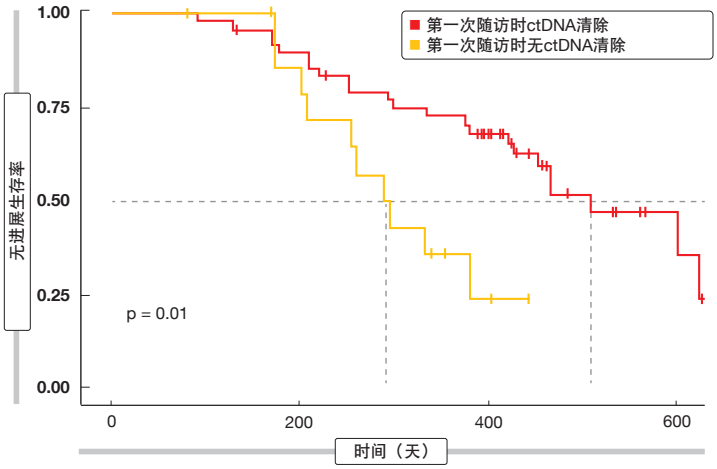


图2： 在美法替尼治疗的第一次随访时的ctDNA清除与无进展生存率之间的关系

关。没有发生5级不良事件。正如作者在总结中指出的那样，这些观察结果整体上支持在没有可用靶向选择的患者人群中对帕特鲁单抗德鲁替康进行进一步临床研究。研究单药帕特鲁单抗德鲁替康的II期HERTHENA-Lung01研究正在招募EGFR TKI和铂类化疗失败后的患者（NCT04619004）。

前线美法替尼（mefatinib）令人印象深刻的活性

与突变的*EGFR*不可逆结合的第二代EGFR TKI美法替尼可抑制EGFR和HER2过表达的*EGFR*突变型和*KRAS*突变型肺癌以及其他HER2和EGFR过表达的癌症类型。进行了一项涉及106名*EGFR*突变型IIIB/IV期NSCLC患者的随机化、开放标签的II期研究，以评估口服一线美法替尼60 mg和80 mg每日一次的疗效和安全性[22]。分析得出，实质ORR在总人群中为84.9%；对于60 mg和80 mg剂量分别为80.4%和89.1%。总体疾病控制率为97.2%。总人群中，中位PFS和OS分别为16.3个月和26.6个月。美法替尼的耐受性良好。各级别的AE主要包括腹泻（94.3%）和皮疹（86.8%）。在≥3级的事件中，最常见的AE为腹泻（19.8%）、皮疹（17%）、口腔溃疡（4.7%）和口腔炎（4.7%）。

该试验包括一项生物标志物研究，旨在探索获得性美法替尼耐药性的预测性生物标志物和潜在分子机制。将循环肿瘤DNA（ctDNA）清除定义为一组168个肺癌相关基因中不存在任何突变。在开始美法替尼疗法后的首个6周随访中经历ctDNA清除的患者的PFS（p = 0.01；**图2**）和OS（p = 0.005）明显长于突变阳性个体。数据截止时，有38名患者经历了疾病进展。其中，获得美法替尼耐药性的最普遍机制是*EGFR* T790M突变（42.1%）。三名带有*EGFR* T790M的患者还获得了并发的旁路耐药机制，分别是*BRAF*V600E突变（n = 2）和*MET*扩增（n = 1）。在18个病例（48%）中未发现已知的耐药机制。

ORCHARD

第三代EGFR TKI奥西替尼的一线治疗为*EGFR*突变型NSCLC患者提供了良好的治疗效果。但是，大多数患者会发展出耐药性。根据特定分子耐药机制的后续疗法可以使得针对标准细胞毒性化疗的个性化替代方案成为可能。迄今为止确定的最常见的对一线奥西替尼的获得性耐药机制包括SCLC转化（15%）、*MET*扩增（7-15%）、*EGFR* C797X突变（7-11%）和继发性*EGFR*改变（11-12%）（**图3**）[23, 24]。

正在进行的II期平台ORCHARD研究正在一线奥西替尼治疗后进展且可操作突变已被鉴定的*EGFR*突变型晚期NSCLC患者中评估生物标志物靶向治疗[25]。而且，该研究正在评估针对无可操作突变的患者的新型治疗策略。招募于2019年6月开始，预计研究将于2023年11月完成。

*RET*融合：奥西替尼加塞尔帕替尼（selpercatinib）

在对一线奥西替尼发展出耐药性的患者中，约有5%存在获得性致癌性*RET*融合[26]。Rotow等人在经奥西替尼治疗而获得*RET*融合的*EGFR*突变型NSCLC患者中系统地表征了对奥西替尼加选择性RET抑制剂塞尔帕替尼的临床反应[27]。在所有塞尔帕替尼同情性访问计划中收集了11名患者的数据。

在该组中，奥西替尼加塞尔帕替尼被证明具有活性，ORR为50%，疾病控制率为80%。仅一名患者发展为进行性疾病。对于缓解者，中位治疗持续时间为11个月。联合疗法总体耐受良

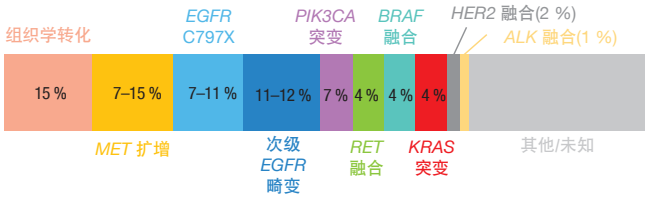


图3： 在经一线奥西替尼治疗的患者中鉴定的最常见的获得性耐药机制

© Springer-Verlag

好。不良反应与两种药物的已知特征一致。一名患者因2级肺炎而终止治疗。各有一名患者需要减少塞尔帕替尼和奥西替尼的剂量。3级治疗相关AE包括高血压、QTc延长、中性粒细胞减少和白细胞减少。除严重AE之外，正式的AE报告是自愿的。

对奥西替尼加塞尔帕替尼的获得性耐药性的结果各不相同，反映了在对TKI单药治疗的获得性耐药性的条件下观察到的结果。畸变包括第二位点耐药性突变*EGFR* C797S和*RET* G810S。目前，ORCHARD研究正在具有获得性*RET*融合的*EGFR*阳性NSCLC患者中前瞻性地评估奥西替尼加塞尔帕替尼[25]。

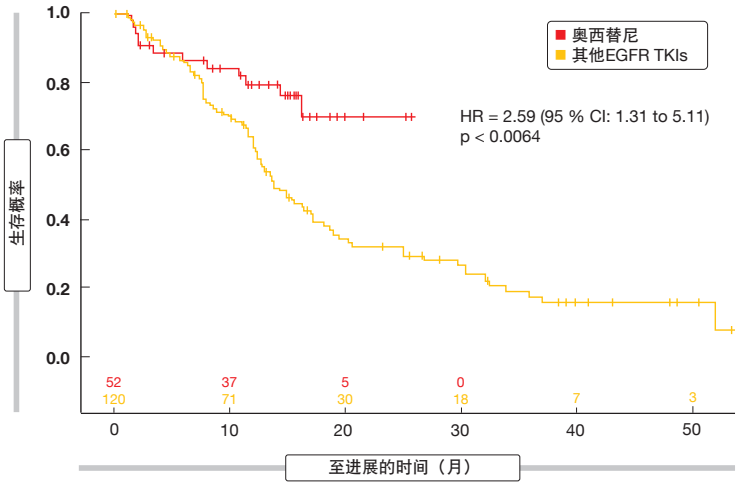


图4： *EGFR*突变型NSCLC中奥西替尼与其他EGFR TKI作为一线药剂所获得的真实世界无进展生存率

阿法替尼用于*EGFR* G724S阳性疾病

*EGFR*外显子18 G724S是介导对第三代EGFR TKI治疗耐药性的罕见突变，但该突变对包括阿法替尼在内的第二代EGFR TKI保持敏感[28, 29]。Zhao等人在G724S阳性NSCLC患者中研究了阿法替尼，其数据来自包含42,316名肺癌个体的数据库[30]。23名患者进入了生存分析。此外，对52名患者中*EGFR*和其他基因的并发突变进行了分析。结果表明75%的患者同时携带*EGFR*外显子19缺失，其中最常见的是罕见的变体E746_S752 delinsV（55%）。15%的患者携带伴随的外显子20点突变。作者得出结论，作为耐药性突变的*EGFR* G724S在E746_S752delinsV的背景下优先出现，而与*EGFR*外显子20突变同时出现的G724S更有可能是主要突变。

所有接受阿法替尼治疗的带有G724S突变的患者（n = 8）均实现疾病稳定，疾病控制率达到100%。与非阿法替尼疗法相比（n = 15），PFS明显更长（4.5与1.7个月；HR，0.33；p = 0.04）。在接受奥西替尼后进展的患者亚组中，与非阿法替尼疗法（n = 8）相比，阿法替尼（n = 5）也诱导了更长的PFS（6.2与1.0个月；HR，0.04；p = 0.006）。作者认为，阿法替尼单药治疗是带有*EGFR* G724S突变的NSCLC患者的潜在治疗选择。*EGFR* T790M突变在两名经奥美替尼治疗的患者中作为对阿法替尼的主要耐药机制而重新出现，在一名经一线阿法替尼治疗的患者中出现*MET*扩增介导的耐药性。

一线和二线EGFR TKI与奥西替尼

参考文献

1 Riess JW et al., Diverse EGFR exon 20 insertions and co-occurring molecular alterations identified by comprehensive genomic profiling of NSCLC. J Thorac Oncol 2018; 13(10): 1560-1568
2 Fang W et al., EGFR exon 20 insertion mutations and response to osimertinib in non-small-cell lung cancer. BMC Cancer 2019; 19(1): 595
3 Vyse S, Huang PH, Targeting *EGFR* exon 20 insertion mutations in non-small cell lung cancer. Signal Transduct Target Ther 2019; 4: 5
4 Robichaux JP et al., Mechanisms and clinical activity of an EGFR and HER2 exon 20-selective kinase inhibitor in non-small cell lung cancer. Nat Med 2018: 24(5): 638-646
5 Yasuda H et al., Structural, biochemical, and clinical characterization of epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 20 insertion mutations in lung cancer. Sci Transl Med 2013; 5(216): 216ra177
6 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
7 Yang JCH et al., Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. Lancet Oncol 2015; 16(7): 830-838
8 Udagawa H et al., Clinical outcome of non-small cell lung cancer with EGFR/HER2 exon 20 insertions identified in the LC-SCRUM Japan. J Thorac Oncol 2019; 14(10 suppl): S224 [abstract OA07.03]
9 Hanna N et al., Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol 2004; 22(9): 1589-1597
10 Kim ES et al., Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. Lancet 2008; 372(9652): 1809-1818
11 Neal J et al., Safety, PK, and preliminary antitumor activity of the oral EGFR/HER2 exon 20 inhibitor TAK-788 in NSCLC. J Thorac Oncol 2018; 13(10): S599
12 Zhou C et al., Mobocertinib in NSCLC with *EGFR* exon 20 insertions: results from EXCLAIM and platinum pretreated patient populations. WCLC 2020, OA04.03
13 Haura EB et al., JNJ-61186372 (JNJ-372), an EGFR-cMet bispecific antibody, in EGFR-driven advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 9009)
14 Park K et al., Amivantamab (JNJ-61186372), an anti-EGFR-MET bispecific antibody, in patients with EGFR exon 20 insertion (exon20ins)-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9512)
15 Sabari JK et al., Amivantamab in post-platinum EGFR exon 20 insertion mutant non-small cell lung cancer. WCLC 2020, OA04.04
16 Girard N et al., Comparative clinical outcomes for patients with NSCLC harboring EGFR exon 20 insertion mutations and common EGFR mutations. WCLC 2020, MA04.07
17 Bauml JM et al., Underdiagnosis of EGFR exon 20 insertion mutation variants: estimates from NGS-based real-world datasets. WCLCL 2020, FP07.12
18 Tan CS et al., Third generation EGFR TKIs: current data and future directions. Mol Cancer 2018; 17(1): 29
19 Scharpenseel H et al., EGFR and HER3 expression in circulating tumor cells and tumor

 © Springer-Verlag

FLAURA研究显示，在*EGFR*突变型晚期NSCLC患者中奥西替尼作为一线治疗与第一代EGFR TKI相比具有PFS和OS优势[31]。一项基于美国的多中心回顾性评审评估了2014年至2019年间在一线条件下接受第一代/第二代EGFR TKI或奥西替尼治疗的患者的预后[32]。总体包括172名患者；其中有52名（30.2%）接受了奥西替尼，120名（69.8%）接受了阿法替尼（n = 25；14.5%）、吉非替尼（n = 1；0.6%）或厄洛替尼（n = 94；54.7%）。

为了进行分析，将人群一分为二（奥西替尼与所有其他EGFR TKI）。除接受其他EGFR TKI的队列中总胆红素水平较高外，两组的所有基线特征均相当。在12和18个月时，与其他EGFR TKI相比，奥西替尼产生了改善的PFS（HR，2.59；p <0.0064；**图4**），而各组之间的OS没有显著差异（HR，0.95；p <0.9128）。正如作者指出的那样，需要进一步的研究和更长的随访来巩固奥西替尼在现实世界中的OS益处。 ■

参考文献

tissue from non-small cell lung cancer patients. Sci Rep 2019: 9(1): 7406

20 Yi ES et al., High c-erbB-3 protein expression is associated with shorter survival in advanced non-small cell lung carcinomas. Mod Pathol 1997: 10(2): 142-148

21 Yu HA et al., Efficacy and safety of the novel HER3 directed antibody drug conjugate patritumab deruxtecan (HER3-DXd; US-1402) in *EGFR*-mutated NSCLC. WCLC 2020, OA03.04

22 Wang P et al., Phase II study of the efficacy of the EGFR inhibitor mefatinib in patients with advanced EGFR-mutant NSCLC. WCLC 2020, P76.28

23 Ramalingam SS et al., Osimertinib as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2018; 36(9): 841-849

24 Schoenfeld AJ et al., Tumor analyses reveal squamous transformation and pff-target alterations as early resistance mechanisms to first-line osimertinib in *EGFR*-mutant lung cancer. Clin Cancer Res 2020; 26(11): 2654-2663

25 Cho BC et al., ORCHARD: A biomarker-directed phase 2 platform study in patients with advanced EGFRm NSCLC progressing on first-line osimertinib. WCLC 2020 P76.27

26 Leonetti A et al., Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer. Br J Cancer 2019; 121(9):725-737

27 Rotow J et al., Combination osimertinib plus selpercatinib for *EGFR*-mutant non-small cell lung cancer with acquired RET fusions. WCLC 2020, FP14.07

28 Fang W et al., Emergence of EGFR G724S After Progression on Osimertinib Responded to Afatinib Monotherapy. J Thorac Oncol 2020; 15(3): e36-e37

29 Oztan A et al., Emergence of EGFR G724S mutation in EGFR-mutant lung adenocarcinoma post progression on osimertinib. Lung Cancer 2017; 111: 84-87

30 Zhao H et al., Afatinib as a potential therapeutic option for non-small cell lung cancer patients with EGFR G724S. WCLC 2020, P76.38

31 Ramalingam SS et al., Overall survival with osimertinib in untreated, *EGFR*-mutated advanced NSCLC. N Engl J Med 2020; 382:41-50

32 Lee CS et al., A comparison of sequential EGFR-TKI therapy versus first-line osimertinib in NSCLC: a multi-center, retrospective study. WCLC 2020, P76.09

专访：Alexander Spira, MD, PhD, 美国肿瘤学研究、弗吉尼亚州癌症专家，美国弗吉尼亚州费尔法克斯

抗体-药物缀合物：几乎无限可能性的时代将将拉开序幕

抗体-药物缀合物（ADC）与其他治疗方法相比有哪些优势？

抗体-药物缀合物开辟了一个全新的范例。靶向疗法需要特定的突变，而免疫疗法仅在肿瘤表达新抗原或基本能够对这些药物起反应的情况下有效。众所周知，这两种方法并非永远有效，不是每个患者都对它们有反应，当然也不是每个患者都有针对性的突变。因此，能出现一些新颖而又不同的方法就更好了。ADC由抗体、位于其旁边的接头和药物（通常基于化疗）组成。因此，从理论上讲，与纯抗体（如曲妥珠单抗或利妥昔单抗（rituximab））相比，它们理应显示出增强的功效。

© author's own

Alexander Spira, MD, PhD, 美国肿瘤学研究、弗吉尼亚州癌症专家，美国弗吉尼亚州费尔法克斯

例如在特定不良事件方面，与其他药物类别相比是否可能有缺点？

对于ADC，我们需要适应新的毒性特征。ADC的设计非常具有特异性。化疗部分被内化到肿瘤细胞中，但是如果发生泄漏或溢出，则会出现全身毒性。这些毒性通常包括血细胞减少和腹泻。而且，根据抗体或接头的类型，诸如眼毒性等特定事件并不少见。几项临床试验正在阐明这一点。而且，许多ADC都涉及一定的肺毒性，因为这是一种类效应。肺部不良事件很少见，但可能具有破坏性。

您认为哪些新兴ADC特别有前景在将来常规使用？

从我的角度来看，值得注意的三种药物在WCLC 2020上也进行了讨论。Trop-2定向ADC，datopotamab deruxtecan是一种非常令人振奋且有前景的药物，因为跨膜糖蛋白Trop-2是一种相对较新的靶标。在I期TROPIONPanTumor01研究中，datopotamab deruxtecan已显示出非常令人鼓舞的抗肿瘤活性，在经过大量先前治疗的NSCLC患者中的疾病控制率高达80%并且安全特性可控[1]。基于这些见解，随机的III期TROPION-Lung01研究正在先前已接受免疫疗法和铂类化疗治疗的IIIB/IV期NSCLC患者中比较datopotamab deruxtecan与多西他赛。另一个Trop-2定向ADC，sacituzumab govitecan已经获得FDA批准用于治疗三阴性乳腺癌。

此外，在II期DESTINY-Lung01试验中，HER2定向ADC曲妥珠单抗德鲁替康已在HER2过表达和*HER2*突变型肺癌中显示出活性[2, 3]。我们期待FDA能批准曲妥珠单抗德鲁替康用于这种适应症。最后，在*EGFR*突变人群中获得的I期数据证明了HER3定向ADC帕特鲁单抗德鲁替康的抗肿瘤活性[4]。这些患者曾接受至少一种EGFR抑制剂和至少一种铂类化疗方案。II期HERTHENA-Lung01试验目前正在评估帕特鲁单抗德鲁替康在EGFR TKI治疗和铂类化疗失败后的效用。从我的角度来看，这三种ADC将来可能改变游戏规则。

您如何看待ADC方法在三年以后的应用？

我认为我所提到的ADC以及许多其他ADC将在接下来的几个月或几年内获得FDA的批准。正针对多种肿瘤类型开发众多ADC。我们对这项新技术感到无比兴奋，因为它几乎不受限制。肿瘤表面上的任何抗原都可以被靶向，只要其在正常细胞上不过度表达。在乳腺癌的治疗中，ADC技术使已确立的HER2靶向治疗方法得以重塑。我最近参与了白血病和淋巴瘤领域的I期评估，希望在不久的将来获得FDA的批准。有许多肿瘤特异性抗原可用于针对白血病和淋巴瘤的ADC设计，这同样也适用于实体瘤。可能性几乎无穷无尽。 ■

参考文献

1 Spira A et al., Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd; DS-1062), a TROP2 ADC, in patients with advanced NSCLC: updated results of TROPION-PanTumor01 phase 1 study. WCLC 2020, OA03.03

2 Nakagawa K et al., Trastuzumab deruxtecan in HER2-overexpressing metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): interim results of DESTINY-Lung01. WCLC 2020, OA04.05

3 Smit EF et al., Trastuzumab deruxtecan in HER2-mutated metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): interim results of DESTINY-Lung01. WCLC 2020, MA11.03

4 Yu HA et al., Efficacy and safety of the novel HER3 directed antibody drug conjugate patritumab deruxtecan (HER3-DXd; US-1402) in *EGFR*-mutated NSCLC. WCLC 2020, OA03.04

在SCLC领域有何新发现？

卢比替定（Lurbinectedin）加伊立替康（irinotecan）

一种靶向具有小细胞组织学的肺肿瘤的新方法包括抑制反式激活的转录，因为已经发现小细胞肺癌（SCLC）是一种转录成瘾的恶性肿瘤[1]。Rudin等人根据四个关键转录调节子的差异表达，定义了四种分子SCLC亚型[2]。卢比替定选择性地抑制癌基因转录并调节肿瘤微环境，基于II期研究的结果，已于2020年6月获得美国FDA的加速批准，用于治疗患有转移性SCLC且在铂类化疗时或铂类化疗后疾病进展的患者[3]。

由于临床前的观察结果提示卢比妥丁和伊立替康具有协同作用，因此在患有不同癌症类型的患者中开展了一项IB/II期试验来研究剂量递增方案。在WCLC 2020上，Ponce等人介绍了对队列A中的21名SCLC患者的发现，这些患者在第1天接受了卢比替定2 mg/m2，并在第1天和第8天接受了伊立替康75 mg/m2 [4]。另外还给予G-CSF支持。在这21名患者中，81%患有广泛期SCLC。其中29%存在大肿块疾病，24%显示出CNS转移。38%的患者已接受过两条针对晚期疾病的治疗线。71%的患者对先前的铂疗法产生完全或部分反应，19%的患者是此疗法难治的。

在预后不良条件下的特殊益处

卢比替定加上伊立替康显示出显著的抗肿瘤活性。62%的患者经历部分缓解，疾病控制率为90%（**表**）。中位PFS和中位缓解持续时间分别为6.2和6.7个月。在预后不良的患者中，例如患有耐药性疾病的患者（如无化疗间隔短所表明）和在三线条件下治疗的患者中，观察到显著的疗效（**表**）。

 © Springer-Verlag

表
使用卢比替定加伊立替康获得的疗效结果

	所有患者 (n = 21)	无化疗间隔		条件	
		≥ 90 天 (n = 13)	< 90 天 (n = 8)	二线 (n = 13)	二线 (n = 8)
客观缓解率（部分缓解）, %	62	69	50	77	38
临床受益率（部分缓解+疾病稳定> 4个月）, %	81	92.3	62.5	92.3	62.5
疾病控制率（部分缓解+疾病稳定）, %	90	100	75	100	75
中位缓解持续时间，月	6.7+	7.5+	3.7+	6.7+	3.0+
中位无进展生存期，月	6.2+	8.1+	4.8+	8.5+	4.2+

同样，具有脑转移的患者对该组合也有反应。

毒性被证明是短暂且可控的。AE主要包括1级和2级事件，但有61.9%的患者发生3/4级中性粒细胞减少，尽管进行了G-CSF预防，仍有9.5%发生3/4级发热性中性粒细胞减少。除了血液学异常外，经常出现腹泻（所有等级，33.3%；3/4级，28.6%），以及疲劳（所有等级，66.7%；3/4级，23.8%）。没有患者因毒性而终止治疗，也没有药物相关的死亡。52.4%的患者需要减少剂量。考虑到这些发现，作者指出，需要在SCLC患者中进一步开发卢比替定和伊立替康。目前，这一I/II期研究的SCLC队列正在扩大为47名患者。

IMpower133：达到维持阶段的患者

在I/III期IMpower133研究中，与安慰剂加CP/ET随后安慰剂维持相比，阿特珠单抗加卡铂/依托泊苷（CP/ET）随后阿特珠单抗维持治疗显著改善了OS和PFS [5]。在WCLC 2020上报告的探索性分析评估了阿特珠单抗与安慰剂相比在达到IMpower133维持期的人群中的益处[6]。

该人群包括接受了至少第一剂量的维持治疗的患者，而不考虑所给予的化疗周期数。两组患者中达到这一标准的患者比例相似（实验组：n = 154，77%；对照组：n = 164，81%）。这些组之间的基线特征是平衡的。使用广义线性模型来鉴定可能对维持阶段具有预后性或预测性的特征。此外，研究人员从维持治疗开始起使用多元Cox模型来评估在OS和PFS方面的治疗效果，以解决潜在的领先时间偏倚。

确定了达到维持阶段的三个预后因素。这些因素包括年龄较小（优势比为0.459）、良好的ECOG表现状态（OR为0.439）和较低的LDH水平（OR为0.589）。此外，年龄显示出显著的治疗关联性（p = 0.004）。与单纯化疗组相比，实验组的死亡率降低了41%（HR，0.59）。从维持开始起，平均OS为12.5与8.4个月；从随机分组开始评估时，平均OS为15.7与11.3个月。类似地，从维持开始起（2.6与1.8个月）和从随机分组起（5.5与4.5个月）的中位PFS更长，风险降低了36%（HR，0.64）。尽管维持期间继续使用阿特珠单抗单药治疗，但整个治疗组的患者仍显示出相似的安全性结果。作者在其结论中指出，使用阿特珠单抗加CP/ET的诱导治疗和阿特珠单抗维持治疗似乎都有助于IMpower133中观察到的OS益处。 ■

参考文献

1 Christensen CL et al., Targeting transcriptional addictions in small cell lung cancer with a covalent CDK7 inhibitor. Cancer Cell 2014; 26(6): 909-922

2 Rudin CM et al., Molecular subtypes of small cell lung cancer: a synthesis of human and mouse model data. Nat Rev Cancer 2019; 19: 289-297

3 Trigo J et al., Lurbinectedin as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer: a single-arm, open-label, phase 2 basket trial. Lancet Oncol 2020; 21(5): 645-654

4 Ponce S et al., Efficacy and safety profile of lurbinectedin-irinotecan in patients with relapsed SCLC. WCLC 2020, OA11.04

5 Horn L et al., First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018; 379(23): 2220-2229

6 Reck M et al., IMpower133: exploratory analysis of maintenance therapy in patients with extensive-stage small cell lung cancer. WCLC 2020, OA11.06

© Springer-Verlag

免疫疗法：联合方案和有关突变意义的新数据

46.3个月后的KEYNOTE-189更新结果

OS和PFS的显著改善使得在KEYNOTE-189试验中评估的方案作为IV期非鳞状NSCLC的标准一线方法得以实施，其对*EGFR/ALK*畸变不敏感[1]。相对于安慰剂加铂/培美曲塞继以安慰剂加培美曲塞（n = 206），测试了至多4个周期的派姆单抗加铂/培美曲塞继以至多31个周期的派姆单抗加培美曲塞（n = 410）。对于OS和PFS，以免疫疗法为基础的策略实现了约50%的风险降低（HR分别为0.49和0.52）。经过46.3个月的中位随访后，Gray等人介绍了整个研究人群（意向治疗，ITT）以及完成35个周期（即2年的派姆单抗）的患者（n = 56）的最新疗效和安全性结果[2]。

与安慰剂加化疗相比，派姆单抗加铂/培美曲塞继续提供OS和PFS益处，同时显示出可控的安全特性。在ITT人群中，中位OS为22.0与10.6个月，实验组中的3年OS率几乎翻倍（31.3%与17.4%；HR，0.60；**图1**）。中位PFS为9.0与4.9个月（HR，0.50）。在36个月时，无进展的患者为11.8%与1.3%。不论PD-L1基线表达如何，OS和PFS获益均出现。PFS2的定义为从随机分组到经研究者评估为疾病进展而导致停止二线治疗、开始三线治疗或死亡的时间，分别为17.0与9.0个月（HR，0.52）。ORR为48.3%与19.9%，缓解持续的中位时间为12.6与7.1个月。

在完成35个周期的派姆单抗治疗的患者组中，从完成该治疗起的2年OS率为79.6%。客观缓解率为87.5%，其中完全缓解率为10.7%。数据截止时有45名患者（80.4%）仍然存活；其中有28名未显示疾病进展的迹象。

派姆单抗加易普利姆玛（ipilimumab）：KEYNOTE-598

在KEYNOTE-598研究中，派姆单抗加易普利姆玛作为患有IV期NSCLC、PD-L1 TPS≥50%且无可靶向*EGFR/ALK*畸变的患者的一线疗法的结果不佳[3]。基于PD-1抑制剂纳武单抗（nivolumab）和CTLA-4抑制剂易普利姆玛的双重免疫疗法是晚期黑色素瘤和肾细胞癌的治疗标准[4,5]，KEYNOTE-598对这一方法进行了测试。迄今为止，抗PD-1单药治疗与双重PD-1和CTLA-4抑制作为NSCLC一线治疗的适当有力的对照比较从未进行。KEYNOTE-598研究纳入了每组284名患者；实验组的患者接受至多35个剂量的派姆单抗加至多18个剂量的易普利姆玛，而对照组的患者则接受派姆单抗加安慰剂治疗。

然而，与单独的派姆单抗相比，将易普利姆玛加入派姆单抗并不能改善疗效。在OS（21.4与21.9个月；HR，1.08；p = 0.74）、PFS（8.2与8.4个月；HR，1.06；p = 0.72）、ORR（两组中均为45.4%）和缓解持续时间（16.1与17.3个月）方面均未观察到差异。基于数据监控委员会的建议，因徒劳无功而终止了KEYNOTE-598。而且，与单独的派姆单抗相比，派姆单抗和易普利姆玛的组合产生更大的毒性。正如作者总结的那样，对于未携带*EGFR/ALK*畸变的

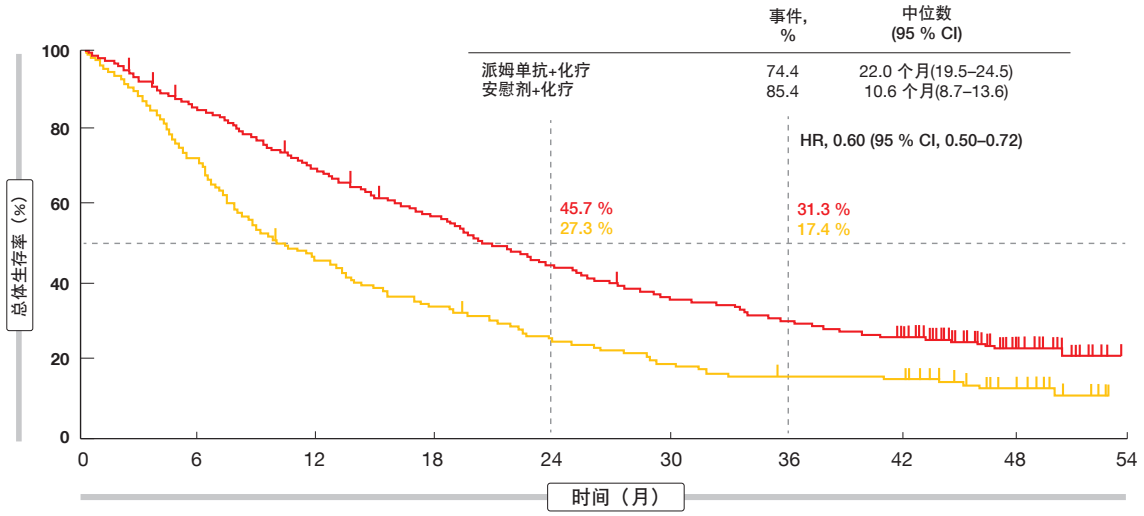


图1： 派姆单抗加化疗与安慰剂加化疗的持续总体生存益处：KEYNOTE-189

© Springer-Verlag

TPS≥50%的NSCLC患者，派姆单抗单药治疗仍是一线治疗标准。

*KRAS*和*TP53*突变：预测IO疗效

*KRAS*和*TP53*基因的遗传畸变在NSCLC中很常见。通过对包括共1,129名患者的8个队列进行荟萃队列分析，Li等人在预测*EGFR/ALK*野生型非鳞状NSCLC中的免疫检查点抑制效力方面，研究了这两个基因突变之间的相互关系[6]。

据显示，在具有*KRAS*突变的患者中，*TP53*突变与较高的ORR和PFS相关，但在*KRAS*野生型人群中无此相关性。相反，在*TP53*突变型患者中，*KRAS*突变与较好的ORR和PFS相关，而在*TP53*野生型患者中无此相关性。*TP53-KRAS*共突变预示免疫治疗的PFS更长，而单独*TP53*或*KRAS*突变则没有（**图2**）。在接受化疗的患者中，*TP53-KRAS*共突变的存在对PFS没有影响。事实证明，无论肿瘤突变负荷、PD-L1表达、重要的临床病理特征以及与免疫治疗相关的突变事件如何，该共突变均能预示阿特珠单抗的益处高于多西他赛。

作者在其结论中强调了*KRAS*和*TP53*突变在预测免疫检查点抑制的益处方面的相互依赖性。考虑到这一点，建议未来研究免疫疗法预测因子的研究人员专注于不同生物标志物之间的相互影响。

在*EGFR*突变型疾病中纳武单抗/易普利姆玛没有益处

在*EGFR*突变型NSCLC患者中，单药治疗PD-1抑制已被证明与临床疗效低相关[7, 8]。Lai等人进行了一项开放标签的随机化II期研究，用于在一条标准EGFR TKI治疗线且≤1线化疗失败的晚期*EGFR*突变型NSCLC患者中测试联合免疫检查点抑制[9]。A组接受了纳武单抗单药治疗（n = 15），而B组则使用纳武单抗加易普利姆玛治疗（n = 16）。允许经治疗的转移或稳定的转移。疾病进展后，A组的患者可以交叉到B组。包括外显子组测序和血浆细胞因子分析等在内的生物标志物评估都是该过程的一部分。

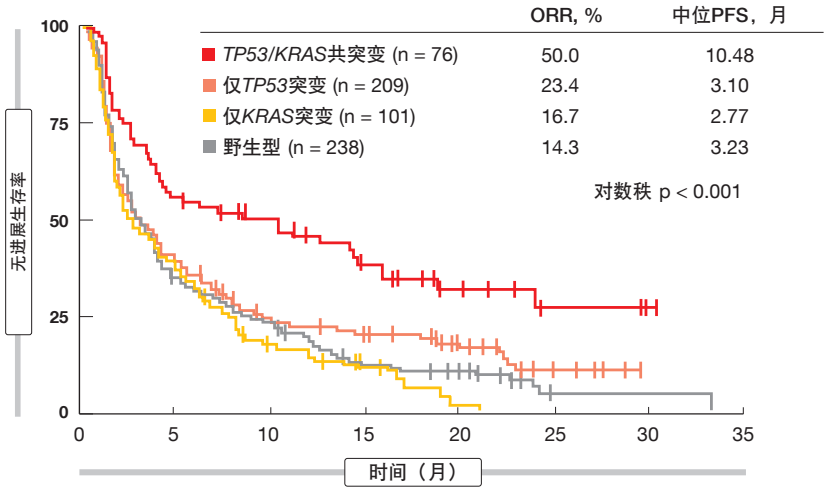


图2： 经免疫疗法治疗患者中的无进展生存率：*TP53/KRAS*共突变与*TP53*和*KRAS*单突变以及野生型

联合免疫检查点抑制并没有带来临床益处。研究在这31名患者之后因无效而提前终止。在整个队列中观察到的ORR为3.2%，其中一名患者在联合组中获得部分缓解，而在单药治疗组中则没有任何缓解。各有6名患者的疾病稳定（分别为40.0%和37.5%）。各组的PFS相似（分别为中位数1.31和1.22个月）。五名患者获得了临床益处，形式为6个月时持续的部分缓解/疾病稳定，或部分缓解的最佳缓解。所有这些患者都具有*EGFR*外显子19缺失，其中一个具有T790M突变。PD-L1状态与对免疫检查点抑制的反应之间不存在关联。疾病进展且从单药治疗交叉到联合疗法的三名患者都没有获益。免疫疗法的使用并没有增加安全性问题。与CheckMate 227试验中观察到的免疫相关AE的发生率相似[10]。

根据生物标志物分析，即使在获得临床益处的患者中，肿瘤突变负荷通常也很低。同样，在基因表达谱测试（GEP）评分与对免疫疗法的反应之间也没有显示明显的关联。但是，获得临床益处的患者要么在基线时“免疫热”，要么在治疗中变“热”。另外，随着时间的流逝，他们倾向于具有较少数量的髓样来源的抑制细胞。作者指出，颅内控制的缺乏可能是导致本研究结果差的一个主要因素。因此，在为*EGFR*突变型NSCLC患者选择免疫治疗时，应着重考虑颅内失败的情况。组合方法可能是一种解决方案，但需要进一步的研究。

纳武单抗加MET抑制

在一项研究中评估了使用MET抑制剂卡帕替尼（capmatinib）和PD-1抑制剂纳武单抗进行同时治疗，其基本原理是MET通路的失调可能调节免疫细胞功能，从而导致抗癌免疫反应的抑制[11]。在小鼠模型中，卡帕替尼已显示出增强免疫疗法的功效，而与肿瘤细胞固有的MET依赖性无关[12]。在WCLC上报告的一项多中心、全球、开放标签的II期临床试验纳入了晚期/转移性、*EGFR*野生型、PD-(L)1抑制剂初治的NSCLC患者，并记录了标准治疗后的疾病进展[13]。

将每日两次卡帕替尼400 mg与每两周一次纳武单抗3 mg/kg一起给药。

© Springer-Verlag

表
根据MET表达，使用卡帕替尼和纳武单抗联合给药的生存结果

疗效参数	高MET (n = 16)	低MET (n = 30)
无进展生存期		
中位PFS，月	6.2	3.1
估计PFS率, %		
6个月	55.2	42.0
12个月	47.3	24.5
18个月	28.4	19.6
24个月	18.9	14.7
总体生存期		
中位OS，月	28.0	10.2
估计OS率, %		
6个月	93.8	86.7
12个月	81.3	72.0
18个月	81.3	56.9
24个月	73.1	32.5

根据MET的表达对患者进行分层，有16人符合高MET标准（即，≥50%的肿瘤细胞中的MET IHC 3+而不考虑基因拷贝数[GCN]，或≥50%的肿瘤细胞中的IHC 2+且GCN≥5，或*MET*ex14阳性疾病），30名患者符合低MET标准（即，*MET*ex14阴性或未知状态并且有以下情况之一：≥50%的肿瘤细胞中MET IHC 2+且GCN <5；< 50%的肿瘤细胞中的IHC 2+而考虑GCN；IHC 0或1+而考虑GCN）。6个月时的PFS被定义为主要终点。Felip等人在分别对高MET和低MET队列中位随访22.9和30.4个月后给出了结果[13]。

这份首次报告显示了卡帕替尼加纳武单抗在高MET和低MET患者中的临床活性。ORR分别为25.0%和16.7%，疾病控制率分别为81.3%和40.0%。中位缓解持续时间分别为22.89和24.99个月。高MET和低MET患者均出现肿瘤缩小。中位PFS分别为6.2个月和3.1个月，6个月PFS率分别为55.2%和42.0%（**表**）。分别在28.0和10.2个月后达到中位OS。在12个月时，有73.1%和32.5%的患者存活。作者指出，在这项样本量有限的研究中，在卡帕替尼加纳武单抗的终点数值上，高MET组优于低MET组，置信区间重叠为95%。

该组合显示出易于管控的安全特性。在3/4级治疗相关AE中，最常见的是淀粉酶升高（15.2%）和脂肪酶升高（10.9%），其次是呕吐（8.7%）、恶心、乏力和周围水肿（各为6.5%）。在两个队列中，分别有39.1%和19.6%的患者因治疗相关的AE而导致停用研究药物。分别有80.4%和60.9%的患者需要计量调整或中断，而分别有93.5%和58.7%的患者由于AE而需要其他治疗。

抗血管生成组合伴侣

在一项针对初治且无驱动基因畸变的IIIB/IV期NSCLC患者的I期研究中，评估了抗PD-1抗体信迪利单抗（sintilimab）和多靶点抗血管生成TKI安罗替尼（anlotinib）的无化疗组合。初步分析表明，无论PD-L1表达如何，ORR都令人鼓舞[14]。在WCLC 2020上，Han等人报告了主要终点的最终分析，显示出持久的疗效和良好的耐受性[15]。总体而言，72.7%的患者（n = 22）有反应，其中100%实现了疾病控制。尚未达到中位缓解持续时间。中位PFS为15个月，而OS数据仍不成熟。在12个月时，有95.5%的患者存活，71.4%的患者无进展。

不论肿瘤突变负荷、PD-L1表达或组织学如何，都产生了缓解并且没有进展。经过更长的随访，信迪利单抗加安洛替尼没有引起任何意想不到的毒性。作者指出，无论组织学亚型或PD-L1状态如何，这种新颖的组合均可为更广泛的NSCLC患者提供潜在的疗效。目前正在进行一项随机化II期试验以进一步研究信迪利单抗加安罗替尼（NCT04124731）。

长期幸存者的长期AE

Hsu等人介绍了对免疫疗法幸存者，即，在开始PD-(L)1治疗后超过1年仍然生存的III/IV期NSCLC患者的回顾性分析[16]。总共确定了在2009年11月至2020年2月之间接受治疗的317名患者。在这一组中，有114名患者（36%）生存超过1年。其中大约一半年龄≥65岁，> 80%的患者目前吸烟或曾经吸烟。腺癌作为最常见的组织学出现在66%的患者中。61%的患者的PD-L1状态不明；21%的患者的PD-L1表达超过50%。接受的中位剂量数为13（范围为1-121）。分别有三分之二和三分之一的患者接受了单药治疗和联合疗法。

免疫相关AE（irAE）发生在59名长期幸存者（52%）中，其中最常见的是肺部事件（肺炎）和皮肤病学事件（皮炎、瘙痒、牛皮癣），其次是内分泌AE（甲状腺功能低下、甲状腺炎、垂体炎、1型糖尿病、疲劳）、风湿性AE（炎性关节炎、干燥综合征、口腔干燥、干眼症、肋软骨炎）和胃肠道AE（结肠炎、腹泻、肝炎、胰腺炎）。在59名受影响的患者中，有39名仅有单一irAE，20名发展出多于一种irAE。最常见的多系统irAE包括肺炎伴

© Springer-Verlag

随皮炎（n = 4）、肺炎伴随炎性关节炎（n = 3）以及肺炎伴随干燥综合征（n = 2）。出现单系统和多系统irAE的中位时间分别为22周和9周。作者指出，有31名（27%）的长期幸存者需要在一年后对irAE进行持续管理。总体而言，接受免疫检查点抑制治疗的NSCLC幸存者代表了具有独特长期需求的群组。 ■

参考文献

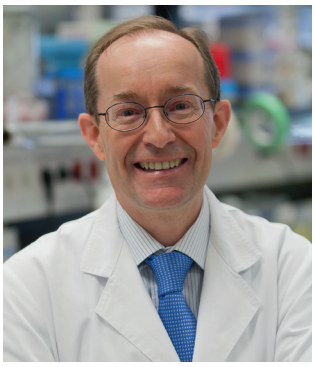
1 Gandhi L et al., Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018; 387(22): 2078-2092
2 Gray JE et al., Pembrolizumab + pemetrexed-platinum for metastatic NSCLC: 4-year follow-up from KEYNOTE-189. WCLC 2020, PF13.02
3 Boyer M et al., Pembrolizumab plus ipilimumab vs pembrolizumab plus placebo as 1L therapy for metastatic NSCLC of PD-L1 TPS ≥ 50 %: KEYNOTE-598. WCLC 2020, PS01.09
4 Larkin J et al., Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. N Engl J Med 2015; 373(1): 23-34
5 Motzer RJ et al., Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2018; 378: 1277-1290
6 Li X et al., Interdependence of *KRAS* and *TP53* mutations in predicting ICI efficacy in *EGFR/ALK*^{WT} non-squamous NSCLC: results from 1,129 patient-level data. WCLC 2020, OA07.06
7 Lisberg A et al., A phase II study of pembrolizumab in EGFR-mutant, PD-L1+, tyrosine kinase inhibitor naïve patients with advanced NSCLC. J Thorac Oncol 2018; 13(8): 1138-1145
8 Gainor J et al., EGFR mutations and ALK rearrangements are associated with low response rates to PD-1 pathway blockade in non-small cell lung cancer: a retrospective analysis. Clin Cancer Res 2016; 22(18): 4585-4593
9 Lai GGY et al., Randomised phase 2 study of nivolumab versus nivolumab and ipilimumab combination in *EGFR* mutant NSCLC. WCLC 2020, OA01.06
10 Hellmann MD et al., Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2019; 381(21): 2020-2031
11 Papaccio F et al., HGF/MET and the immune system: relevance for cancer immunotherapy. Int J Mol Sci 2018; 19(11): 3595
12 Glodde N et al., Reactive neutrophil responses dependent on the receptor tyrosine kinase c-MET limit cancer immunotherapy. Immunity 2017; 47(4): 789-802.e9
13 Felip E et al., Efficacy and safety of capmatinib plus nivolumab in pretreated patients with EGFR wild-type non-small cell lung cancer. WCLC 2020, FP76.03
14 Han BH et al., Efficacy and safety of sintilimab with anlotinib as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer. WCLC 2019, JCSE01.11
15 Han B et al., Sintilimab in combination with anlotinib as first-line therapy for advanced NSCLC: final analysis of primary endpoints. WCLC 2020, OA07.09
16 Hsu M et al., Survivors from anti-PD-(L)1 immunotherapy in NSCLC: clinical features, survival outcomes and long-term toxicities. WCLC 2020, MA07.05

专访：Luis M.Montuenga, PhD, 西班牙潘普洛纳纳瓦拉大学医学和科学学院，病理学、解剖学和生理学系，应用医学研究中心（CIMA）；西班牙潘普洛纳IdisNa；西班牙马德里CIBERONC

肺癌筛查：日常工作和研究实验室中的障碍

哪些因素在全球范围内阻碍了低剂量计算机断层扫描（LDCT）肺癌筛查的实施？

我们所有人都认为LDCT是有效的，应该得到广泛实施。我认为成本和认知是阻碍在世界范围内实施LDCT的两个主要问题。LDCT的成本效益已经在许多出版物中得到了证明，甚至还有其他论点支持这种技术的成本效益。筛查肺癌的同时也可以鉴定患者的其他疾病，例如心血管疾病（通过冠状动脉钙化测定）和肺气肿。认知问题可能是由于基于LDCT的肺癌筛查数十年来一直是一个有争议的话题。尽管目前的证据明显支持对符合国家肺部筛查试验（NLST）和其他标准的患者进行筛查，但仍存在一些争议点[1-3]。另外，与肺癌相关的病耻感可能在一定程度上造成了LDCT的缓慢实施。



© Manuel Castells

Luis M.Montuenga, PhD,
西班牙潘普洛纳纳瓦拉大学医学和科学学院，病理学、解剖学和生理学系，应用医学研究中心（CIMA）；西班牙潘普洛纳IdisNa；西班牙马德里CIBERONC

新的生物标志物可以如何提高筛选效率？

我们在这里必须区分两个概念。一个是预后生物标志物的概念，它可以确定肺癌诊断后的患者结果。国际肺癌研究协会（IASLC）的分期委员会有一个小组委员会致力于鉴定用于预后的分子标志物，以提高TNM分期的效果。在我的实验室中，我们还在努力寻找早期肺癌的分子预后标志物。

另一个领域涉及可在LDCT筛选过程中提供帮助的生物标志物。首先，它们可以改善对高危人群的选择，从而建议这些人参加筛查计划。这些标志物可以完善正在使用的风险模型。我们有遗传生物标志物和其他基于环境暴露和吸烟习惯的生物标志物，以及表型循环生物标志物。关于可以在筛选过程中有帮助的生物标志物的另一个方面涉及风险不确定的结节。LDCT能够鉴定出明显属于低风险类别的结节，而其他结节明显属于高风险病变并且需要进行快速干预。但

 © Springer-Verlag

是，在大约70%的病例中，结节的危险性并不明确。生物标志物可以通过提供信息以改善风险分层来提供帮助，从而有助于避免不必要的干预措施，例如PET扫描或活检。

哪些生物标志物在肺癌的早期检测方面具有前景？

这个问题比较难以回答，因为存在许多生物标志物。已经有许多出版物报道了发现标志物。有希望的分子候选物包括自身抗体、血液蛋白谱、互补片段、微RNA、循环肿瘤DNA甲基化以及RNA气道或鼻腔特征[4]。其他新兴的生物标志物或随后的新技术包括呼气生物标志物、代谢组学、痰细胞成像、遗传易感性研究或新一代测序技术在循环DNA中的整合。

但是，这些生物标志物需要验证。验证是关键问题。最有希望的标志物将是那些能通过临床效用验证的标志物，而在筛选背景下，任何这些标志物都尚未实现验证。其中许多已经在临床环境中进行了某种类型的验证，例如包括从筛查队列中获得的样品的病例对照研究。但是，我们需要设计试验以证明这些生物标志物在筛选队列中可以发挥作用，并改善高风险个体或其他未指定患者的管理。这是一个很难解决的瓶颈，因为并没有太多的筛查程序正在收集生物样本。此外，我们需要所有这些项目之间的协作，以及标准化和良好的试验设计。这是能告诉我们哪些标志物是最有希望的标志物的操作过程。在这一点上，我们甚至拥有可以在多个问题上十分有效的市售生物标志物，但关键是要有一些可以在筛选背景下改善金标准管理的标志物。 ■

参考文献

1 **Aberle DR et al.,** Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med 2011; 365(5): 395-409
2 **Henschke CI et al.,** CT screening for lung cancer: significance of diagnoses in its baseline cycle. Clin Imaging 2006; 30(1): 11-15
3 **Yousaf-Khan U et al.,** Final screening round of the NELSON lung cancer screening trial: The effect of a 2.5-year screening interval. Thorax 2017; 72(1): 48-56
4 **Seijo LM et al.,** Biomarkers in lung cancer screening: achievements, promises and challenges. J Thorac Oncol 2019; 14(3): 343-357

纳武单抗作为复发性恶性间皮瘤患者的新选择

直到最近，仍然没有一项随机化III期试验显示出复发性恶性间皮瘤患者的OS改善[1, 2]。采用单药纳武单抗的PD-1抑制已在三个II期研究中显示出活性，其中之一使纳武单抗在日本得到批准[3-5]。CONFIRM试验是第一个研究抗PD-1抗体用于复发性间皮瘤的安慰剂对照的随机化III期试验。将>1条标准化疗线后的患者随机分配至在14天周期的第1天给予纳武单抗240 mg（n = 221）或安慰剂（n = 111）。各组中约有60%的患者接受三线治疗。分别有37%和29%的患者的PD-L1评估显示TPS≥1%。OS和研究者报告的PFS构成了主要共同终点。在WCLC 2020上，Fennell等人报告了初步结果[6]。

OS相差近3个月

该研究达到了其主要终点。纳武单抗疗法使死亡风险降低了28%，OS的中位数为9.2与6.6个月（HR，0.72；p = 0.018）。在12个月时，生存的患者占39.5%和26.9%。中位PFS为3.0与1.8个月（HR，0.61；p <0.001），12个月生存率为14.5%和4.9%。根据PD-L1 TPS进行的亚组分析表明，该生物标志物不能预测OS。相比之下，组织学很重要，因为具有上皮样亚型的患者通过纳武单抗治疗获得了显著的生存益处（9.4与6.6个月；HR，0.71；p = 0.021），而非上皮样类型的患者则在各组间表现出相似的结果（5.9与6.7个月；HR，0.79；p = 0.572）。

良好的安全性结果

纳武单抗和安慰剂的中位治疗时间分别为84天和43天。≥3级AE的发生率为45%和42%，严重的≥3级AE的发生率分别为36%和39%。严重AE引起的死亡发生率分别为3.6%和5.3%。总体而言，CONFIRM研究中获得的发现确定纳武单抗用于复发性间皮瘤患者是安全有效的。作者强调，在这种条件下应将PD-1抑制剂视为一种新的治疗选择。

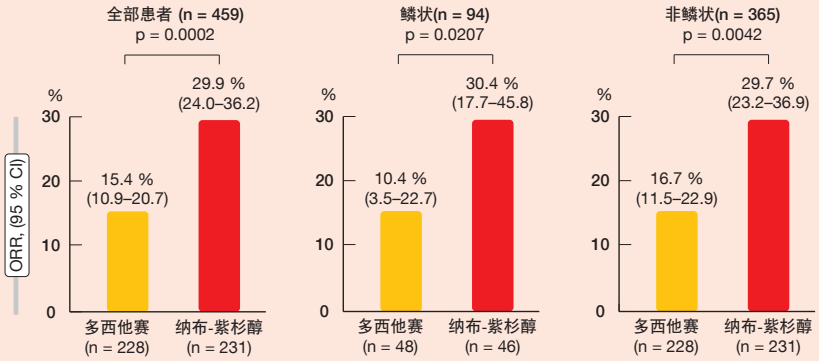
参考文献

1 **Popat S et al.,** A multicentre randomised phase III trial comparing pembrolizumab versus single-agent chemotherapy for advanced pretreated malignant pleural mesothelioma: the European Thoracic Oncology Platform (ETOP 9-15) PROMISE-meso trial. Ann Oncol 2020; 31(12): 1734-1745
2 **Krug LM et al.,** Vorinostat in patients with advanced malignant pleural mesothelioma who have progressed on previous chemotherapy (VANTAGE-014): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Oncol 2015; 16(4): 447-456
3 **Scherpereel A et al.,** Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2): a multicentre, open-label, randomised, non-comparative, phase 2 trial. Lancet Oncol 2019; 20(2): 239-253
4 **Quispel-Janssen J et al.,** Programmed death 1 blockade with nivolumab in patients with recurrent malignant pleural mesothelioma. J Thorac Oncol 2018; 13(10): 1569-1576
5 **Okada M et al.,** Clinical efficacy and safety of nivolumab: results of a multicenter, open-label, single-arm, Japanese phase II study in malignant pleural mesothelioma (MERIT). Clin Cancer Res 2019; 25(18): 5485-5492
6 **Fennell D et al.,** Nivolumab versus placebo in relapsed malignant mesothelioma: preliminary results from the CONFIRM phase 3 trial. WCLC 2020, PS01.11

 © Springer-Verlag

J-AXEL：在经先前治疗的NSCLC中纳布-紫杉醇（nab-paclitaxel）与多西他赛至少相当

纳布-紫杉醇是白蛋白结合的无溶剂的紫杉醇纳米颗粒制剂，其各种优点已有描述[1-3]。II期数据显示了经过先前治疗的晚期NSCLC患者的良好结果，ORR为32%，中位PFS为5个月[4]。因此，Nakamura等人报告的随机化III期研究在先前接受过细胞毒性化疗的IIIB/IV期或复发性NSCLC患者中比较了每三周的第1、8和15天100 mg/m²的纳布-紫杉醇与每三周60 mg/m2的多西他赛[5]。该分析旨在证明纳布-紫杉醇在OS方面的非劣效性。两组均纳入了约250名患者。



图： 在ITT人群中并根据组织学，采用纳布-紫杉醇和多西他赛获得的客观缓解率

显著的PFS和ORR获益

在意向治疗人群中确认了纳布-紫杉醇在OS方面的非劣效性，协议规定的界值为1.25（HR，0.85；95.2% CI，0.68–1.070）。纳布-紫杉醇和多西他赛的中位OS分别为16.2和13.6个月。按照协议规定，在显示出非劣效性之后，测试了在OS方面纳布-紫杉醇相对于多西他赛的优越性。然而纳布-紫杉醇并未显著提高生存率，PFS和ORR均是如此。纳布-紫杉醇和多西他赛的中位PFS为4.2与3.4个月（HR，0.76；p = 0.0042）。在整个组中（n = 459），对治疗有反应的患者占29.9%与15.4%（p = 0.0002；**图**）。对于具有鳞状组织学的患者（n = 94）为30.4%与10.4%（p = 0.0207），而对于非鳞状NSCLC的患者（n = 365）为29.7%与16.7%（p = 0.0042）。在根据不同年龄、性别、ECOG表现状态、组织学、吸烟状态、疾病阶段、*EGFR*突变状态和先前治疗的各个亚组中，纳布-紫杉醇的PFS和OS的结果更好。

多西他赛的血液学毒性和纳布-紫杉醇的神经病变

在AE中，采用多西他赛的白细胞减少和中性粒细胞减少的发生率明显高于纳布-紫杉醇（两次比较均p <0.0001），相应地，多西他赛使发热性中性粒细胞减少的发生率显著增加（22.1 %与2.0%）。另一方面，采用纳布-紫杉醇的周围感觉神经病变的发生率更高（55.5%与20.1%，p <0.0001）。作者在总结中强调，对于先前接受过治疗的晚期NSCLC患者，应将纳布-紫杉醇视为标准选择。

参考文献

1 Desai N et al., Increased antitumor activity, intratumor paclitaxel concentrations, and endothelial cell transport of cremophor-free, albumin-bound paclitaxel, ABI-007, compared with cremophor-based paclitaxel. Clin Cancer Res 2006; 12(4): 1317-1324

2 Sasaki Y et al., Phase II trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel as second-line chemotherapy for unresectable or recurrent gastric cancer. Cancer Sci 2014; 105(7): 812-817

3 Gradishar WJ et al., Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2009; 27(22): 3611-3619

4 Sakata S et al., Phase II trial of weekly nab-paclitaxel for previously treated advanced non-small cell lung cancer: Kumamoto thoracic oncology study group (KTOSG) trial 1301. Lung Cancer 2016; 99: 41-45

5 Nakamura A et al., Phase III study comparing nab-paclitaxel with docetaxel in patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer_J-AXEL. WCLC 2020, OA03.05

© Springer-Verlag

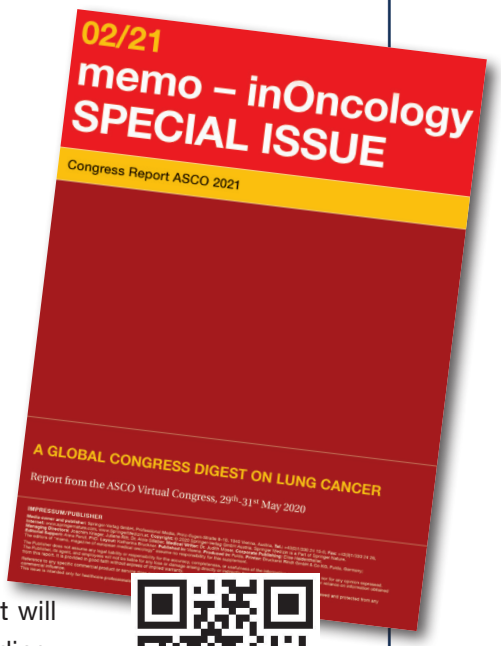
www.memo inoncology.com

WCLC 2020 – virtual

Luis M. Montuenga talks about factors that are impeding the implementation of low-dose computed tomography lung cancer screening at the global level and describes biomarkers/molecular technologies that are promising with respect to early detection of lung cancer. Moreover, he summarizes advantages and drawbacks of pan-cancer ctDNA analysis in liquid biopsy.

Alex Spira highlights the advantages, shortcomings and the future potential of antibody-drug conjugates, the balance between pro- and anti-inflammatory cytokines within the tumor microenvironment, and the preclinical evidence for targeting inflammatory cytokines in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer.

Ming Tsao relates to the innovations of the 5th edition of the WHO classification of lung tumors in terms of additional chapters, new tumor types and grading systems. Additionally, he discusses the use of organoids as potential platforms for drug testing and biomarker validation, as well as miRNAs for early lung cancer detection.



Forthcoming Special Issue

This special issue will be offering a synopsis from the ASCO 2021 that will be held in June 2021. The report promises to make for stimulating reading, as the ASCO Congress itself draws on the input from a number of partner organisations, representing a multidisciplinary approach to cancer treatment and care. Again, lung cancer will be at the heart of this special issue.

ASCO 2021
Annual Meeting

JUNE 4–8, 2021