Springer Medizin

© Springer-Verlag 2021

www.memoinoncology.com

02/21

memo – inOncology 特刊

2021年ASCO大会报告

肺癌全球大会文摘

ASCO线上会议报告，2021年6月4日-8日

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:** © 2021 Springer-Verlag GmbH Austria. Springer Medizin is a 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. **出版编辑/编辑支持：** Anna Fenzl, PhD. **版面设计：** Katharina Bruckner. **出版地：** Vienna. **制作地：** Fulda. **印刷：** Druckerei Rindt GmbH & Co KG, Fulda, Germany; 《memo, magazine of european medical oncology》杂志编辑对本副刊不承担任何责任。

本出版社不对在此提供信息的准确性、完整性或实用性，或者任何观点意见承担任何法律责任或义务。

本出版社、其代理商及雇员对因持有、出版、使用或依赖从本报告获得的信息而直接或间接造成的损失或破坏一律不承担任何责任。报告内容基于诚信提供，但不附带任何暗示保证。

本出版社不对提及的任何特定商品或服务作出认可或推荐。所有文章均经过同行评审，并且未受到任何商业影响。

本期内容仅针对美国、英国和澳大利亚以外的医疗专业人士。

目录

3 序言

3 早期肺癌：免疫治疗标准

6 *EGFR*突变型疾病：针对敏感突变和耐药性介导突变的策略

11 KRAS、MET、ROS1、HER2：当前观点

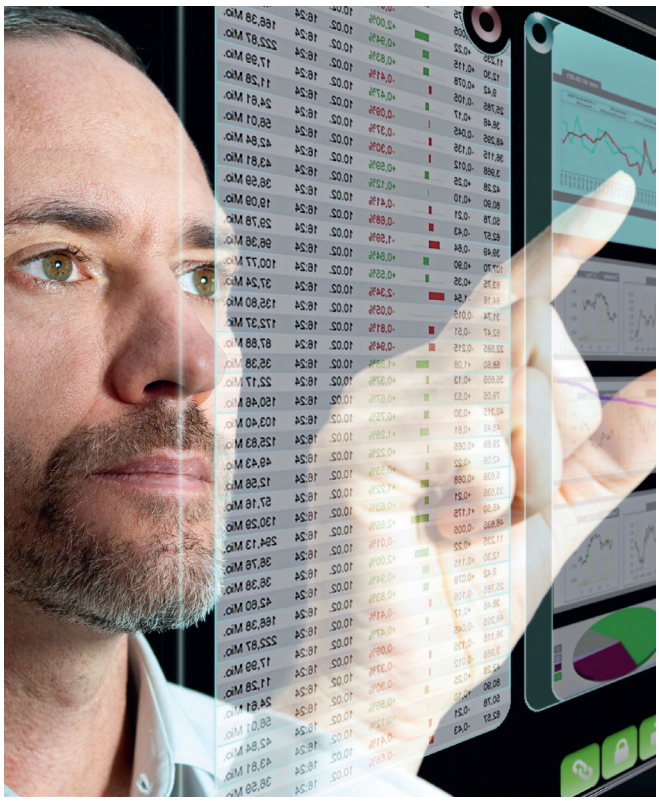
13 免疫疗法：从预测因子到抗生素

18 检查点抑制在致癌基因驱动的肺癌中表现如何？

20 经由抗血管发生来增强免疫支持机制

22 为SCLC患者开辟新路径

23 靶向疗法经常会出现耐药性



© audioundwerbung / Getty Images / iStock

编辑委员会成员：

Alex A. Adjei, MD, PhD, Mayo Clinic, Department of Oncology, Rochester, MN, 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
Michael Duruisseaux, MD, PhD, Hôpital Louis Pradel, Lyon, France
Wolfgang Hilbe, MD, Departement of Oncology, Hematology and Palliative Care, Wilhelminenspital, Vienna, Austria
Frau Vera Hirsh, MD, McGill University, Health Centre, Montreal, Quebec, Canada
Maximilian Hochmair, MD, Department of Respiratory and Critical Care Medicine, KH Nord, Vienna, Austria
Maarten Lambrecht, MD, PhD, Department of Oncology, University of Leuven, Leuven, Belgium
Herbert H F Loong, MD, The Chinese University of Hong Kong, Department of Clinical Oncology, Hong Kong
Stephen Liu, MD, SOM Medicine Academic Department, Washington DC, USA
Massimo Di Maio, MD, National Institute of Tumor Research and Therapy, Foundation G. Pascale, Napoli, Italy
Filippo de Marinis, MD, PhD, Director of the Thoracic Oncology Division at the European Institute of Oncology (IEO), Milan, Italy
Barbara Melosky, MD, FRCPC, University of British Columbia and British Columbia Cancer Agency, Vancouver, Canada
Nir Peled, MD, PhD, Pulmonologist & Medical Oncologist, Thoracic Cancer Unit, Petach Tiqwa, Israel
Robert Pirker, MD, Medical University of Vienna, Vienna, Austria
Martin Reck, MD, Lungen Clinic Grosshansdorf, Grosshansdorf, Germany
Matthias Scheffler, MD, Lung Cancer Group Cologne, Universitätsklinikum Köln, Cologne, Germany
Riyaz Shah, PhD, FRCP, Kent Oncology Centre, Maidstone Hospital, Maidstone, UK
Yu Shyr, PhD, Department of Biostatistics, Biomedical Informatics, Cancer Biology, and Health Policy, Nashville, TN, USA
Masahiro Tsuboi, MD, Kanagawa Cancer Center, Yokohama, Japan
Yi-Long Wu, MD, FACS, Guangdong Lung Cancer Institute, Guangzhou, PR China

本期Lecture Board:
Maximilian Hochmair, MD; Donald Harvey, PharmD; Martin Reck, MD, PhD

Boehringer Ingelheim BeiGene

由Boehringer Ingelheim和BeiGene提供非限制性赞助

 © Springer-Verlag

序言

亲爱的同事们，

如同2020年，2021年的美国临床肿瘤学会（ASCO）年会在线召开，科学和教育项目均于6月4日至8日举行。在所展示的超过2,500篇摘要中，肺癌领域的发现当属令人激动的消息。免疫检查点抑制在跨治疗线的连续护理中取得进展，并且目前正在定义早期肺癌的新标准。在经历完全切除的患者中，IMpower010试验将PD-L1抑制确立为表达PD-L1的II-IIIA期NSCLC中的新辅助选择。此前，基于PACIFIC研究，另一种PD-L1抑制剂改变了对放化疗有反应的具有不可切除III期肿瘤的患者的治疗。在这里，最新的结果揭示了持久的获益。

对于靶向疗法，也已获得重要数据，不仅涉及治疗的个性化调整，还涉及应对随之而来的耐药性。对于*EGFR*突变型肺癌，已鉴别出多种取决于所施用药剂的类型的耐药性机制。解决手段可以是靶向替代的畸变，例如*HER3*，或使用同时抑制可能的耐药性机制和主要靶标的方案。根据CodeBreaK100试验的探索性分析，灭活性体细胞突变如*STK11*和*KEAP1*也可能在从一开始就对KRAS抑制的活性具有预测作用。正如在ASCO 2021上报告的各种分析所证明的，免疫疗法和靶向治疗可以相互配合，这尤其适用于*KRAS*突变条件。测序在使用检查点抑制剂和靶向酪氨酸激酶抑制剂以及抗血管生成剂方面可以发挥重要作用，从而创建免疫支持性肿瘤微环境。

此外，小细胞肺癌正在分子水平下被进一步表征，在未来，基因和生物标志物的差异表达可能提供关于治疗脆弱性的信息。眼下，创新性的策略如双特异性T细胞衔接器疗法正在医疗需求远未得到满足的复发性SCLC患者中测试。在医疗设备正在得到完善以提高个体患者水平下的疗效和耐受性的同时，我们希望未来可以在会议上再次会面，听取将进一步推进日常患者护理的突破。

© author's own

Martin Reck, MD, PhD
德国大汉斯多夫
北气道研究中心胸腔肿瘤部
德国肺病研究中心
大汉斯多夫肺癌试验中心

早期肺癌：免疫治疗标准

IMpower010：阿特珠单抗（atezolizumab）的辅助给予

尽管已经有确立的策略，例如，铂类化疗和EGFR靶向药物，但在完全切除的早期NSCLC（IB-IIIA期）条件下对改进的辅助治疗的需求仍远未得到满足。因此，全球III期IMpower010试验在接受了肺叶切除术或全肺切除术以及随后1-4个化疗周期的IB-IIIA期肺癌患者中测试了每21天1200 mg持续16个周期的抗PD-L1抗体阿特珠单抗，并与最佳支持性护理（BSC）相比较。*EGFR*突变和*ALK*重排不属于该研究中的排除标准。无病生存期（DFS）定义为主要终点。在三个主要分析群体中进行了分层测试：PD-L1肿瘤细胞（TC）≥1 % II-IIIA期群体（n=476）；全随机II-IIIA期群体（n=882）；和ITT群体（IB-IIIA期；n=1,005）。

根据由Wakelee等人在ASCO 2021年会上介绍的预先计划的中期分析，阿特珠单抗在PD-L1 TC≥1 % II-IIIA期群体（未达到与35.3个月；HR, 0.66；p=0.004；**图1**）和全随机II-IIIA期群体（42.3与35.3个月；HR, 0.79；p=0.02）中都产生了显著DFS获益[1]。曲线在早期分离并且在两个群体中保持分离。全随机队列的亚组分析显示DFS获益随PD-L1表达增加，因为PD-L1≥50 %、≥1和< 1 %的组的风险降低分别为57 %、34 %和3 %。在包括患有IB期疾病的患者的ITT群体中，DFS在分析时未越过显著性边界（未达到与37.2个月；HR, 0.81）。测试将会在该组中继续进行。

© Springer-Verlag

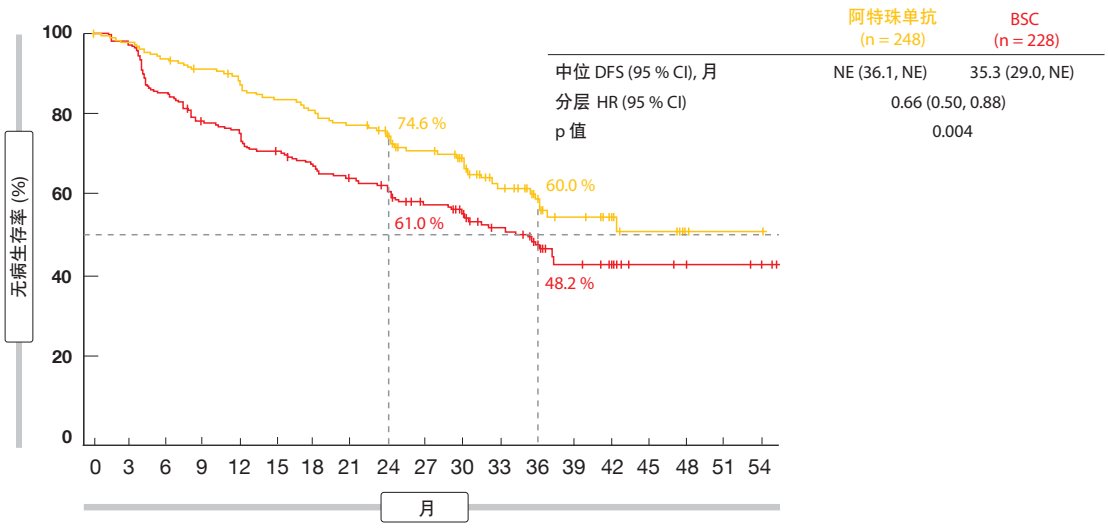


图1： 阿特珠单抗与BSC相比在PD-L1肿瘤细胞≥1 % II-IIIA期群体中的无进展存活率的优越性

总体生存期（OS）数据尚不成熟，并且未正式经统计学计划评估。然而，在PD-L1≥1 % II-IIIA期群体中出现了OS改善的趋势（HR, 0.77）。在诸多适应症和治疗线中，阿特珠单抗的安全特性与先前该治疗作为单一药剂的经验相一致。总之，IMpower010是首个在铂类化疗后的辅助NSCLC条件下显示出DFS改善的癌症免疫疗法III期研究。作者的结论是，可以考虑将阿特朱单抗作为PD-L1 TC≥1 % II-IIIA期非小细胞肺肿瘤患者的一种改变实践的辅助治疗选择。

新辅助纳武单抗（nivolumab）的加入

随机化III期CheckMate 816试验在患有新诊断的、可切除的II-IIIA NSCLC的患者中测试了纳武单抗外加化疗的新辅助使用，并与单独化疗相比较。Forde等人证明，该组合显著改善了主要终点病理完全缓解（pCR），同时保持可耐受的安全特性[2]。在ASCO 2021上，报告了其他疗效数据和关键的手术结果[3]。

在随机分配至各组的179名患者中，用纳武单抗治疗的患者中接受根治性手术的比例在数值上更高（83%与75%）；在该组中，较少的患者接受全肺切除术，微创手术使用得更多。疾病的基线状态不影响pCR改善。在IB/II期中，纳武单抗外加化疗相比于化疗的中位残留存活肿瘤百分比分别为28 %与79 %；对于IIIA期，该值为8 %与70 %。尽管在R0切除的实验组中存在数值优势，但在切除的彻底性方面没有发生差异。

证明新辅助纳武单抗外加化疗方案是可耐受的，并且加入PD-1抑制剂未增加术后并发症的发生率。观察到全级别的手术相关不良事件的发生率为41%与47%。总之，目前CheckMate 816所报告的安全性和手术结果数据以及pCR的显著改善支持纳武单抗与化疗的组合作为潜在的新辅助选择，用于患有可切除NSCLC的患者。将继续推进该研究以获得无事件生存的其他主要终点和进一步的结果。

*EGFR*突变型NSCLC中的吉非替尼（gefitinib）与化疗

尽管基于顺铂的辅助化疗是完全切除的II-III期NSCLC患者的标准护理，但复发率很高。在日本进行的随机化III期IMPACT试验检验了EGFR-TKI辅助治疗改善*EGFR*突变型肿瘤患者的结果这一假设[4]。在该研究中，II-III期肿瘤完全切除后的患者被随机分配至250 mg/d持续24个月的吉非替尼或每3周1次持续4个周期的顺铂外加长春瑞滨（vinorelbine）。每组包含116人。

由于吉非替尼相比化疗未显著延长DFS（35.9与25.0个月；HR, 0.92；p=0.63），IMPACT未达到其主要终点。31.8%和34.1%的患者5年无疾病。然而，根据探索性亚组分析，一些患者，例如年龄≥70岁的患者，获益于吉非替尼。OS分析未显示出差别，曲线几乎重合。但亚组分析同样证明在年龄≥70岁的组中有EGFR抑制获益。

辅助吉非替尼的毒性可接受。3/4级中性粒细胞减少症和白细胞减少症在顺铂/长春瑞滨治疗组中频发，但在吉非替尼组中可以忽略，吉非替尼组中转氨酶升高和皮疹最为常见。由于脑梗塞、自杀和肺炎，顺铂/长春瑞滨组发生了3例治疗相关的死亡。正如作者在其结论中指出的，辅助吉非替尼在DFS和OS方面的明显非劣效性可以证明其可用于选定的患者亚组，尤其是那些被认为不适合使用顺铂/长春瑞滨进行辅助化疗的患者。

5年时的持久获益：PACIFIC

随机化、双盲、安慰剂对照的III期PACIFIC试验改变了患有不可切除的III期NSCLC且在铂类放化疗后疾病没有进

© Springer-Verlag

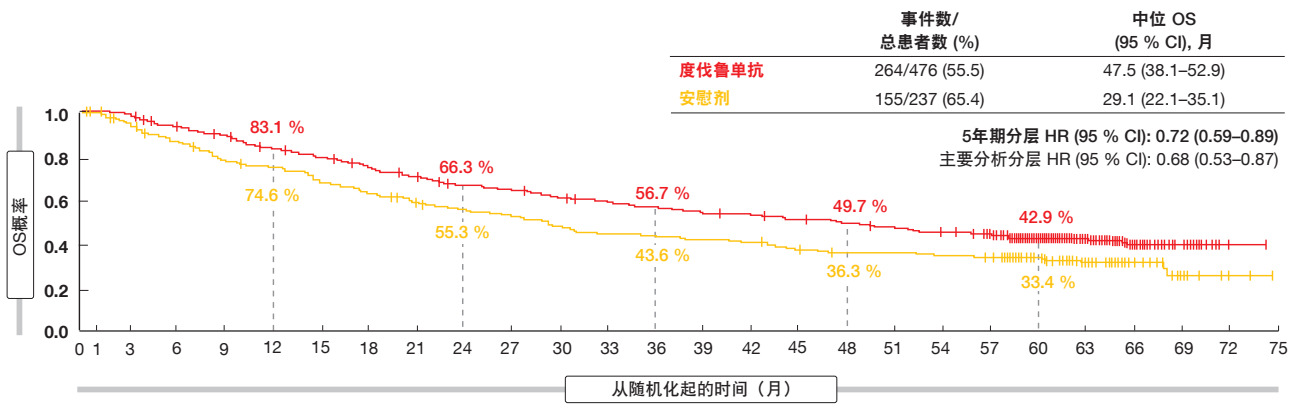


图2： PACIFIC试验中度伐鲁单抗与安慰剂的长期总体生存益处

展的患者的治疗。在该条件下，抗PD-L1抗体度伐鲁单抗（durvalumab）与安慰剂相比显著改善了OS（p=0.00251）和PFS（p < 0.0001），因此被确立为标准护理[5, 6]。在最后一名患者进行随机化后约5年，进行了探索性生存分析[7]。

此时，全部随机化患者的中位随访时间为34.2个月。数据显示，度伐鲁单抗与安慰剂的OS和PFS益处与初步分析一致[5, 6]。5年时，实验组中的患者仍有28 %的死亡风险降低，OS率分别为42.9%与33.4%（**图2**）。5年PFS率分别为33.1%与19.0%，对应于进展或死亡风险降低45%。类似地，亚组的最新OS和PFS与初步分析时报告的结果一致。

作者指出，这些发现证明PACIFIC方案具有稳健持久的OS益处和持续的PFS益处。度伐鲁单抗治疗的患者中有约三分之一仍存活且在5年时无疾病进展，这为该条件下的标准护理确立了新的基准。

ctDNA作为早期复发的预测因子

研究了基于循环肿瘤DNA（ctDNA）分析的液体活检物以检测局限性NSCLC患者的残留病和复发。微小残留病的评估可以帮助鉴别出可获益于辅助疗法的患者。因此，Gale等人使用个性化测序测定评估了系列血浆样品中的ctDNA以探索在经治愈性治疗的IA-IIIB期NSCLC患者中在复发时或复发之前进行ctDNA检测的可行性和预后价值[8]。纳入了88人；其中78.4%接受了手术，21.6%接受化疗。进行肿瘤外显子组测序以鉴别体细胞突变，并为每位患者开发了个性化ctDNA测定。在治疗前后以及在3、6和9个月时收集血浆样品。对于17名患者，在疾病进展时收集了额外的血浆。这些患者的中位随访时间为3年。

根据发现，残留ctDNA能预测早期复发。使用敏感的患者特异性血浆测序测定来监测复发时或复发前的ctDNA被证明可行。治疗结束后2周至4个月时检测出ctDNA与更短的无复发生存（HR，14.8；$p < 10^{-5}$）和OS（HR, 5.48；p < 0.0003）有关。在疾病进展的患者中，检测出ctDNA先于临床进展，平均提前期为212.5天。

总之，这些结果支持新出现的证据，即ctDNA监测可以在临床进展前数月可靠地检测出治愈性治疗后的残留病，并提供鉴别可能从辅助疗法获益的患者的机会。 ■

参考文献

1 Wakelee HA et al., IMpower010: primary results of a phase 3 global study of atezolizumab vs best supportive care after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIA non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 8500)
2 Forde PM et al., Nivolumab + platinum-doublet chemotherapy vs chemo as neoadjuvant treatment for resectable (IB-IIIA) non-small cell lung cancer in the phase 3 CheckMate 816 trial. AACR Annual Meeting 2021, abstract CT003
3 Spicer J et al., Surgical outcomes from the phase 3 CheckMate 816 trial: nivolumab + platinum-doublet chemotherapy vs. chemotherapy alone as neoadjuvant treatment for patients with resectable non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 8503)
4 Tada H et al., Adjuvant gefitinib versus cisplatin/vinorelbine in Japanese patients with completely resected, EGFR-mutated, stage II-III non-small cell lung cancer (IMPACT. WJOG6410L): a randomized phase 3 trial. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 8501)
5 Antonia SJ et al., Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2017; 377(20): 1919-1929
6 Antonia SJ et al., Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. N Engl J Med 2018; 379(24): 2342-2350
7 Spiegel DR et al., Five-year survival outcomes with durvalumab after chemoradiotherapy in unresectable stage III NSCLC – an update from the PACIFIC trial. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 8511)
8 Gale D et al., Residual ctDNA after treatment predicts early relapse in patients with early-stage NSCLC. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 8517)

© Springer-Verlag

*EGFR*突变型疾病：针对敏感突变和耐药性介导突变的策略

靶向HER3：帕曲妥单抗-德卢替康（patritumab deruxtecan）

EGFR酪氨酸激酶抑制剂（TKI）是*EGFR*突变型NSCLC患者的既定一线选择，但从长远来看不可避免地会产生耐药性。在EGFR TKI耐药性的背景下，已经鉴别了多种基因组改变[1, 2]。HER3在83%的NSCLC肿瘤中表达[3]，不会在*EGFR*突变型疾病中赋予对EGFR TKI疗法耐药性。因此，靶向HER3的抗体-药物偶联物帕曲妥单抗-德卢替康（HER3-Dxd）是EGFR TKI治疗失败后潜在有效的后续选择。

I期U31402-A-U102剂量递增和剂量扩展研究在EGFR-TKI耐药性NSCLC患者中测试了HER3-Dxd。在ASCO 2021上, Jänne等人报告了该试验中用5.6 mg/kg剂量治疗的57名患者的汇总疗效结果。介绍了总计81人的安全性；该组包含剂量递增和剂量扩展队列1中的全部患者（即，具有腺癌组织学和*EGFR*突变的经预先治疗的患者）[4]。整个群体接受的中位先前治疗线为4。疗效群体和安全性群体中分别有91%和80%接受铂类化疗。

对不同耐药性机制的疗效

尽管经大量的预先治疗，患者仍经历了具有临床意义的持久抗肿瘤效果。HER3-Dxd产生了39%的确认ORR和72%的疾病控制率（DCR）。中位缓解持续时间为6.9个月，中位PFS为8.2个月。先前用奥希替尼（osimertinib）和铂类化疗治疗的患者亚组显示相似的疗效；这里的ORR、DCR和中位PFS分别为39 %、68 %和8.2个月。证明HER3-Dxd对多种EGFR耐药性机制有活性，并且对根据膜H评分的基线HER3表达谱具有活性。HER3在所有可评估患者的肿瘤中均有表达，并且与上次EGFR TKI给药后的时间无关。此外，无论是否存在CNS转移，治疗都是有效的。

在疗效群体中，57名患者中有40名在基线时在血浆中具有可检测的*EGFR*外显子19缺失或L858R突变。这些畸变在第3或6周时的早期清除，与未清除相比，与改善的最佳缓解（**图1**）和延长的PFS（8.3与4.4个月；HR, 0.33）有关。HER3-Dxd显示出可管控的安全特性。在5.6 mg/kg和全剂量群体中，由于治疗期间出现的AE（TEAE）导致的治疗中断率分别低至11%和9%。在≥3级的TEAE中，血小板和中性粒细胞计数减少最常见。治疗相关的间质性肺病事件的发生率较低（占总群体的5%），且不是4/5级。正在*EGFR*突变型NSCLC条件下进一步评估HER3-Dxd。

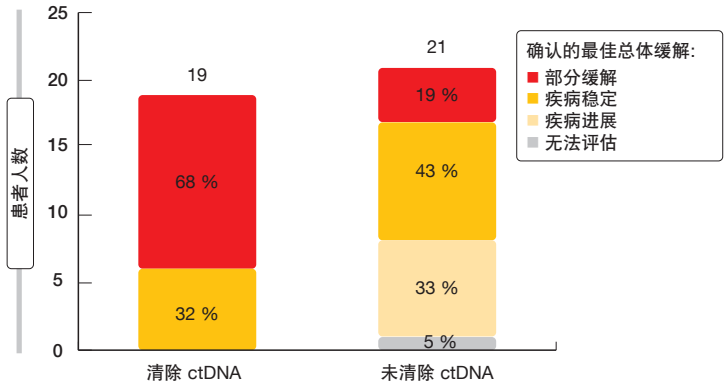


图1： 在采用帕曲妥单抗-德卢替康的治疗中早期清除ctDNA中的外显子19缺失和L858R突变时观察到的患者缓解改善

奥希替尼后的阿米万单抗（amivantamab）/拉泽替尼（lazertinib）

在使用第三代TKI奥希替尼治疗时出现疾病进展的患者中，耐药突变最常是EGFR依赖性的（例如，*C797S*突变）或MET依赖性的（例如，*MET*扩增）[5, 6]。其他途径如PIK3CA或RAS/RAF也可能参与其中，但在40-50%的患者中无法确定耐药机制。多种机制同时发生很常见。

奥希替尼失败后的潜在治疗方法是阿米万单抗（一种靶向EGFR和MET的双特异性抗体）与强力第三代EGFR TKI拉泽替尼的组合。两种药机都显示出针对多种*EGFR*突变的临床活性[7-11]。基于这些观察结果，在I期CHRYSALIS试验的剂量扩展阶段中采用阿米万单抗外加拉泽替尼治疗了45名具有*EGFR*外显子19缺失或L858R突变的未化疗患者，这些患者经奥希替尼治疗后疾病进展。阿米万单抗从第2周期起以每两周1050 mg（体重< 80 kg）或1400 mg（≥80 kg）的剂量静脉内给予，而拉泽替尼每天口服240 mg。

在ASCO 2021上介绍的分析表明该组合带来持久缓解[12]。在中位随访时间11.0个月后，ORR为36%，并且64%的患者显示出临床获益（即，完全

© Springer-Verlag

表1
在具有或不具有基于EGFR/MET的耐药性的患者和具有MET/EGFR表达的患者中用阿米万单抗/拉泽替尼获得的结果

亚组	总体缓解率（%）	中位缓解持续时间（月）	临床获益率（%）	中位无进展生存期（月）
具有经鉴定的基于EGFR/MET的耐药性的患者 (NGS) n = 17	47	10.4	82	6.7
不具有经鉴定的基于EGFR/MET的耐药性的患者 (NGS) n = 28	29	8.3	54	4.1
具有EGFR/MET表达的患者（IHC染色） n = 10	90	9.7	100	12.5

或部分缓解，外加疾病稳定≥11周）。中位缓解持续时间为9.6个月；69%的患者缓解至少6个月。中位PFS为4.9个月。该分析同时揭示该方案具有可管控的安全性。最常见的AE是输注相关反应、皮疹和甲沟炎，其中大部分评级为1或2级。分别有18%和4%的患者发生治疗相关的剂量降低和中断。

根据NGS和IHC的患者选择

CHRYSALIS试验的设计包括使用新一代测序（NGS）和免疫组织化学（IHC）的生物标志物分析。根据NGS，45名患者中的17人具有基于EGFR或MET的耐药性。在其余的28名患者中，12人具有可鉴定的改变，如*PIK3CA* E545K突变或*CCND1*扩增。在ORR、缓解持续时间、临床获益率和PFS方面，具有基于EGFR/MET的耐药性的患者比不具该耐药性的患者表现更好（**表1**）。然而，经确认的缓解者中有一半并未被NGS鉴别。

在20个病例中，肿瘤活检物足以在NGS后用于IHC染色。其中，10名患者的组合EGFR/MET H评分≥400，并且该组的结果优秀（**表1**）。无论潜在的遗传耐药机制如何，IHC都能鉴别出患者。因此，作者提议，根据IHC的EGFR/MET表达可用作鉴别潜在缓解者的替代途径。I/Ib期CHRYSALIS-2研究将寻求在新的经奥希替尼预先治疗的队列中前瞻性地验证这些生物标志物（NCT04077463）。

*MET*扩增：策略的比较

尽管*MET*扩增是针对EGFR TKI疗法的获得性耐药性的重要机制，但尚无基于这种畸变的进行性疾病的治疗标准。通常使用三种策略：EGFR-TKI和MET-TKI联合疗法、MET-TKI单一疗法或化疗。一项真实世界研究在70名患有*EGFR*突变型NSCLC且带有获得性*MET*扩增的患者中比较了这三种方法[13]。治疗包括EGFR TKI疗法外加克唑替尼（crizotinib）（n=38）、单独克唑替尼（n=10）或化疗（n=22）。

该组合在整个队列中显示出最有利的结果。与化疗相比，在ORR（p=0.026）、DCR（p=0.016）和PFS（p=0.036）方面具有显著优势。三组的OS相当。此外，EGFR TKI外加克唑替尼方法在具有并发*TP53*突变或*EGFR*扩增（它们是三个队列中最常见的并发突变）的患者中显示出活性。正如作者所指出的，联合EGFR和MET抑制可能是该患者亚组的首要选择。

序贯阿法替尼（afatinib）-奥希替尼的有利发现

在大约50-70%的病例中，在第一代和第二代EGFR TKI失败后，T790M突变成为主要的耐药机制[14-17]。众所周知，使用奥希替尼可以有效靶向T790M。阿法替尼和奥希替尼的序贯给予已被证明有助于延长T790M耐药患者的无化疗治疗[18]。在ASCO 2021上报告的来自韩国的真实世界数据评估了以下四组接受一线阿法替尼疗法的患者的治疗时间：在存在T790M的情况下，被开具后续奥希替尼处方的患者（队列A；n=116）；在没有T790M的情况下，接受其他后续治疗的患者（队列B；n=143）；接受其他治疗且T790M状态未知的患者（队列C；n=111）；和仅接受阿法替尼治疗且尚未接受任何二线疗法的患者（队列D；n=367）[19]。

总研究群体的中位治疗时间（TOT）为23.42个月。对于队列A-C，一线条件下的中位TOT分别为17.43、14.19和7.13个月，因此证明了阿法替尼-奥希替尼顺序的最有利结果。队列D中的TOT为42.61个月，这表明一线阿法替尼可使某些患者保持长期、无化疗的疾病控制。在二线中，队列A再次显示出最佳结果，TOT为11.04个月；对于队列B和C，TOT分别为3.32和2.43个月。

类似地，队列A中第一线和第二线的缓解率最高。在阿法替尼治疗后出现进展的患者中，70.81%进行了再活检。其中，T790M的检出率为44.27%。根据作者的结论，在获得T790M耐药突变后，阿法替尼继以奥希替尼是一种可行且有效的策略。

带有外显子20插入的患者的结果

在*EGFR*突变中，外显子20插入突变（Exon20ins）是第三常见的改变，发生率高达12% [20, 21]。目前，尚无靶

© Springer-Verlag

向治疗获批用于转移性条件下的带有Exon20ins的肺癌患者。已观察到EGFR TKI、铂类化疗、多西他赛（docetaxel）和免疫疗法的活性有限[22-28]。

Chouaid等人进行的回顾性真实世界研究描述了携带*EGFR* Exon20ins的晚期非鳞状NSCLC患者的治疗模式和临床结果[29]。数据来源是法国流行病学战略与医学经济学晚期转移性肺癌数据平台（French Epidemiological Strategy and Medical Economics Advanced and Metastatic Lung Cancer Data Platform）。在总共13,737名患者中，根据*EGFR*突变状态定义了四个队列：有Exon20ins，无外显子19缺失/L858R突变（n=61）；常见的*EGFR*突变（即，有外显子19缺失或L858R，无Exon20ins；n=1,049）；其他*EGFR*突变（n=439）；野生型*EGFR*突变或未检测（n=12,188）。

Exon20ins组占总数的3.9%，证实这是NSCLC患者中罕见的畸变。在该队列中，74.1%患者被施用一线化疗，13.7%被施用EGFR TKI治疗，8.6%被施用免疫疗法。患者的预后与野生型*EGFR*突变或未检测组相似，比常见或其他*EGFR*突变组差（**表2**）。与带有常见*EGFR*突变的患者相比，中位OS明显缩短（24.3与35.4个月；p=0.049），中位PFS（7.0与8.9个月；p=0.0167）也是如此。作者指出，这些观察结果突出了推进对带有外显子20插入突变的患者的治疗的必要性。

铂预先治疗后的mobocertinib

同类首个口服不可逆EGFR TKI mobocertinib已开发用于抑制*EGFR* Exon20ins和其他有或没有T790M的*EGFR*突变。Mobocertinib正在I/II期研究中包括的总共七个队列中进行临床评估。在ASCO 2021上，Ramalingam等人报告了经铂预先治疗的患者（PPP；即在剂量递增、扩展或EXCLAIM队列中接受160 mg/d mobocertinib的铂类治疗后患有Exon20ins阳性转移性NSCLC的患者）和EXCLAIM队列（即，接受mobocertinib 160 mg/d的经先前治疗的患有Exon20ins阳性转移性NSCLC的患者）的结果[30]。PPP和EXCLAIM队列分别包括114和96人。

Mobocertinib诱导了深度持久的缓解。根据独立审查委员会，PPP和EXCLAIM队列的ORR分别为28%和25%。两组中近80%的患者达到了疾病控制（分别为78%和76%）。在PPP队列中，中位缓解持续时间为17.5个月，而在EXCLAIM队列中尚未达到。PPP队列中的中位PFS和OS分别为7.3和24.0个月。

缓解的发生独立于预先治疗，并且在多个Exon20ins亚型上出现，无论其频率或距C螺旋的位置如何。与已知的EGFR TKI安全特性一致，mobocertinib引发的AE主要包括可管控的胃肠道和皮肤事件。在PPP和EXCLAIM队列中，AE导致的剂量减少的发生率分别25%和22%。分别有17%和10%的患者必须中断治疗。

使用EORTC QLQ-LC13和EORTC QLQ-C30问卷在EXCLAIM队列中评估了患者报告的结果。据表明，呼吸困难、咳嗽和胸痛相对于基线的临床意义改善在第2周期中很明显，并在整个治疗过程中得以保持。同样，尽管在治疗期间胃肠相关症状评分恶化，但在研究期间保持了平均水平的总体健康状况/生活质量评分。作者总结到，mobocertinib在经先前治疗的患有*EGFR* Exon20ins阳性转移性NSCLC的患者中显示具有有利的风险-收益特性，并且可能为这一需求远未得到满足的群体提供有意义的治疗选择。

Exon20ins阳性疾病中的阿米万单抗

表2
相比于带有其他突变的患者，带有*EGFR*外显子20插入突变的患者的总体生存期和无进展生存期较差

	EGFR 外显子20插入 (n = 61)	常见*EGFR*突变 (n = 1,049)	其他*EGFR*突变 (n = 439)	*EGFR*野生型或未测试 (n = 12,188)
总体生存期				
中位OS, 月	24.3	35.4	41.7	20.7
12个月OS率, %	82.5	83.3	83.4	62.9
24个月OS率, %	52.6	66.1	66.9	46.5
36个月OS率, %	27.1	48.8	52.4	36.1
无进展生存期				
中位OS, 月	7.0	8.9	8.3	5.4
12个月OS率, %	24.3	35.8	35.3	24.4
24个月OS率, %	4.4	13.0	14.4	12.1
36个月OS率, %	4.4	4.3	7.5	7.1

© Springer-Verlag

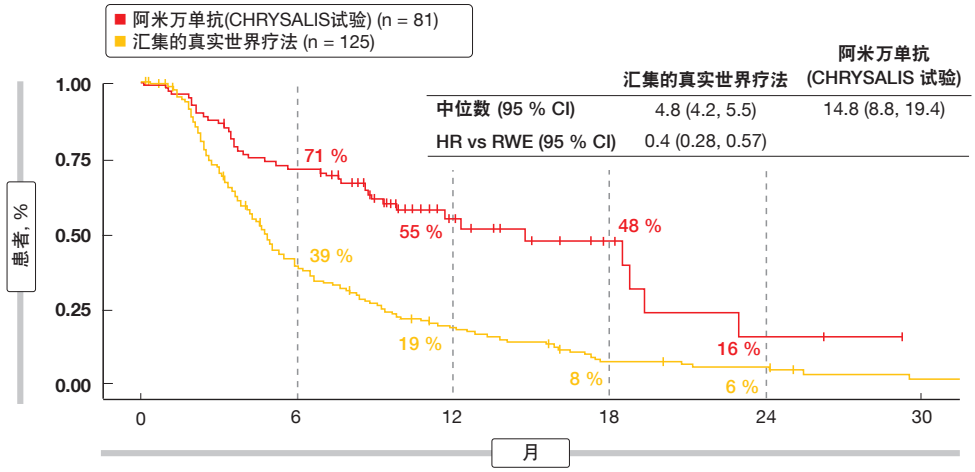


图2： 与来自三个数据库的真实世界结果相比，带有*EGFR*外显子20插入突变的患者使用单药阿米万单抗时至下一治疗的时间

在CHRYSALIS试验中，阿米万单抗单一疗法在患有晚期NSCLC且带有*EGFR* Exon20ins的患者中显示出持久的缓解[8, 9]。Minchom等人在真实世界条件下在接受过先前铂类化疗的带有Exon20ins的肺癌患者中评估了阿米万单抗与医生所选择的抗癌治疗的疗效[31]。为此，研究人员将来自包括在CHRYSALIS中的Exon20ins群体的81名铂治疗后的患者的疗效分析集与源自三个真实世界的美国数据集的外部对照分析集（n=174）进行了比较。对照患者符合CHRYSALIS研究的相关合格标准。他们最常见的疗法是非铂类化疗、免疫疗法、含铂方案和EGFR TKI。

与真实世界队列相比，阿米万单抗治疗的患者的进展风险降低了53%（中位PFS，8.3与2.9个月；HR，0.47）且死亡率降低51%（中位OS，22.8与12.8月；HR，0.49）。至下一治疗的时间延长了10个月（14.8与4.8个月；HR，0.40；**图2**）。正如作者所指出的，外部对照的较差表现反映了当前可用的真实世界治疗的无效性，并突显了为患有晚期NSCLC且带有*EGFR* Exon20ins的患者确定更多靶向治疗的迫切需要。

真实世界中的罕见突变

据估计，被归类为罕见的*EGFR*突变，即不属于缺失19或L858R突变的突变，占*EGFR*突变库的7%-23% [32]。对TKI疗法敏感的“主要”罕见突变包括G719X、S768I和L861Q。尽管这是一个高度异质性的群组，Exon20ins突变被认为对EGFR TKI具有耐药性。已知T790M会赋予对第一代和第二代TKI的耐药性。对于其他罕见突变，关于TKI敏感性的数据很少。此外，多达三分之一的*EGFR*突变型肿瘤携带复合突变。可以预期，更多地使用基于测序的灵敏检测方法和液体活检将增加在真实世界临床实践中检测到的罕见突变的频率[33]。

在欧洲和亚洲9个国家进行的真实世界队列研究UpSwinG调查了带有≥1个罕见*EGFR*突变并接受过EGFR TKI（阿法替尼、吉非替尼、厄洛替尼（erlotinib）、奥希替尼）的患者在第一线或第二线中的治疗和结果[34]。分析中总共包括246人。大多数是亚洲人，其中不到10%有脑转移，因为活动性脑转移构成了排除标准。

分析表明，EGFR TKI通常是首选的一线治疗（91.9%与化疗的8.1%）。阿法替尼是最常用的指标疗法（54.1%），其次是吉非替尼（28.7%）、厄洛替尼（14.3%）和奥希替尼（2.9%）。TKI疗法在至治疗失败的时间（TTF）、OS和ORR等主要终点方面取得了可喜的结果。阿法替尼和第一代TKI的TTF分别为11.3和8.8个月，OS分别为24.5和24.2个月。总体而言，一线治疗中43.9%的患者获得部分缓解，41.7%可见疾病稳定。对二线治疗的响应包括分别为22.2%和49.1%的部分缓解和疾病稳定。

随着时间的推移，患者的健康状况在很大程度上得以保持；在一线疗法开始时，半数患者的ECOG表现状态为1，而在二线疗法开始时，这一比例仅略有下降（45.7%）。临床结果因突变类别而异；TTF和ORR通常在带有主要罕见突变和复合突变的亚组中最有利。作者得出结论，对于大多数肿瘤携带罕见*EGFR*突变的患者，应考虑使用EGFR TKI进行治疗。

阿美替尼（aumolertinib）的一线益处

阿美替尼是一种新型的第三代不可逆EGFR TKI，其选择性抑制敏感突变和耐药*EGFR*突变。基于APOLLO试验，该药物于2020年在中国获得批准，该药物在发生T790M突变后接受第一代或第二代EGFR TKI治疗后进展的*EGFR*突变型NSCLC患者中展现出强大的疗效[35]。在一线条件下，随机化、双

© Springer-Verlag

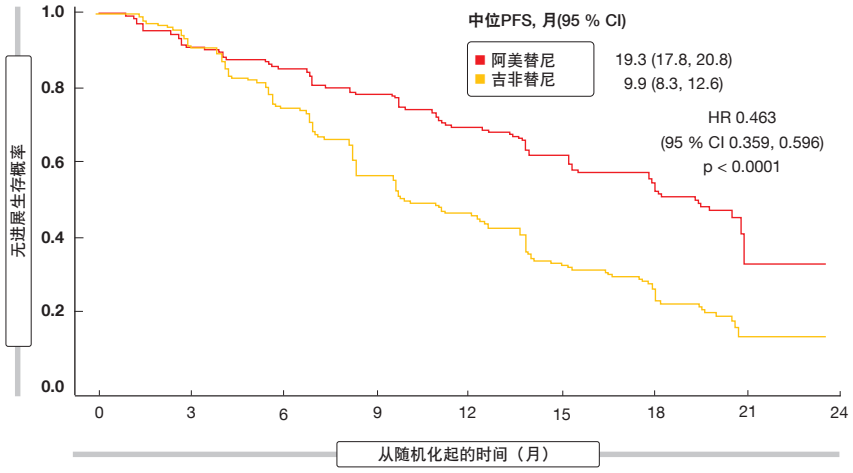


图3： AENEAS试验：阿美替尼与吉非替尼在无进展生存方面的一线优效性

盲、III期AENEAS试验在携带外显子19缺失或L858R突变的局部晚期或转移性NSCLC患者中测试了110 mg/d阿美替尼（n=214）与250 mg/d吉非替尼（n=215）[36]。

与吉非替尼相比，阿美替尼显著改善了PFS（中位PFS，19.3与9.9个月；HR，0.463；p<0.0001；**图3**）。12个月时，PFS率为69.5%与46.3%，而24个月时为32.5%与12.9%。PFS获益在与*EGFR*突变类型、存在脑部病变、性别、年龄、吸烟史和ECOG表现评分相关的亚组中都得以保持。两组均未达到中位OS（HR，0.82）。ORR没有差异（73.8%与72.1%），但实验组的缓解持续时间明显更长（18.1与8.3个月；HR，0.38；p<0.0001）。

阿美替尼总体耐受性良好。患者最常经历肌酸磷酸激酶升高、转氨酶升高和血细胞减少症。与吉非替尼相比，采用阿美替尼出现皮疹的频率更低（23.4%与41.4%），腹泻也是如此（16.4%与35.8%）。采用阿美替尼的QTc延长的发生率为10.7%（等级≥3，0.9%），而采用吉非替尼则为8.8%（等级≥3，1.9%）。间质性肺病的发生率为0.9%与0.5%（两组均未发生≥3级事件）。

作者在其总结中指出，基于这些结果，他们将继续与全球监管机构进行讨论，以便促进成本显著降低的全球获取定价结构。阿美替尼与化疗和选定靶向药物的全球试验以及在辅助条件下对该药物的评估正在进行或计划中。 ■

参考文献

1 Engelman A et al., MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. Science 2007; 316(5827): 1039-1043
2 Schoenfeld AJ, Yu HA. The evolving landscape of resistance to osimertinib. J Thorac Oncol 2020; 15(1): 18-21
3 Scharpenseel H et al., EGFR and HER3 expression in circulating tumor cells and tumor tissue from non-small cell lung cancer patients. Sci Rep 2019; 9(1): 7406
4 Jänne P et al., Efficacy and safety of patritumab deruxtecan in EGFR inhibitor-resistant, *EGFR*-mutated non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 9007)
5 Papadimitrakopoulou VA et al., Analysis of resistance mechanisms to osimertinib in patients with EGFR T790M advanced NSCLC from the AURA3 study. ESMO 2018, abstract 5121
6 Ramalingam SS et al., Mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib: preliminary data from the phase III FLAURA study. ESMO 2018, abstract LBA50
7 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)
8 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)
9 Sabari JK et al., Amivantamab in post-platinum EGFR exon 20 insertion mutation non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2021; 16(3): S108-S109
10 Ahn MJ et al., Lazertinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: results from the dose escalation and dose expansion parts of a first-in-human, open-label, multicentre, phase 1-2 study. 2019; 20(12): 1681-1690
11 Kim SW et al., Intracranial anti-tumor activity of lazertinib in patients with advanced NSCLC who progressed after prior EGFR TKI therapy: Data from a phase I/II study. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9571)
12 Bauml JM et al., Amivantamab in combination with lazertinib for the treatment of osimertinib-relapsed, chemotherapy-naïve EGFR mutant non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 9006)
13 Liu L et al., A large real-world study on the effectiveness of the combined inhibition of EGFR and MET in EGFR-mutant advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 9043)
14 Arcila ME et al., Rebiopsy of lung cancer patients with acquired resistance to EGFR inhibitors and enhanced detection of the T790M mutation using a locked nucleic acid-based assay. Clin Cancer Res 2011; 17(5): 1169-1180
15 Sequist LV et al., Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. Sci Transl Med 2011; 3(75), 75ra26
16 Yang JC et al., Osimertinib in pretreated T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer: AURA study phase II extension component. J Clin Oncol 2017; 35(12): 1288-1296
17 Hochmair MJ et al., Prevalence of EGFR T790M mutation in NSCLC patients after afatinib failure, and subsequent response to osimertinib. J Thorac Oncol 2017; 12(11): Supplement 2, S2137
18 Hochmair MJ et al., Sequential treatment with afatinib and osimertinib in patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: an observational study. Future Oncol 2018; 14(27): 2861-2874
19 Jung HA et al., TOAST: totality outcome of afatinib sequential treatment in patients with EGFR mutation-positive NSCLC in South Korea: KCSG LU-19-22. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 9053)
20 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
21 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
22 Byeon S et al., Clinical outcomes of EGFR exon 20 insertion mutations in advanced non-small cell lung cancer in Korea. Cancer Res Treat 2019; 51(2): 623-631
23 Wang Y et al., Real-world treatment outcome of advanced Chinese NSCLC EGFR exon 20 insertion patients. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 9043)
24 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
25 O'Kane GM et al., Uncommon EGFR mutations in advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2017; 109: 137-144
26 Negrao MV et al., Association of EGFR and HER-2 exon 20 mutations with distinct patterns of response to immune checkpoint blockade in non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9052)
27 Yang G et al., EGFR exon 20 insertion mutations in Chinese advanced non-small cell lung cancer patients: molecular heterogeneity and treatment outcome from nationwide real-world study. Lung Cancer 2020; 145: 186-194

© Springer-Verlag

28 Garon EB et al., Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet 2014; 384(9944): 665-673
29 Chouaid C et al., EGFR exon 20 insertion – prognostic and predictive values in advanced non-small cell lung cancer, a real world study. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 9062)
30 Ramalingam SS et al., Mobocertinib (TAK-788) in EGFR exon 20 insertion+ metastatic NSCLC: additional results from platinum-pretreated patients and EXCLAIM cohort of phase 1/2 study. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 9014)
31 Minchom A et al., Amivantamab compared with real-world therapies in patients with NSCLC with EGFR exon 20 insertion mutations who have progressed after platinum doublet chemotherapy. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 9052)
32 Yang JC et al., Afatinib for the treatment of NSCLC harboring uncommon EGFR mutations: a database of 693 cases. J Thorac Oncol 2020; 15(5): 803-815
33 Kobayashi Y, Mitsudomi T. Not all epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer are created equal: perspectives for individualized treatment strategy. Cancer Sci 2016; 107(9): 1179-1186
34 Miura S et al., Activity of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with NSCLC with uncommon *EGFR* mutations: a real-world cohort study (UpSwinG). J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 9072)
35 Lu S et al., A multicenter, open-label, single-arm, phase II study: the third generation EGFR tyrosine kinase inhibitor almonertinib for pre-treated EGFR T790M-positive locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (APOLLO). Proceedings of AACR 2020, abstract CT190
36 Lu S et al., AENEAS: randomized phase III trial of aumolertinib (almonertinib) versus gefitinib as first-line treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer and EGFR exon 19 del or L858R mutations. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 9013)

KRAS、MET、ROS1、HER2：当前观点

CodeBreaK100：索托拉西（sotorasib）

大约13%的肺腺癌患者携带*KRAS*^{G12C}突变[1]。尽管存在需求在经包括免疫检查点抑制剂在内的一线治疗而进展的该群体中改善结果，迄今为止，还没有靶向这种致癌驱动因子的药物获得许可。在单组II期CodeBreaK100试验中，同类首个、不可逆、选择性的KRAS^{G12C}抑制剂索托拉西已证明对经预先治疗的*KRAS*^{G12C}突变型局部晚期或转移性NSCLC患者具有持久的临床益处[2]。在这项研究中，126名患者每日口服960 mg索托拉西。81%的参与者之前接受过铂类化疗和免疫疗法二者。在ASCO 2021上，Skoulidis等人介绍了最新的疗效和安全性数据，包括在中位随访15.3个月后的成熟的总体生存期，并报告了各个患者亚组的结果[3]。

索托拉西继续提供持久的临床益处，中位OS为12.5个月，中位PFS为6.8个月。总体而言，37.1%的患者缓解，4名患者（3.2%）达到完全缓解。疾病控制率为80.6%，中位缓解持续时间为11.1个月。治疗相关的AE（TRAE）大多为1/2级，并被证明是可管控的。19.8%的患者发生了3级TRAE。腹泻、恶心和转氨酶升高最为常见。剂量调整和中断的发生率分别为22.2%和7.1%。

索托拉西治疗在一系列患者亚组中表现出广泛且一致的临床活性。无论包括年龄、先前治疗线数和预先治疗的类型在内的基线特征如何，ORR和中位OS都是有利的。值得注意的是，在免疫检查点抑制后的未接受过铂类化疗的13名患者中，索托拉西的ORR为69.2%，中位OS为17.7个月。

表1
根据*STK11*和*KEAP1*突变状态，CodeBreak100中的结果

*STK11*状态	*KEAP1*状态	n	无进展生存期，月	总体生存期，月	客观缓解率，%
突变型	突变型	13	2.6	4.8	23
突变型	野生型	22	11.0	15.3	50
野生型	突变型	7	5.5	7.5	14
野生型	野生型	62	6.8	无法评估	42
所有可评估的患者	所有可评估的患者	104	6.3	13.1	39

在*STK11*突变型疾病中的活性提高

预先指定的探索性分析包括在分子水平下定义的亚组中评估索托拉西。这些分析表明实现ORR的可能性与*KRAS*^{G12C}突变等位基因频率无关。此外，84名具有高或低肿瘤突变负荷（定义为≥10与<10 mut/mb）的患者的ORR没有变化。还按照*STK11*和*KEAP1*中同时发生突变来评估终点（n=104）。这具有临床相关性，因为这些基因中的失活性体细胞突变之前与采用标准护理疗法（包括化疗和免疫疗法）时患者的结果较差有关。

这里，在同时带有野生型*KEAP1*的*STK11*突变组中观察到索托拉西治疗的疗效提高，ORR为50%，在数值上超过了在所有可评估患者中39%的ORR。该组的中位PFS为11.0个月，而*STK11*和*KEAP1*野生型的患者的中位PFS为6.8个月，整个队列的中位PFS为6.3个月（**表1**）。类似地，在携带*STK11*突变

© Springer-Verlag

和野生型*KEAP1*的群体中，中位OS最长。另一方面，*KEAP1*突变组似乎从索托拉西治疗中获益较少。然而，这些分析由于其探索性和小样本量而受到限制。目前，在经预先治疗的*KRAS*^{G12C}突变型NSCLC中评估索托拉西与多西他赛的验证性III期CodeBreaK200试验正在进行中（NCT04303780）。

卡马替尼（capmatinib）：GEOMETRY mono-1的更新结果

在开放标签、多队列、II期GEOMETRY mono-1研究中，口服的高效选择性MET抑制剂卡马替尼在患有IIIB/IV期NSCLC且带有*MET*外显子14跳跃突变（*MET*ex14）的患者中显示出具有临床意义的疗效[4]。卡马替尼已在多个国家获批用于治疗晚期*MET*ex14阳性NSCLC患者。GEOMETRY mono-1还招募了带有*MET*扩增的患者，包含四个*MET*ex14队列：队列5b和扩展队列7包括初治患者，而在队列4和扩展队列6中评估经预先治疗的患者。总共有160名患者被分配到这四组。在ASCO 2021上，Wolf等人报告了队列7（n=32）的初步数据以及其他最新的结果[5]。

据分析，该组的ORR为65.6%，与先前针对队列5b报告的67.9%的ORR相符[4]。队列7的中位PFS为10.8个月，而中位OS尚未达到。队列5b的初治患者和队列4的经预先治疗患者都获得了具有临床意义的OS结果，他们的中位OS分别为20.8和13.6个月。作者强调了卡马替尼给这些群体带来的长期生存益处。包含经二线和三线治疗的患者的队列4显示ORR为40.6%。在仅限于二线治疗条件的队列6中，ORR为51.6%。较早出现缓解。

在长期随访后，卡马替尼的可控安全性保持不变。在治疗相关的AE中，外周水肿和恶心最为常见（全级别，分别为46.1%和34.3%）。治疗相关的致命性严重AE有四起（即心脏骤停、肝炎、机化性肺炎、肺炎）。作者在其结论中指出，这些最新的结果进一步证实了*MET*ex14是NSCLC的可靶向致癌驱动因子，并强化了卡马替尼在这种情况下作为有价值的选择的证据。

特泊替尼（Tepotinib）用于带有*MET*扩增的患者

*MET*扩增在1-5%的NSCLC病例中作为致癌驱动因子存在[6]，携带*MET*扩增的肺癌患者的预后较差[7]。该群体迫切需要新的治疗方法。根据开放标签、多中心、II期VISION试验的队列A，高选择性、口服、每日一次的MET抑制剂特泊替尼已在日本和美国被批准用于治疗带有*MET*ex14的转移性NSCLC [8, 9]。在ASCO 2021上，Le等人报告了队列B的首次数据，该队列在没有*MET*ex14的情况下评估了患有晚期NSCLC且带有*MET*扩增（通过液体活检检测）的患者中的特泊替尼[10]。入组队列B的患者带有野生型*EGFR*和*ALK*，并接受一线、二线或三线治疗。允许先前使用免疫疗法。总体而言，24人接受了500 mg/d特泊替尼，主要在二线治疗中施用。独立审查委员会将ORR定义为主要终点。

在通过液体活检前瞻性地检测到*MET*扩增的晚期NSCLC中对MET抑制剂的首次研究中，特泊替尼显示出具有临床意义的高活性。总体而言，41.7%的患者对治疗有反应。在一线接受特泊替尼的患者似乎对疗法更敏感。经亚组分析，一线、二线和三线的缓解率分别为71.4%、30.0%和28.6%（**表2**）。在总群体中，中位PFS为4.2个月，9个月PFS率为40%。一线、二线和三线的9个月PFS率分别为51%、58%和无法评估。中位缓解持续时间仍不成熟；在9个月时，67%的患者有持续的缓解。

特泊替尼的耐受性良好，主要发生轻度或中度的治疗相关AE。外周水肿是最常见的AE（全级别，37.5%），其次是全身水肿和便秘。3/4级的治疗相关AE的发生率为29.2%，但并未导致治疗中断。据作者称，需要在带有*MET*扩增的晚期NSCLC患者中进一步评估特泊替尼。

*ROS1*阳性NSCLC：布加替尼（brigatinib）的活性

克唑替尼是首个被批准用于治疗*ROS1*融合阳性NSCLC患者的药物。然而迄今为止，针对克唑替尼耐药的*ROS1*阳性疾病尚无标准选择。单组、多中心、II期篮式试验Barossa在*ROS1*融合

表2
带有*MET*扩增的NSCLC中的特泊替尼：总体和按治疗线划分的客观缓解

		总体 (n = 24)	第一线 (n = 7)	第二线 (n = 10)	第三线 (n = 7)
最佳总体缓解, n (%)	部分缓解	10 (41.7)	5 (71.4)	3 (30.0)	2 (28.6)
	疾病稳定	1 (4.2)	0	1 (10.0)	0
	疾病进展	5 (20.8)	1 (14.3)	2 (20.0)	2 (28.6)
	无法评估	8 (33.3)	1 (14.3)	4 (40.0)	3 (42.9)
ORR, n (%)		10 (41.7)	5 (71.4)	3 (30.0)	2 (28.6)

© Springer-Verlag

阳性的晚期实体瘤中评估了第二代ALK/ROS1抑制剂布加替尼。Daga等人报告了该研究的队列2的结果，该队列包括来自9个机构的19名经克唑替尼预先治疗的NSCLC患者。ORR被定义为主要终点[11]。

在该组中，布加替尼显示出中等活性，ORR为26.3%，疾病控制率为57.9%。通过独立审查评估的中位PFS和OS分别为7.3和12.2个月。1年时，57.4%的患者存活，其中26.9%无进展。布加替尼的安全特性包括腹泻、转氨酶升高和淀粉酶升高，与之前的研究一致。没有发生4/5级AE。Barossa研究的队列1的招募正在进行中，该队列包含未使用ROS1抑制剂的患者。

HER2靶向方法外加多西他赛

AHER2畸变是1-2%的病例中的致癌驱动因子，尚无批准用于带有*HER2*畸变的NSCLC患者的疗法[12]。Mazieres等人介绍的多中心、单组、II期IFCT-1703 R2D2试验的目标是在这种情况下前瞻性地评估两种HER2定向抗体与多西他赛的组合[13]。46名患有III/IV期NSCLC且带有*HER2*外显子20插入或突变的经预先治疗患者从第2周期起每3周接受420 mg帕妥珠单抗（pertuzumab）外加6 mg/kg曲妥珠单抗（trastuzumab）和75 mg/m²多西他赛。

该方案的确认的ORR（定义为主要终点）为28.9%。疾病稳定者占57.8%。中位PFS和OS分别为6.8和17.6个月，12个月的PFS和OS率分别为29.0%和68.3%。治疗相关AE主要包括腹泻、疲劳、贫血、恶心、口腔炎和中性粒细胞计数减少。在3/4级AE中，中性粒细胞计数减少最常见，其次是腹泻。未观察到肺或心脏毒性。

如作者所总结的，曲妥珠单抗、帕妥珠单抗和多西他赛的三联疗法在经预先治疗的晚期*HER2*阳性NSCLC中是可行且有效的。这些结果证实了应在这些患者中予以考虑的基于HER2抗体的策略的活性。 ■

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 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
3 Skoulidis F et al., Overall survival and exploratory subgroup analyses from the phase 2 CodeBreaK100 trial evaluating sotorasib in pretreated KRAS P.G12C mutated non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 9003)
4 Wolf J et al., Capmatinib in *MET* exon 14-mutated or *MET*-amplified non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2020; 383(10): 944-957
5 Wolf J et al., Capmatinib in *MET* exon 14-mutated, advanced NSCLC: updated results from the GEOMETRY mono-1 study. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 9020)
6 Drilon A et al., Targeting MET in lung cancer: will expectations finally be MET? J Thorac Oncol 2017; 12(1):15-26
7 Dimou A et al., MET gene copy number predicts worse overall survival in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC); a systematic review and meta-analysis. PLos One 2014; 9(9): e107677
8 Paik PK et al., Tepotinib in non-small-cell lung cancer with *MET* exon 14 skipping mutations. N Engl J Med 2020; 383(10): 931-943
9 Paik PK et al., Tepotinib in patients with *MET* exon 14 (*MET*ex14) skipping advanced NSCLC: updated efficacy from VISION Cohort A. J Thorac Oncol 2021; 16(3S): S174 (MA11.05)
10 Le X et al., Tepotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer with MET amplification. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 9021)
11 Daga H et al., Phase II study of brigatinib in ROS1-positive non-small cell lung cancer patients previously treated with crizotinib: Barossa cohort 2. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 9040)
12 Mazières J et al., Lung cancer patients with HER2 mutations treated with chemotherapy and HER2-targeted drugs: results from the European EUHER2 cohort. Ann Oncol 2016; 27(2): P281-286
13 Mazières J et al., Combination of trastuzumab, pertuzumab and docetaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring HER2 mutation. Results from the IFCT-1703 R2D2 trial. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 9015)

免疫疗法：从预测因子到抗生素

CheckMate 9LA的更新结果

基于随机化III期CheckMate9LA研究，纳武单抗外加伊匹单抗（ipilimumab）和两个化疗周期的一线治疗方案已在许多国家被批准用于无*EGFR*或*ALK*畸变的转移性NSCLC的适应症。CheckMate 9LA包括每组约360名患有IV期或复发性疾病的患者，并且证明，与四个周期的标准化疗相比，基于免疫疗法的方案的OS、PFS和ORR显著改善[1]。Reck等人报告了最短2年的随访后的最新疗效和安全性结果，以及因不良事件而中断治疗的患者的结果[2]。

对于构成主要终点的总体生存期，分析显示该组合具有持久的疗效。中位OS为15.8与11.0个月（HR，0.72），24个月OS率为38%与26%。对于包括具有CNS转移的患者在内的所有亚组均具有生存期优势。此外，随着随访时间的延长，PFS和缓解获益得以维持。在24个月时，实验组和对照组中分别有20%和8%的患者无进展（HR，0.67）。中位缓解持续时间为13.0与5.6个月；在这里，24个月的缓解率分别为34%和12%。在

© Springer-Verlag

OS、PFS和缓解方面，该组合在所有PD-L1表达类别（即，<1%、≥1%、≥50%）中被证明优于化疗（**表1**）。类似地，在非鳞状和鳞状组织学亚组中，在实验组中接受治疗的患者在OS方面表现更好。在更长的随访中没有观察到新的安全性信号。实验组中的大多数3/4级治疗相关AE（TRAE）出现在治疗开始时的两个化疗周期期间。

一项事后探索性分析评估了因TRAE停用纳武单抗/伊匹单抗外加化疗中所有成分的患者的结果。据显示，停药对长期获益没有负面影响。相反，当间接与随机接受联合治疗的总群体相比时，这些患者经历改善的生存期，其中中位OS为27.5个月，24个月OS率为54%。51%的患者对疗法有反应。停药后，中位缓解持续时间为14.5个月，56%患者的缓解持续时间≥1年。作者在其总结中指出，这些最新的结果继续支持纳武单抗/伊匹单抗外加两个化疗周期作为晚期NSCLC患者的有效一线治疗选择。

irAE与OS的关联

据报道，在接受检查点抑制剂单一疗法和联合疗法的患者中，免疫相关不良事件（irAE）的发生率分别高达80%和95% [3]。越来越多的证据表明，使用PD-(L)1抑制剂疗法时发生irAE可能预示着结果的改善[4-7]。基于这一假设，Socinski等人介绍的事后探索性分析在IMpower130、IMpower132和IMpower150一线试验中评估了irAE与OS之间的关联[8]。IMpower130和IMpower132评估了阿特珠单抗外加不同的化疗方案，而IMpower150除了阿特珠单抗外加化疗之外还测试了贝伐珠单抗（bevacizumab）[9-11]。将三项试验合并后，总共有2,503名患者接受了含阿特珠单抗的方案（n=1,577）或对照疗法（n=926）的治疗。这两组中的每一组划分成有irAE的患者和没有irAE的患者。

在阿特珠单抗组中，48%的患者有各种irAE，其中11%为3-5级。在对照组中，该值分别为32%和5%。在两组中，经历irAE的患者比没有irAE的患者表现出更长的中位OS。对于阿特珠单抗组，中位OS为25.7与13.0个月（HR，0.69），而对于对照组，为20.2与12.8个月（HR，0.82）。在1、3、6和12个月时，与其他组相比，经阿特珠单抗治疗的有irAE的患者显示出最有利的OS结果。此外，与没有irAE的经阿特珠单抗治疗的患者（37.2%）和有irAE（42.2%）和没有irAE（34.0%）的对照组患者相比，该队列中的ORR最高（61.1%）。

按照阿特珠单抗组中irAE的等级进一步评估OS。这里，在1、3、6和12个月时有1/2级irAE的患者，与有3-5级irAE或没有任何irAE的患者相比，经历更有利的生存期。有3-5级irAE的患者的OS最短，这可能是由于治疗打乱或中断所致。作者得出结论，该分析表明irAE与在NSCLC患者中的疗效之间存在关联，并进一步支持在一线条件下在有或没有贝伐珠单抗的情况下使用阿特珠单抗联合化疗。

表1
根据PD-L1表达，CheckMate 9LA中的疗效结果

	PD-L1 < 1 %	PD-L1 ≥ 1 %	PD-L1 ≥ 50 %
	纳武单抗/伊匹单抗+化疗 (n = 135) 与化疗 (n = 129)	纳武单抗/伊匹单抗+化疗 (n = 204) 与化疗 (n = 204)	纳武单抗/伊匹单抗+化疗 (n = 76) 与化疗 (n = 98)
总体生存期			
中位OS，月	17.7 vs. 9.8 HR, 0.67	15.8 vs. 10.9 HR, 0.70	18.9 vs. 12.9 HR, 0.67
12个月OS率, %	63 vs. 45	65 vs. 47	70 vs. 51
24个月OS率, %	37 vs. 22	41 vs. 28	45 vs. 32
无进展存活			
中位PFS，月	5.8 vs. 4.9 HR, 0.68	7.0 vs. 5.0 HR, 0.67	7.5 vs. 4.5 HR, 0.59
12个月PFS率, %	32 vs. 17	34 vs. 18	38 vs. 20
24个月PFS率, %	20 vs. 5	20 vs. 9	28 vs. 10
缓解			
客观缓解率, %	31.1 vs. 20.2	42.6 vs. 27.9	50.0 vs. 31.6
12个月缓解率, %	58 vs. 5	49 vs. 30	55 vs. 23
24个月缓解率, %	45 vs. 0	33 vs. 13	52 vs. 16
中位缓解持续时间，月	17.5 vs. 4.3	11.8 vs. 5.6	26.0 vs. 5.4

© Springer-Verlag

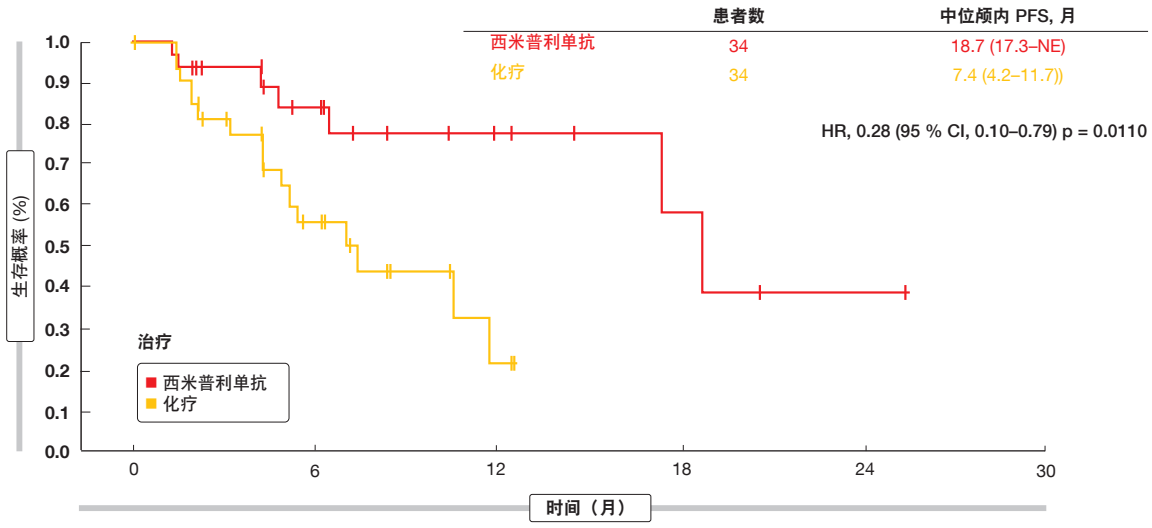


图1： 西米普利单抗与化疗的无颅内进展生存

双重PD-L1/CTLA-4抑制：KN046

重组人源化PD-L1/CTLA-4双特异性抗体KN046提供双重CTLA-4和PD-L1抑制，并由于外周分布有限而降低了治疗相关毒性。进行了一项开放标签、多中心、II期研究以评估KN046与标准护理双药化疗的组合，该研究基于使用这种联合方法可以提高持久缓解和OS益处的假设[12]。未经全身治疗的IV期NSCLC患者接受了静脉内每3周5 mg/kg的KN046，以及卡铂外加培美曲塞或紫杉醇（取决于组织学）。总共有87名患者参加了试验，分别有51人（56.8%）和36人（41.3%）显示非鳞状和鳞状组织学。全组中超过一半的肿瘤（55.4%）表达PD-L1（≥1%）。ORR和疾病控制率（DCR）被定义为主要终点。

事实上，该方案作为IV期NSCLC的一线治疗显示出有希望的临床益处，特别是在具有PD-L1阳性肿瘤和鳞状组织学的患者中。在总群体中，ORR和DCR分别为50.6%和87.7%。对于非鳞状组，这分别为45.8%和89.6%，而对于鳞状组，分别为57.6%和84.8%。所有患者的中位PFS达到5.9个月。具有鳞状组织学和PD-L1≥1%的患者实现了最长的中位PFS，为10.8个月。在PD-L1阳性的全组织学组中，中位PFS为6.7个月。中位OS尚未达到，15个月OS率为74.9%。

在≥3级的治疗期间出现的AE（TEAE）中，腹泻（5.7%）、丙氨酸转氨酶升高（4.6%）、输注相关反应（3.4%）和皮疹（3.4%）最常发生。≥3级irAE主要包括变应性皮炎、腹泻和皮疹；总体而言，8.0%的患者发生了至少1例≥3级的irAE。

CNS疾病中的西米普利单抗（Cemiplimab）

进行了III期EMPOWER-Lung1研究以在显示≥50% PD-L1表达的晚期NSCLC患者中测试作为单药一线治疗的高效抗PD-1抗体西米普利单抗，并与根据研究者的选择的化疗相比较。与化疗相比，该抗体治疗可显著改善OS、PFS、ORR和缓解持续时间[13]。EMPOWER-Lung1纳入了相当比例的脑部病变患者，因为该方案允许有经治疗的临床稳定的CNS转移。从历史上看，这些患者在一线PD-(L)1抑制剂的临床试验中未被充分代表[14-16]。ASCO 2021上报告了关于西米普利单抗对脑转移患者的益处的事后亚组分析[17]。

在随机分组时，563名患者中有68名（12.1%）具有经治疗的稳定的脑转移。他们均匀分布在西米普利单抗（n=34）与化疗（n=34）之间。在该组中，西米普利单抗带来OS优势，风险降低83%（18.7与11.7个月；HR，0.17；p=0.0091）。中位PFS几乎翻倍，分别为10.4与5.3个月（HR，0.45；p=0.0231）。对于颅内PFS，差异甚至更大（18.7与7.4个月；HR，0.28；p=0.0110；**图1**）。类似地，在西米普利单抗组中由独立审查委员会得到的ORR明显超过在化疗组中获得的缓解率（41.2%与8.8%；OR，6.9；p=0.0034）。实验组中的三名患者（8.8%）获得了完全缓解，而对照组中没有完全缓解。作者在其结论中强调，与EMPOWER-Lung1总群体相比，观察到西米普利单抗在脑转移患者中的临床益处程度更大。表明西米普利单抗单一疗法代表了这一患者亚组的合适选择。

替雷利珠单抗（tislelizumab）的生活质量数据

© Springer-Verlag

抗PD-1抗体替雷利珠单抗被设计为最大限度地减少与巨噬细胞上的Fcγ受体的结合，从而消除抗体依赖性吞噬作用——一种对抗PD-1疗法产生耐药性的潜在机制[18, 19]。RATIONALE 303是一项随机化、开放标签、多中心的III期试验，已证明单药替雷利珠单抗与多西他赛相比，在含铂方案期间或之后经历进展的NSCLC患者中具有显著的OS、PFS和ORR益处[20]。在ASCO 2021上，Zhou等人介绍了使用EORTC QLQ-C30和QLQ-LC13问卷在RATIONALE 303中评估的健康相关生活质量的结果[21]。总共有805名患者被随机分组。分析的群体包括784人；其中分别有530人和254人接受了替雷利珠单抗和多西他赛治疗。

EORTC QLQ-C30评分相对于基线的变化有利于免疫检查点抑制。与在对照组中治疗的患者相比，实验组患者在第4和第6周期的整体健康评分/生活质量和疲劳方面均有所改善。虽然在第4和第6周期，多西他赛组的身体功能区恶化，但使用替雷利珠单抗时仍保持稳定。治疗之间的差异在第6周期变得明显。类似地，与多西他赛相比，在第4和第6周期，替雷利珠单抗组的EORTC QLQ-LC13指数评分（总体症状）、咳嗽和周围神经病变均显著改善。到第6周期，呼吸困难有显著改善的趋势。在疼痛指标和咯血方面没有出现差异。此外，根据QLQ-LC13指数评分、呼吸困难、咳嗽和周围神经病变，经替雷利珠单抗治疗的患者的总体症状恶化的风险较低。

使用两种类型的分析测试了症状的改善，结果显示出相似的模式。正如作者强调的，这些发现与针对替雷利珠单抗观察到的临床和生存益处[18]以及在PD-1抑制背景下在健康相关生活质量方面的其他发现一致[22]。该数据进一步表明替雷利珠单抗在经含铂方案治疗后出现进展的NSCLC患者中的有利风险获益比。

替雷利珠单抗外加化疗

开放标签、随机化、多中心的III期RATIONALE 307试验评估了替雷利珠单抗联合化疗作为具有鳞状组织学的晚期NSCLC患者的一线治疗[23]。除替雷利珠单抗外，A组和B组分别接受紫杉醇/卡铂和白蛋白结合型紫杉醇/卡铂。C组用紫杉醇/卡铂治疗。联合方法显著提高了中位PFS，其中A组相比于C组以及B组相比于C组，风险降低了约50%（均为p<0.001）。基于RATIONALE 307，替雷利珠单抗联合化疗在中国获已批用于晚期鳞状NSCLC患者的一线治疗。Wang等人报告了对≥65岁患者进行的试验的亚组分析[24]。在127名老年研究参与者中，分别有39、52和36人被随机分配到A、B和C组。

表2
在RATIONALE 307试验中纳入的≥65岁患者中，由独立审查委员会评估的缓解和缓解持续时间

	A组 替雷利珠单抗+紫杉醇/卡铂 (n = 39)	B组 替雷利珠单抗+白蛋白结合型紫杉醇/卡铂 (n = 52)	C组 紫杉醇/卡铂 (n = 36)
ORR, %	69.2	75.0	50.0
完全缓解, n (%)	3 (7.7)	2 (3.8)	0 (0.0)
部分缓解, n (%)	24 (61.5)	37 (71.2)	18 (50.0)
缓解持续时间，月	6.9	无法评估	6.2
HR	0.694	0.512	

参考文献

1 Paz-Ares L et al., First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2021; 22(2): 198-211
2 Reck M et al., First-line nivolumab + ipilimumab + 2 cycles of chemotherapy versus chemotherapy alone (4 cycles) in patients with advanced non-small cell lung cancer: 2-year update from CheckMate 9LA. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 9000)
3 Jamal S et al., Immune-related adverse events associated with cancer immunotherapy: a review for the practicing rheumatologist. J Rheumatol 2020; 47(2): 166-175
4 Remon J et al., Immune-related adverse events and outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer: a predictive marker of efficacy? Thorac Oncol 2019; 14(6): 963-967
5 Zhou X et al., Are immune-related adverse events associated with the efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with cancer? A systematic review and meta-analysis. BMC Med 2020; 18(1): 87
6 von Pawel J et al., Association between immune-related adverse events and atezolizumab efficacy in advanced NSCLC: analyses from the phase III study OAK. Ann Oncol 2017; 28(Supplement 5): v469
7 Haratani K et al., Association of immune-related adverse events with nivolumab efficacy in non-small-cell lung cancer. JAMA Oncol 2018; 4(3): 374-378
8 Socinski MA et al., Pooled analyses of immune-related adverse events and efficacy from the phase 3 trials IMpower130, IMpower132 and IMpower150. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 9002)
9 West H et al., Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019; 20(7): 924-937
10 Nishio M et al., Atezolizumab plus chemotherapy for first-line treatment of nonsquamous NSCLC: results from the randomized phase 3 IMpower132 Trial. J Thorac Oncol 2021; 16(4): 653-664
11 Socinski MA et al., Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. N Engl J Med 2018; 378(24): 2288-2301
12 Yang Y et al., A phase 2, open-label, multicenter study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of KN046 in combination with chemotherapy in subjects with advanced non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 9060)
13 Sezer A et al., Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. Lancet 2021; 397(10274): 592-604
14 Goldberg SB et al., Pembrolizumab for the management of patients with NSCLC and brain metastases: long-term results and biomarker analysis from a non-randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2020; 21(5): 655-663
15 Goldberg SB et al., Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung can-

© Springer-Verlag

替雷利珠单抗外加化疗在该组中引起了显著的益处。替雷利珠单抗治疗组的PFS（均为9.7个月）长于单独化疗组（5.2个月；HR，0.602和0.564）。A和B组中的ORR超过了C组中获得的缓解率（**表2**）。包括irAE在内的安全特性与在总群体中观察到的特性一致。导致永久停用替雷利珠单抗的TEAE在A组和B组中的发生率相似（均为15.4%）。确认的免疫相关TEAE在A组和B组中分别占35.9%和34.6%。大多数是轻度或中度的，并且没有导致任何治疗成分的停用。

另一种基于替雷利珠单抗的组合正在进行中的随机化、双盲、III期AdvanTIG-302试验中评估[25]。这项全球研究将深入了解采用替雷利珠单抗和抗TIGIT抗体ociperlimab的双重靶向在高PD-L1、局部晚期/复发性或未经治疗的转移性NSCLC患者中的效果。已显示抗TIGIT和抗PD1抗体可诱导协同免疫细胞活化并增强的抗肿瘤活性[26]。AdvanTIG-302正在比较ociperlimab外加替雷利珠单抗（A组）与派姆单抗（B组）和替雷利珠单抗单一疗法（C组）。A组与B组的PFS和OS被定义为双重主要终点。

微生物组和IO活性

由于抗生素治疗会破坏在宿主对免疫疗法的反应中起重要作用的天然肠道微生物组，因此假设抗生素会损害免疫检查点抑制剂对NSCLC患者的疗效。Stokes等人在其回顾性队列研究中，在来自退伍军人健康管理数据库（Veterans Health Ad-ministration Database）的较大群体（n=3634）中进一步探索了这种关联[27]。这些患者在2010年至2018年间被诊断出患有NSCLC，并接受了检查点抑制剂治疗。事实上，在免疫检查点抑制开始前30天内或后60天内接受抗生素与生存期明显降低相关（p<0.0001）。作者强调，在接受检查点抑制剂的NSCLC患者中应谨慎使用抗生素，因为它们可能会对结果产生不利影响。

类似地，一项前瞻性、多中心、观察性研究涉及免疫疗法条件下的肠道微生物组[28]。已经表明，嗜粘蛋白阿克曼菌（*Akkermansia muciniphila*）的存在与纳武单抗治疗的成功相关[29]。本研究旨在验证阿克曼菌（*Akkermansia*）在适合一线和二线免疫疗法的晚期NSCLC患者中的预后意义。在研究开始时从311名患者处收集粪便样品，并使用宏基因组学测序进行分析。在158例中检出阿克曼菌，在153例中未检出。

相对丰度作为预测因子

构成主要终点的客观缓解率在阿克曼菌阳性组中高于阴性组（27%与17%）。类似地，存活12个月及以上的患者组中的多数患者为阿克曼菌阳性（57%）。相比之下，存活<12个月的患者只有42%呈阳性。据作者称，阿克曼菌的存在确实是改善结果的替代生物标志物。

然而，基于阿克曼菌相对丰度的分层被证明是比二元模式更准确的独立预测因子。阿克曼菌在阳性组中OS<12个月的患者中出人意料地过多。研究人员将队列分为三组（阴性、低、高），并表明阿克曼菌的低相对丰度与ORR和OS增加相关，而相对丰度高的患者表现最差。与未暴露于抗生素的患者相比，暴露于抗生素的患者出现丰度过高的频率更高。阿克曼菌相对丰度高且暴露于抗生素的患者最有可能生存期较短（**图2**）。诊断时肿瘤样品的RNA测序显示CD3、VCAM1和ZBP1的表达增加，这表明阿克曼菌促进微环境中的细胞再循环。

作者得出结论，这些数据为开发基于微生物组的方法来研究常规临床肿

参考文献

cer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2016; 17(7): 976-983

16 Abrey LE, Inclusion of patients with brain metastases in clinical trials. Clin Invest 2011; 1(8): 1065-1068

17 Özgüroglu M et al., Cemiplimab monotherapy as first-line treatment of patients with brain metastases from advanced non-small cell lung cancer with programmed cell death-ligand 1 ≥ 50 %; EMPOWER-Lung 1 subgroup analysis. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 9085)

18 Zhang T et al., The binding of an anti-PD-1 antibody to FcγRI has a profound impact on its biological functions. Cancer Immunol Immunother 2018; 67(7): 1079-1090

19 Qin S et al., RATIONALE 301 study: tislelizumab versus sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. Future Oncol 2019; 15(16): 1811-1822

20 Zhou C et al., Results from RATIONALE 303: a global phase 3 study of tislelizumab vs docetaxel as second-line or third-line therapy for patients with locally advanced or metastatic NSCLC. AACR 2021, abstract CT039

21 Zhou C et al., The effects of tislelizumab treatment on the health-related quality of life non-small cell lung cancer patients who progressed on a prior platinum-containing regimen. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 9069)

22 Brahmer JR et al., Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. Lancet Oncol 2017; 18(12): 1600-1609

23 Wang J et al., Tislelizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone as first-line treatment for advanced squamous non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomized clinical trial. JAMA Oncol 2021; 7(5): 709-717

24 Wang J et al., RATIONALE-307: tislelizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone as first-line treatment for advanced squamous NSCLC in patients aged ≥ 65. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 9102)

25 Socinski MA et al., AdvanTIG-302: Anti-TIGIT monoclonal antibody ociperlimab plus tislelizumab vs pembrolizumab in programmed death ligand 1-selected, previously untreated, locally advanced, unresectable or metastatic non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr TPS9128)

26 Rodriguez-Abreu D et al., Primary analysis of a randomized, double-blind, phase II study of the anti-TIGIT antibody tiragolumab plus atezolizumab versus placebo plus atezo as first-line treatment in patients with PD-L1-selected NSCLC (CITYSCAPE). J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9503)

27 Stokes WA et al., Effect of antibiotic therapy on immunotherapy outcomes for non-small cell lung cancer: analysis form the Veterans Health Administration Database. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 9017)

28 Derosa L et al., Intestinal *Akkermansia muciniphila* predicts overall survival in advanced non-small cell lung cancer patients treated with anti-PD-1 antibodies: results of a phase II study. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 9019)

29 Routy B et al., Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. Science 2018; 359(6371): 91-97

© Springer-Verlag

瘤护理中的肠道菌群失调提供了理论依据。该研究小组将启动针对患有晚期NSCLC且肠道嗜粘蛋白阿克曼菌未检出的患者的首个免疫疗法试验。 ■

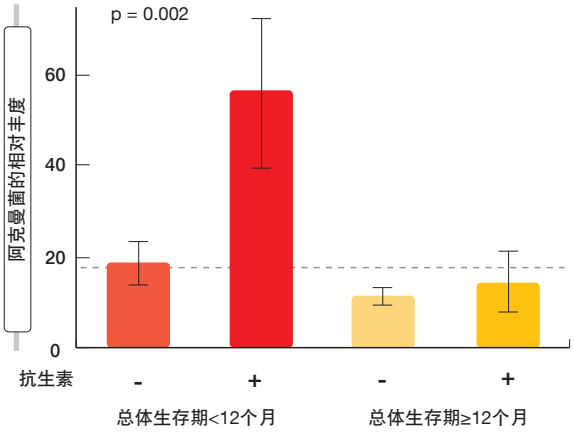


图2： 根据存在嗜粘蛋白阿克曼菌和使用抗生素的生存结果

检查点抑制在致癌基因驱动的肺癌中表现如何?

各种畸变的影响

回顾性分析显示，免疫检查点抑制剂（CPI）在带有可操作致癌驱动突变的患者中的活性有限[1, 2]。在类似情况下，随机对照的IMpower150和IMpower130研究表明，在携带*EGFR*和*ALK*畸变的患者中，将CPI添加到铂双药中没有生存期益处[3, 4]。

Kelly等人报告的回顾性研究描述了在致癌基因驱动的NSCLC的情况下，化疗外加CPI与单独化疗的PFS和其他终点[5]。纳入的患者至少有一个驱动突变（*EGFR*、*ALK*、*ROS1*、*MET*、*RET*、*KRAS*、*HER2*、*NTRK*）。在2018年1月至2019年12月期间，他们在NCI指定的加州大学癌症中心（University of California Cancer Centers）接受了含或不含检查点抑制的铂类双药方案。

总共有147名患者被纳入分析。*EGFR*突变构成最常见的驱动改变（49.7%），其次是*KRAS*突变（36.7%）和*ALK*融合（6.8%）。2%的患者有*MET*突变。*HER2*突变、*RET*融合和*ROS1*融合各占1.4%，*BRAF*突变占0.7%。PD-L1表达为1-49%和≥50%的患者分别占25.2%和19.7%。30%的肿瘤不表达PD-L1，24.5%的PD-L1状态未知。

除了患有*KRAS*^{G12C}突变型肿瘤的小队列外，化疗外加免疫疗法与仅化疗相比在任何一组中都没有带来任何显著的PFS或OS益处。在该群体中，化疗外加CPI与化疗的中位PFS分别为249天和93天（HR，0.31；p=0.01415）。免疫疗法治疗的患者尚未达到中位OS，而仅化疗的患者的OS为258天（HR，0.26；p=0.02542；**图**）。分析没有发现新的安全性问题。

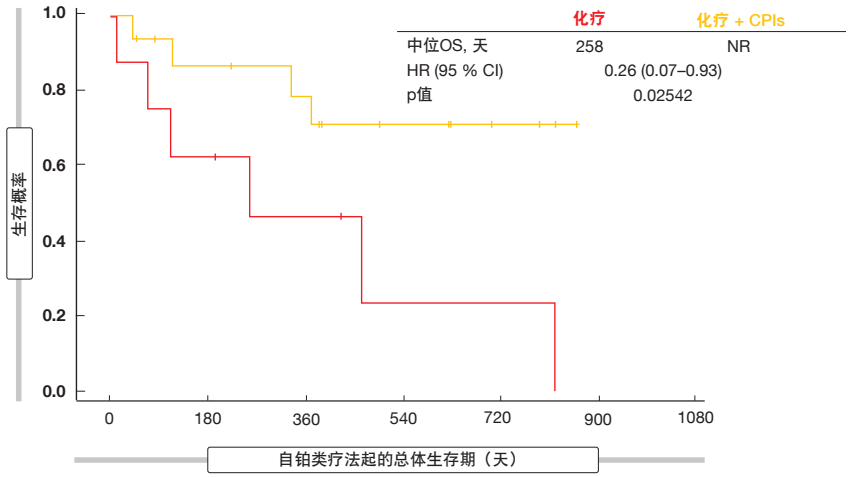
此外，在其他队列中比较了PFS和OS。这些队列包括从不吸烟者、现在/以前吸烟者、接受一线疗法的患者和接受二线或后线疗法的患者。在所有这些队列中，化疗外加免疫疗法与化疗相比均未观察到显著的PFS或OS差异。对于整个队列也是如此，其中分别有71和76名患者接受了联合策略和单独化疗。在此，PFS和OS的风险降低分别为7%（HR，0.93；p=0.69832）和26%（HR，0.74；p=0.18754）。

抗PD-(L)1药剂与*KRAS*状态

虽然针对在*KRAS*突变型NSCLC患者中靶向KRAS的药物的III期试验正在进行中，但抗PD-(L)1疗法在该亚组中的临床疗效仍然是一个有争议的话题。因此，Landre等人进行了一项随机化研究的荟萃分析，在晚期*KRAS*突变型NSCLC患者中研究了联合或不联合化疗的一线或二线抗PD-(L)1抗体与单独化疗[6]。分析中包括六项试验，在总计4,809名患者中评估派姆单抗、阿特珠单抗或纳武单抗。入组这些研究的*KRAS*突变型疾病患者的比例介于23%和38%之间。

在*KRAS*突变型和*KRAS*野生型患者中，联合或不联合化疗的抗PD-(L)1疗法均显示出获得比单独化疗更长的

© Springer-Verlag



图： 在带有*KRAS*^{G12C}突变的患者中化疗外加CPI相比于化疗的总体生存期

OS和PFS，对突变队列的益处甚至更大。在该群体中，与化疗相比，实验治疗导致死亡风险降低41%（HR，0.59；p<0.00001），进展和死亡风险降低42%（HR，0.58；p=0.0003）。在一线和二线试验中均观察到OS获益。在*KRAS*野生型群体中，经免疫疗法治疗的患者获得了13%的OS益处（HR，0.87）。两个群体间的比较表明，*KRAS*突变患者的OS明显长于*KRAS*野生型患者（p=0.001）。

G12C突变与非G12C突变

另一项分析涉及在纪念斯隆-凯特琳癌症中心（Memorial Sloan Kettering Cancer Center）和丹娜法伯癌症研究院（Dana-Farber Cancer Institute）治疗的患有*KRAS*突变型晚期/转移性肺癌的患者中一线化学免疫治疗方案的疗效[7]。该组包括69名带有G12C *KRAS*突变的患者和93名带有非G12C *KRAS*突变的患者。两个队列中不到一半的肿瘤为PD-L1阳性。在带有G12C突变的患者和带有非G12C突变的患者中，PD-L1表达为1-49%的患者分别占31%和35%；PD-L1表达为50-100%的患者分别占12%和11%。

与带有非G12C突变的患者相比，带有G12C突变的患者在PFS（6.9与6.0个月；p=0.04）和OS（21.3与14.3个月；p=0.07）方面更多获益于化学免疫疗法。此外，研究人员评估了G12C突变组中*STK11*和*KEAP1*共突变的影响。56%的患者没有这两种突变，而有*STK11*突变者占15%，有*KEAP1*突变者占6%，两者均有者占23%。与有*STK11*和/或*KEAP1*突变的患者相比，*STK11*和*KEAP1*野生型患者接受化学免疫疗法的效果更好。这两组的中位PFS分别为15.8与5.6个月（p=0.03）。类似地，野生型患者比携带突变的患者更频繁地出现完全或部分缓解，但这种差异并不显著（p=0.11）。

除了共突变状态外，PD-L1表达也影响G12C突变组中化学免疫疗法的结果。与PD-L1阴性相比，在PD-L1阳性的情况下出现客观缓解的可能性更大，中位PFS更长（10.7与6.8个月），但这些差异都不显著。作者在其结论中指出，共突变模式和PD-L1表达状态可以鉴别出最需要替代一线疗法（如KRAS^{G12C}抑制剂）的*KRAS*突变型肺癌患者。

CPI的真实世界数据与*STK11*共突变

这些发现得到在ASCO 2021上报告的真实世界证据的验证，这些证据评估了共同发生的*STK11*突变对接受包含CPI的一线方案治疗的*KRAS*^{G12C}突变型肺腺癌患者的结果的影响。Heist等人进行了一项基于Guardant INFORM的回顾性观察性真实世界研究，Guardant INFORM是有全国代表性的美国医疗保健索赔临床基因组数据集[8]。研究人员确定了330名有*KRAS*^{G12C}突变的患者和938名没有*KRAS*^{G12C}突变的患者。在*KRAS*^{G12C}突变队列中，21%的患者存在*STK11*基因的同时突变。没有*KRAS*^{G12C}突变的匹配队列包含带有其他*KRAS*突变的患者，以及*KRAS*野生型患者；后者占该组的80%。在9%的带有其他*KRAS*突变的患者和6%的*KRAS*野生型患者中发现了*STK11*突变。

根据该分析，*KRAS*^{G12C}和*STK11*

表
根据*KRAS*突变和*STK11*共突变状态的结果

队列	终点	HR (95 % CI) *STK11*野生型与*STK11*突变	p值
KRAS^{G12C}突变 (n = 330)	至下一治疗的时间 至治疗中断的时间 真实世界总体生存期	2.7 (1.8, 4.0) 1.4 (1.0, 2.0) 3.2 (2.0, 5.1)	< 0.0001 0.03 < 0.0001
无*KRAS*^{G12C}突变 (n = 938)	至下一治疗的时间 至治疗中断的时间 真实世界总体生存期	1.7 (1.2, 2.5) 1.5 (1.0, 2.2) 1.8 (1.2, 2.8)	0.02 0.007 0.004
*KRAS*野生型 (n = 754)	至下一治疗的时间 至治疗中断的时间 真实世界总体生存期	1.7 (1.1, 2.6) 1.4 (1.0, 2.0) 1.4 (0.8, 2.4)	0.02 0.08 0.3

© Springer-Verlag

共突变与接受一线免疫疗法治疗的患者的不良结果相关。共突变组的至下一治疗的时间（TTNT）比没有*STK11*突变的*KRAS*^{G12C}突变患者短四倍以上（224与975天；HR，2.7；p<0.0001；**表**）。此外，至治疗中断的时间（TTD）大大缩短（172与232天；HR，1.4；p=0.03），并且真实世界的OS（rwOS）增加了3.2倍（p<0.0001）。

对于匹配的无*KRAS*^{G12C}队列和*KRAS*野生型队列，有和没有共突变的患者之间的差异较小（**表**）。带有其他*KRAS*突变且携带*STK11*共突变的患者的TTNT、TTD和rwOS明显短于没有*STK11*突变的那些患者，尽管TTNT和rwOS的经调整的HR低于*KRAS*^{G12C}队列的HR。在匹配的*KRAS*野生型组中，TTD和rwOS的差异没有统计学显著性。作者总结认为，这些较差的结果表明，对于同时发生*KRAS*^{G12C}和*STK11*突变的NSCLC患者，非常需要有效的靶向和/或联合疗法。

IO的测序与EGFR-TKI

Jones等人研究了使用CPI和驱动因子靶向TKI的顺序对在Sarah Cannon网络中治疗的患有NSCLC且带有致癌驱动突变的患者的结果的影响[9]。总体而言，确定了230名接受过CPI的驱动因子阳性患者，其中176名属于*EGFR*突变型类别。对照包括1,686名未接受CPI治疗的驱动因子阳性患者和1,352名*EGFR*突变型患者，以及2,868名驱动因子阴性、经CPI治疗的患者和4,308名未接受检查点抑制的无驱动因子突变的患者。

分析表明，与反向的顺序相比，当在TKI后接受免疫疗法时，患有致癌基因驱动的NSCLC的患者从CPI中获益的时间更长。在先接受EGFR TKI治疗的*EGFR*突变型肿瘤组中，至CPI失败的时间明显长于在EGFR TKI治疗前使用CPI的患者（266与210天；p<0.005）。然而，至EGFR TKI失败的时间不受顺序影响（p=0.55）；在EGFR TKI之前或之后接受CPI的患者的中位总体生存期也未受影响（p=0.71）。在组合的驱动因子阳性队列中观察到类似的结果。

此外，无论顺序如何，*EGFR*阳性NSCLC患者在接受CPI时的存活期都略长（2,156与1,899天；p<0.005）。尽管观察到了这一点，但*EGFR*突变组中接受CPI治疗的患者比未接受CPI疗法的患者显示出更短的至TKI失败的时间。一般来说，*EGFR*阴性组比*EGFR*阳性组具有更长的至CPI失败的时间。同样，在组合的驱动因子阳性队列中也获得了类似的结果。正如作者所指出的，需要继续研究以鉴别携带驱动因子畸变的NSCLC患者中CPI响应的其他临床、治疗和/或基因组生物标志物。 ■

参考文献

1 Gainor JF 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

2 Mazieres J et al., Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. Ann Oncol 2019; 30(8): 1321-1328

3 Reck M et al., Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. Lancet Respir Med 2019; 7(5): 387-401

4 West H et al., Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019; 20(7): 924-937

5 Kelly K et al., Role of chemotherapy plus immune checkpoint inhibition in oncogenic driven lung cancer: a University of California Lung Cancer Consortium retrospective study. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 9059)

6 Landre T et al., Anti-PD-(L)1 for KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancers: a meta-analysis of randomized, controlled trials. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 9025)

7 Arbour KC et al., Chemo-immunotherapy outcomes of KRAS-G12C mutant lung cancer compared to other molecular subtypes of KRAS-mutant lung cancer. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 9088)

8 Heist R et al., Impact of *STK11* mutation on first-line immune checkpoint inhibitor outcomes in a real world KRAS G12C mutant lung adenocarcinoma cohort. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 9106)

9 Jones C et al., Impact of immune checkpoint inhibitor and EGFR tyrosine kinase inhibitor sequence on time to treatment failure among EGFR+ NSCLC treated in a community-based cancer research network. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 9099)

经由抗血管发生来增强免疫支持机制

使用抗血管生成剂的治疗有潜力管控接受免疫检查点抑制剂后进展的患者，因为已经证明过量的VEGF产生可通过调节免疫细胞功能和减少免疫细胞通路来创造免疫抑制性肿瘤微环境[1-3]。这可能有助于检查点抑制剂的耐药性，并因此使抗血管生成疗法可用于该肿瘤。

© Springer-Verlag

VARGADO：化学免疫疗法后的尼达尼布（nintedanib）

涉及抑制VEGF、PDGF和FGF的抗血管生成治疗被认为可增强血管正常化并改善细胞对肿瘤的可及性，从而有利于在所谓的血管免疫原性开关中扭转免疫支持性肿瘤微环境[2]。多西他赛与靶向VEGFR 1-3、PDGFRα/β、FGFR 1-3和RET的口服三联血管激酶抑制剂尼达尼布联用已在许多国家被批准用于治疗一线化疗后的局部晚期、转移性或局部复发性肺腺癌。在正在进行的、前瞻性、非干预性VARGADO研究中，在真实世界条件下（例如化疗和免疫疗法后进展）评估了尼达尼布外加多西他赛，以帮助为临床决策提供信息。在ASCO 2021上，Grohé等人报告了该研究队列C的初始疗效数据，该队列在经一线化学免疫治疗而进展后接受了二线尼达尼布外加多西他赛[4]。分析包括在该队列中接受治疗的前100名患者。在三分之二的病例中，自开始一线治疗起的时间短于9个月。根据批准的标签给予尼达尼布外加多西他赛。

中位随访5.3个月后，中位PFS为4.4个月，总体缓解率为37.3%，疾病控制率为67.8%（**表**）。总体存活数据仍不成熟。药物相关的AE主要包括腹泻、恶心和疲劳。≥3级的治疗期间出现的AE的发生率为47%。31%的患者至少一次减少了尼达尼布的剂量，16%的患者至少一次减少了多西他赛的剂量。研究人员定义的药物相关的治疗期间出现的AE导致研究药物停药的情况的发生率为16%。没有出现新的安全性信号或意外毒性。

表
一线化疗-免疫疗法后使用二线尼达尼布外加多西他赛的缓解率

结果	n = 59
客观缓解率, n (%)	22 (37.3)
完全缓解, n (%)	1 (1.7)
部分缓解, n (%)	21 (35.6)
疾病稳定, n (%)	18 (30.5)
疾病控制率, n (%)	40 (67.8)
疾病进展, n (%)	18 (30.5)

作者在其结论中指出，来自VARGADO研究队列C的初始数据首次证明，在经一线化学免疫疗法而进展后，二线尼达尼布外加多西他赛具有有临床意义的疗效和可管控的安全特性。该队列的招募和随访正在进行中。

VEGF/Ang2和PD-1组合抑制

另一种方法是抗血管生成和免疫治疗药物的组合，例如靶向VEGF和Ang2的双特异性纳米抗体® BI 836880与抗PD-1抗体ezabenlimab。BI 836880拮抗VEGF和Ang2的免疫抑制作用，从而重编程肿瘤微环境[2, 5-7]。添加PD-1抑制剂可驱动T细胞介导的肿瘤细胞死亡。这两种药物在I期研究中均已证明作为单一疗法具有安全性和初步抗肿瘤活性[8, 9]。

一项正在进行的Ib期研究旨在评估该组合在晚期或转移性实体瘤患者中的安全性和抗肿瘤活性。在剂量递增部分中，推荐剂量定义为720 mg BI 836880外加240 mg ezabenlimab，静脉内施用，每3周一次。该研究的队列扩展部分包括患有转移性NSCLC、SCLC、胶质母细胞瘤、转移性黑色素瘤和肝细胞癌的七个队列。队列A和B包括分别用免疫检查点抑制剂和化疗外加检查点抑制剂预先治疗的NSCLC患者（均为n=40）。队列C包含有或没有采用免疫疗法的经化疗SCLC患者（n=30）。总共215名患者被纳入ASCO 2021上所介绍的分析中[10]。

该组合在总群体中产生了13%的总体缓解率，队列A和C中分别有4和5名患者经历部分缓解。总共61%的患者疾病稳定。55%的患者出现了全级别的治疗相关AE，其中最常见的是虚弱（22%）、高血压（19%）和腹泻（14%）。观察到16%的患者有免疫相关AE。作者得出结论，BI 836880加ezabenlimab在一系列肿瘤类型中显示出初步的抗肿瘤活性和可管控的安全特性。■

参考文献

1 Popat S et al., Anti-angiogenic agents in the age of resistance to immune checkpoint inhibitors: Do they have a role in non-oncogene-addicted non-small cell lung cancer? Lung Cancer 2020; 144: 76-84
2 Fukumura D et al., Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: opportunities and challenges. Nat Rev Clin Oncol 2018; 15(5): 325-340
3 van der Woude LL et al., Migrating into the tumor: a roadmap for T cells. Trends Cancer 2017; 3(11): 797-808
4 Grohé C et al., Second-line nintedanib + docetaxel for patients with lung adenocarcinoma after failure on first-line immune checkpoint inhibitor combination therapy: initial efficacy and safety results from VARGADO Cohort C. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 9033)
5 Hofmann I et al., Dual targeting of angiogenesis pathways: combined blockade of VEGF and Ang2 signaling. 8th Euro Global Summit on Cancer Therapy 2015
6 Gerald D et al., Angiopoietin-2: an attractive target for improved antiangiogenic tumor therapy. Cancer Res 2013; 73(6): 1649-1657
7 Huang H et al., Targeting the ANGPT-TIE2 pathway in malignancy. Nat Rev Cancer 2010; 10(8): 575-585
8 Le Tourneau C et al., First-in-human phase I trial of BI 836880, a VEGF/angiopoietin-2-blocking nanobody, given every 3 weeks in patients with advanced/metastatic solid tumors. J Clin Oncol 2018; 36(15_suppl): 12024
9 Johnson ML et al., Phase I trial of the programmed death receptor 1 (PD-1) inhibitor, BI 754091, in patients (pts) with advanced solid tumors. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl 5S; abstr 212)
10 Girard N et al., Phase Ib study of BI 836880 (VEGF/Ang2 nanobody®) plus ezabenlimab (BI 754091; anti-PD-1 antibody) in patients with solid tumors. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 2579)

© Springer-Verlag

为SCLC患者开辟新路径

LS-SCLC中的顺铂与卡铂

采用铂-依托泊苷骨架的同步放化疗构成了局限期小细胞肺癌(LS-SCLC)的标准护理。在这里，顺铂传统上是首选的铂剂。然而，在这种条件下，缺乏与毒性较低的卡铂的疗效比较数据。为了填补这一空白，Azar等人基于国家VA癌症立方体数据库（National VA Cancer Cube database）进行了一项回顾性研究[1]。纳入了用含铂类多药化疗的同步放化疗治疗的经病理证实为LS-SCLC的患者。总体而言，分析包括1,756人。其中801人和1,018人分别接受了卡铂和顺铂， 63人接受了这两者。值得注意的是，年龄≥70岁的患者更倾向于用卡铂治疗，而在其他年龄组中，顺铂占优势。

对于总体生存期，两种药物的Kaplan-Meier曲线显示为可叠加的。顺铂和卡铂的I-III期中位OS分别为2.24和2.13年（HR，1.040；p=0.462）。研究人员还根据几个变量评估了OS。对于所有ECOG表现状态组（0、1、2），顺铂和卡铂之间都没有显著差异，HR分别为1.066、0.977和1.216。当然，随着表现状态的降低，OS通常会更短。这同样也适用于年龄；在这里，较年轻的患者（50-59岁和60-69岁）的OS比70岁或以上的患者长。然而，顺铂和卡铂再次在所有组中的表现同样出色（HR分别为1.021、0.944和1.020）。类似地，TNM分期（I、II、III）也未能确定任何患者从其中一种治疗中获益更大（HR分别为1.221、1.034和1.020）。

考虑到所有变量，多变量分析显示顺铂和卡铂之间没有显著差异。作者得出的结论，在LS-SCLC患者中，无论其表现状态和年龄如何，采用卡铂-依托泊苷的同步放化疗与顺铂-依托泊苷相比具有相似的OS。卡铂的有利毒性特性和相当的OS益处使其成为这种情况下可接受的选择。

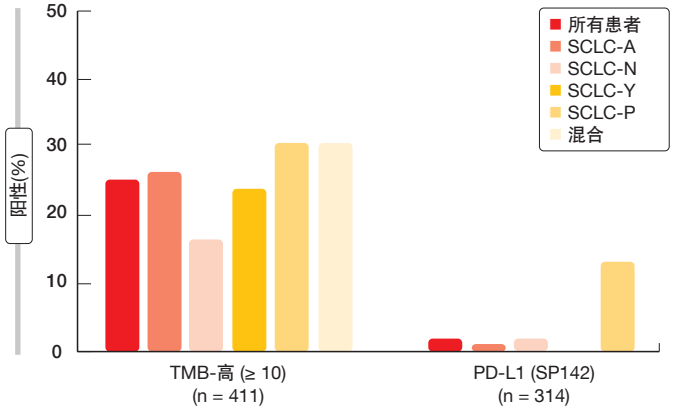
晚期疾病：BiTE®疗法

δ样配体3（DLL3）是SCLC中很有前景的靶标，因为其在肿瘤组织中高表达，而在正常细胞中表达极少[2]。DLL3已在之前的研究中被证实为治疗靶点[3, 4]。DLL3靶向的半衰期延长的双特异性T细胞衔接器（BiTE®）tarlatamab（AMG 757）使患者自身的T细胞参与攻击和根除表达DLL3的癌细胞[5, 6]。在ASCO 2021上，Owonikoko等人介绍了开放标签、多中心I期研究中包括的66名患者的最新安全性、有效性和药代动力学数据，该研究在复发性或难治性SCLC中研究tarlatamab [7]。研究参与者已接受≥1线全身治疗，并且在≥1次铂类化疗后出现进展或复发。

结果支持tarlatamab作为用于SCLC的首个半衰期延长的BiTE®免疫肿瘤疗法，其具有可接受的安全特性和在整个剂量范围内（即0.003-100 mg，静脉内，每两周一次）可喜的疗效。在20%的患者中观察到确认的部分缓解，疾病控制率为47%。对于确认PR的患者，中位缓解持续时间为8.7个月。Tarlatamab表现出可管控的安全特性。细胞因子释放综合征（CRS）是最常见的治疗相关AE（全级别，44%），其次是发热（26%）和疲劳（17%）。27%的患者发生了≥3级的治疗相关AE，其中仅包括一例CRS事件（2%）。治疗期间出现的AE导致5%的患者停药。Tarlatamab血清水平随评估剂量成比例增加。8名患者（14%）发展出治疗期间出现的抗tarlatamab结合抗体，但其对血清水平或AE没有明显影响。该研究正在进行中。

多组学表征

基于四种谱系限定转录因子（*ASCL1*、*NEUROD1*、*YAP1*、*POU2F3*）的显性表达，SCLC分为四种亚型（SCLC-A/N/Y/P）[8]。Puri等人使用新一代DNA测序（592基因小组）、RNA测序（全转录组）和免疫组织化学，对437个小细胞肺神经内分泌肿瘤（包括7.3%的高级别神经内分泌肺癌）进行了全面的分子谱分析[9]。根据四种转录因子的相对



图： 跨转录定义的SCLC亚型的免疫疗法应答的临床相关生物标志物

© Springer-Verlag

表达，将肿瘤分层为五个亚组（SCLC-A/N/Y/P和混合）。

该分析代表了通过新一代DNA测序和全转录组测序分析的人类SCLC肿瘤的最大真实世界数据集。分析揭示了免疫基因与预测性生物标志物跨亚型的差异表达。例如，SCLC-Y亚型显示出免疫相关特征和免疫相关细胞类型的最高中位表达。在SCLC-N亚型中观察到*SLFN11*和*SSTR2*基因的最高表达，而在SCLC-P中*MYC*基因表达最高。该亚型与混合组一起也最常表现出高肿瘤突变负荷，并且根据SP142测定显示出显著增加的PD-L1表达（13%；p=0.0046；**图**）。CNS转移主要源自神经内分泌-高亚型（SCLC-A和SCLC-N）。RB1突变频率在ASCL1组中最高（79.2%），在YAP1组中最低（49.4%）。据研究人员称，基因和生物标志物的差异表达可以提供关于SCLC的合理和个性化治疗方法的治疗脆弱性的信息。 ■

参考文献

1 Azar I et al., Cisplatin vs carboplatin for the treatment of limited-stage small cell lung cancer. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 8565)
2 Leonetti A et al., Notch pathway in small-cell lung cancer: from preclinical evidence to therapeutic challenges. Cell Oncol (Dordr) 2019; 42(3): 261-273
3 Rudin CM et al., Rovalpituzumab tesirine, a DLL3-targeted antibody-drug conjugate, in recurrent small-cell lung cancer: a first-in-human, first-in-class, open-label, phase 1 study. Lancet Oncol 2017; 18(1): 42-51
4 Morgensztern D et al., Efficacy and safety of rovalpituzumab tesirine in third-line and beyond patients with DLL3-expressing, relapsed/refractory small-cell lung cancer: results from the phase II TRINITY study. Clin Cancer Res 2019; 25(23): 6958-6966
5 Stieglmaier J et al., Utilizing the BiTE (bispecific T-cell engager) platform for immunotherapy of cancer. Expert Opin Biol Ther 2015; 15(8): 1093-1099
6 Einsele H et al., The BiTE (bispecific T-cell engager) platform: Development and future potential of a targeted immuno-oncology therapy across tumor types. Cancer 2020; 126(14): 3192-3201
7 Owonikoko TK et al., Updated results from a phase 1 study of AMG 757 (tarlatamab), a half-life extended bispecific T-cell engager (HLE BiTE®) immune-oncology therapy targeting delta-like ligand 3 (DLL3), in small cell lung cancer. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 8510)
8 Rudin CM et al., Molecular subtypes of small cell lung cancer: a synthesis of human and mouse model data. Nat Rev Cancer 2019; 19(5): 289-297
9 Puri S et al., Real-world multiomic characterization of small cell lung cancer subtypes reveal differential expression of clinically relevant biomarkers. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 8508)

专访：Donald Harvey，PharmD，美国亚特兰大埃默里大学医学院

靶向疗法经常会出现耐药性

在靶向药剂条件下如何应对耐药性呢？

耐药性是众多不同化合物（例如新的RET或MET抑制剂）面临的最大挑战。我认为去了解*EGFR*激活突变的情况会带来希望，因为虽然我们最初有吉非替尼和厄洛替尼，但在得到突变数据之前我们并不知道它们实际上是如何起作用的。随后，通过改进的药物化学和更好的靶标结合创造出了更多强力的化合物，不断延长了患者接受这些治疗的时间。对于$KRAS^{G12C}$抑制剂等较新的药剂，我们看到了良好的结果，但耐药性真实存在，并已经显现。因此，需要从一开始就预防耐药性的策略，例如可以抑制可能的耐药机制和主要靶标的工程化药剂。我的希望是，我们可以通过探索给定患者的循环肿瘤细胞和基于血液的针对潜在耐药性发展的标志物来更早地应对这个问题。目前正投入大量努力和技术来试图通过不同的科学和药物发现平台来改善这些患者的结果。

© author's own

Donald Harvey, PharmD,
美国亚特兰大埃默里大学医学院

如何优化肺癌条件下的临床试验设计以更好地满足现代药物开发的需求？

我们需要能够通过广基的基因组平台来及早地有效识别患者，该平台最好包括数据共享。如今，在许多中心会对所有肺癌患者进行新一代测序，但个别患者的临床情况可能不适合参加新药研究试验。因此，数据共享和快速开放的试验机会以及将试验引入社区非常重要。很多时候，患者在社区中被发现，但无法到更大的中心接受试验治疗。

关于试验的科学设计，分子生物学与药物之间的紧密联系使我们能够处理很少量的患者和观察结果。当预先选择会产生应答的患者时，能够以一种允许II期或其他早期数据为批准提供基础的方式加速该药物的开发。关于试验的执行，如果患者代表罕见群体或者如果基因异常显示低外显率，则需要许多站点来鉴别世界范围内的患者。最近一些成功的药物开发案例是基于全球招募。尽可能广泛地展开对于快速完成试验和更早地获取药物至关重要。 ■

© Springer-Verlag

MEDIADATEN | SITEMAP | REGISTRIEREN | LOG IN

Memo inOncology

A Congress Resource for Specialists in Oncology and Haematology

Suche:

HOME | About us | Archive | Links | Calendar

www.memo inoncology.com

Expert interviews at ASCO 2021

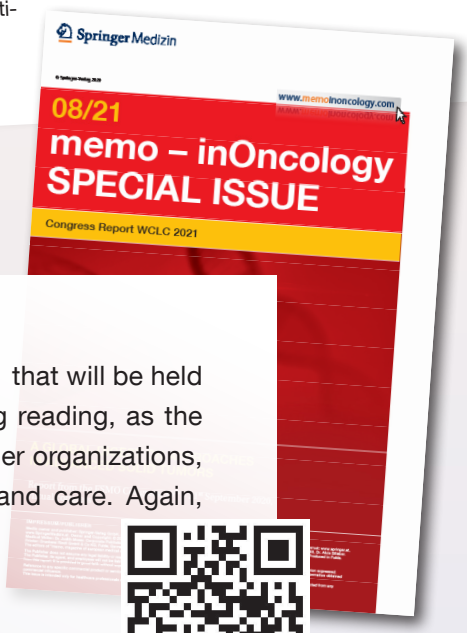
Martin Reck compares the combination of novel immune checkpoint inhibitors with other drug classes to monotherapy in terms of efficacy and tolerability, discusses the role of biomarkers and the tumor microenvironment in terms of treatment decision and focuses on the potential predictive value of immune-related adverse events.

David Cooke talks about health equity and health disparities relating to lung cancer management in the western world. He explains which factors based on ethnicity are likely to affect outcomes of lung cancer patients and how health disparities might be tackled in the long run at the public health level.

Donald R. Harvey discusses lung cancer from the point of view of clinical pharmacology, targets in the area of antibody-drug conjugates, the role of proteolysis targeting chimeras (PROTACs) in the treatment landscape, highlights mechanisms of resistance to small molecule inhibitors and draws attention to clinical trial design to better meet the demands of modern drug development.

Luis G. Paz-Ares explains which notable developments are taking place in the field of small-cell lung cancer with respect to new targets and targeted agents, how chemotherapeutic standards will change in the management of patients with small-cell lung cancer and highlights the most relevant findings presented at ASCO 2021 in terms of targeted therapies.

Ferdinandos Skoulidis summarizes why the development of $KRAS^{G12C}$-targeted therapies failed in the past, relates to new developments in the field of $KRAS^{G12C}$ inhibition with a focus on sotorasib and discusses the impact of co-mutations on personalized anticancer therapy.



Forthcoming Special Issue

This special issue will be offering a synopsis from the WCLC 2021 that will be held in September 2021. The report promises to make for stimulating reading, as the WCLC 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.

WCLC 2021
Annual Meeting

11–14 SEPTEMBER 2021