Springer Medizin

© Springer-Verlag 2021

www.memoinoncology.com

04/21

memo – inOncology 特刊

WCLC 2021·ESMO 2021大会报告

肺癌全球大会文摘

2021年9月8日至14日线上世界肺癌大会和2021年9月16日至21日线上ESMO大会报告

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 早期疾病环境中的治疗扩展和见解

7 跨越一系列靶标的创新成熟药剂

13 免疫疗法：提高疗效并克服耐药性

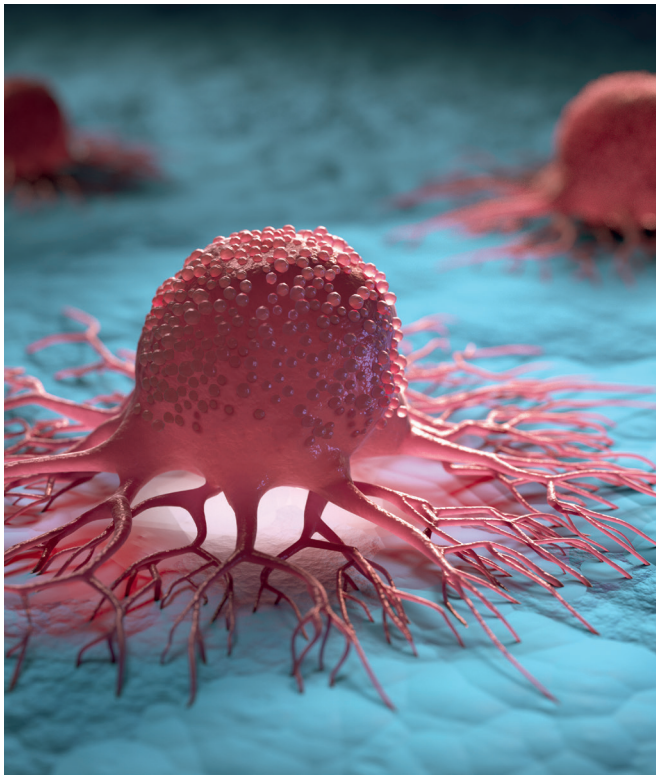
17 小细胞肺癌：正在改善疗效和耐药性

19 恶性胸膜间皮瘤：在所有治疗线中的基于免疫疗法的方法

21 专访：间皮瘤和胸腺瘤治疗的逐步发展

21 ATALANTE-1: IO失败后的抗癌疫苗接种

22 DUBLIN-3: 较后治疗线中的微管结合剂普那布林



© peterschreiber.media / stock.adobe.com

编委会成员：

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
Luis Montuenga, PhD, Centro de Incestigación Médica Aplicada (CIMA), University of Navarra, Pamplona, Spain
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
Ross Soo, MB BS, PhD, FRACP, National University Cancer Institute, Singapore, Singapore
Alexander Spira, MD, US Oncology Research, Virginia Cancer Specialists, Fairfax, USA
Masahiro Tsuboi, MD, PhD, Chief –Department of Thoracic Surgery, Hospital East, National Cancer Center, Japan
William N. William, MD, BP Hospital, Sao Paulo, Brazil
Yi-Long Wu, MD, FACS, Guangdong Lung Cancer Institute, Guangzhou, PR China

本期Lecture Board:
Alex A. Adjei, MD, PhD; Oliver Gautschi, MD; Maximilian Hochmair, MD

Boehringer Ingelheim BeiGene

由Boehringer Ingelheim和BeiGene提供非限制性赞助

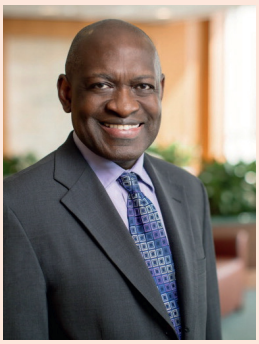
序言

亲爱的同事们，

世界肺癌大会和ESMO大会分别在2021年9月8日至14日和2021年9月16日至21日召开，这两个享负盛誉的癌症大会在肺癌领域提供了大量新的临床前信息和临床信息。提供了最新的关键研究结果，并向世界各地的广大观众介绍了出色的新型治疗方法。仅ESMO大会就有来自143个国家的22,700多名参与者注册与会。

本期《memo inOncology》总结了在两个大会上介绍的涉及肺癌患者治疗的发现。在可用药的靶点中，属于EGFR/HER2家族的靶点在肺癌的发病机制中起重要作用。探索包括波齐替尼（poziotinib）、莫博替尼（mobocertinib）、埃万妥单抗（amivantamab）和德卢替康-曲妥珠单抗（trastuzumab deruxtecan）在内的药物的大量研究揭示了该途径的关键作用。已开发出抗体-药物偶联物维汀-特立妥珠单抗（telisotuzumab vedotin）和datopotamab deruxtecan，其分别靶向c-MET和TROP2。与此同时，关于理想地使用厄洛替尼（erlotinib）和阿法替尼（afatinib）等存在已久的EGFR抑制剂的新数据正在产生。

检查点抑制是已经在所有治疗线中确立的理所当然的治疗关键支柱，并且正在除非小细胞肺癌之外的其他肿瘤（例如小细胞肺癌和间皮瘤）中实施。纳武单抗（nivolumab）和伊匹单抗（ipilimumab）的联合给药在不可切除的恶性胸膜间皮瘤方面取得了进展。在III期NSCLC中，PACIFIC试验为不可切除阶段的肿瘤建立了放化疗后的新标准。据显示，用度伐鲁单抗（durvalumab）巩固治疗在现实世界条件下可延长寿命，并且正在相同条件下测试联合方案以及其他检查点抑制剂。出现脑部病变的转移性疾病患者可从检查点抑制剂方案中获益，同时可以预防新的CNS病变。



© author's own

在过去十年中，抗癌疫苗在NSCLC中的评估未成功。因此，另一种类型的抗癌疫苗OSE-2101的初步有希望的结果，即在免疫检查点抑制失败后展现出有利的风险-收益比，是值得注意的。因此，归功于无数研究人员、临床医生和患者的奉献，肺癌疗法的可用手段正不断增加以满足从早期到晚期疾病的癌症治疗需求，从而在每个给定的病例中提供最大利益。

Alex A. Adjei, MD, PhD
美国罗契斯特市梅约诊所肿瘤学和药理学教授
2021年ESMO终身成就奖获得者

早期疾病环境中的治疗扩展和见解

治疗I-III期非小细胞肺癌（NSCLC）患者的医疗需求仍远未得到满足，因为尽管进行了治愈性治疗，仍有高达60%的患者出现疾病复发[1]。IMpower010是癌症免疫疗法的首个III期研究，目的是证明在完全切除和铂类化疗后的辅助情况下的无病生存期（DFS）益处。中期DFS分析显示，与最佳支持治疗（BSC）相比，1,200 mg阿特珠单抗（atezolizumab）Q3W持续16个周期在PD-L1阳性（即TC≥1%）的II-IIIA期和全随机化II-IIIA期人群中产生了显著的DFS益处（HR分别为0.66和0.79）[2]。在意向治疗（ITT）人群（即，全随机化IB-IIIA期患者）中，未跨越DFS的显著性边界。

在ESMO 2021上，Felip等人报告了在中期DFS分析时IMpower010中疾病复发和复发后治疗的位点[3]。此外，通过全随机化II-IIIA期人群中的PD-L1表达探索了DFS；这显示，经阿特珠单抗治疗的TC≥50%的患者的风险降低最大（HR，0.43），而TC 1-49%的患者没有显著获益（HR，0.87）。

IMpower010中一致的益处

在各研究组中观察到相似的复发模式。在PD-L1阳性II-IIIA期人群中，两组中的仅局部复发（阿特珠单抗和BSC分别为47.9%和41.2%）都比仅远处复发（分别为38.4%和39.2%）更常见。相反，在全随机化II-IIIA期和ITT IB-

© Springer-Verlag

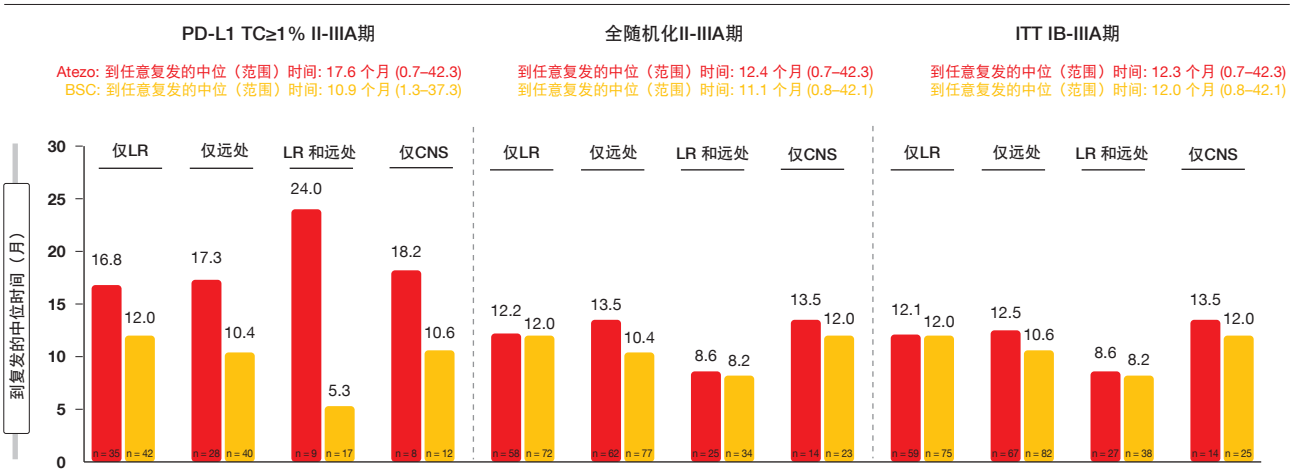


图1: IMpower010中包含的PD-L1 TC≥1% II-IIIA期、全随机化II-IIIA期和ITT IB-IIIA期人群的从随机化到复发的时间。LR，局部；CNS，中枢神经系统

IIIA期人群中，无论采用何种治疗，远处转移都略微比局部复发更常见。在所有组中，CNS复发率仅为9.0%至12.3%。对于从随机化到复发的时间，针对PD-L1阳性的II-IIIA期人群中的所有复发类型，阿特珠单抗疗法都更为有利，而全随机化II-IIIA期和ITT IB-IIIA期的人群之间的差异不大（**图1**）。

对于复发后的治疗，分析显示，这三类人群的BSC组中免疫疗法的使用率高于实验组，但没有观察到包括化疗和靶向药在内的其他类型的后续治疗的差异。手术和放疗的复发后使用率同样相近。作者得出结论，更长的随访是必要的并且可能揭示复发模式和治疗选择的差异。

IMpower010研究的另一探索性分析评估了先前疗法，包括手术类型及其对DFS结果的潜在影响[4]。在随机化ITT人群（n = 1,005）中，大多数患者接受了叶切除术（78.1%）和淋巴结切除（80.7%），并且多数接受了4个周期的辅助化疗。从手术到首次给予阿特珠单抗或BSC的中位时间相近（分别为5.2个月和5.1个月）。森林图显示，在累及淋巴结的患者的大多数疾病阶段中以及在大多数手术类型和化疗方案中，与BSC相比，辅助阿特珠单抗改善了PD-L1 TC≥1%的II-IIIA期和全随机化II-IIIA期人群的DFS。

NADIM：纳武单抗的新辅助使用

单组II期NADIM试验在患有IIIA N2或T4N0/N1期的可切除肿瘤的患者中评估了360 mg纳武单抗Q3W外加3个周期的紫杉醇和卡铂新辅助给药。在第3周期的第三周或第四周的第21天进行手术。辅助治疗包括持续1年的纳武单抗。对于主要终点——24个月的无进展生存期（PFS），主要分析得出PFS率为77.1%，因此支持向铂类化疗加入新辅助纳武单抗。

在WCLC 2021上，报告了ITT人群和依方案人群（PP；n = 37）的3年总生存期（OS）分析。依方案人群包含接受辅助疗法的患者组。NADIM显示出有希望的生存结果，ITT人群和PP人群的36个月OS率分别为81.9%和91.0%。这明显超过了过去几十年保持在大约30%的历史3年OS率。在42个月时，分别有78.9%和87.3%的患者存活。42个月的PFS率分别为69.6%和81.1%。

进行了探索性分析以阐明缓解参数的预测潜力。虽然基于CT扫描的临床缓解不能预测生存结果，但病理完全缓解和循环肿瘤DNA清除（即在新辅助治疗结束时没有可检测的ctDNA）明显预示着长期生存。

向新辅助化疗加入纳武单抗并未对安全特性产生不利影响。对于新辅助和辅助治疗期，大多数治疗相关不良事件（TRAE）都为1级或2级，并且没有发生致命的TRAE。

现实世界条件下的PACIFIC

III期PACIFIC试验已将度伐鲁单抗巩固治疗确定为患有不可切除的III期NSCLC且在同步放化疗（CRT）后未出现疾病进展的患者的标准护理。该研究实现了强大且持久的OS和PFS益处，三分之一的患者在5年随访后保持无进展[7]。目前，国际观察性PACIFIC-R研究正在探索PACIFIC方案在现实世界中的有效性。在ESMO 2021上介绍的分析包括总共1,399名患有不可切除的III期NSCLC的患者，这些患者从11个国家的290个活动地点招募到早期获取计划中，未考虑其肿瘤PD-L1表达状态[8]。

在大约11个月的中位治疗持续时间后，度伐鲁单抗的中位现实世界PFS高于PACIFIC试验中报告的PFS（21.7个月与16.9个月）。作者指出，与现实世界数据的收集有关的不准确性限制了这种比较；例如，RECIST标准在各个国家的使用方式各不相同，而COVID-19大流行可能会影响对进展的评估。尽管如此，在分析的亚组中，CRT后度伐鲁单抗的疗效总体上与PACIFIC试验的先前数据一致

© Springer-Verlag

表
COAST：度伐鲁单抗加奥来鲁单抗或莫那利珠单抗与度伐鲁单抗单药疗法相比的抗肿瘤活性

终点	度伐鲁单抗+奥来鲁单抗	度伐鲁单抗+莫那利珠单抗	度伐鲁单抗单药疗法
确认的ORR，n (%)	18 (30.0)	22 (35.5)	12 (17.9)
确认的 + 未确认的ORR，n (%)	23 (38.3)	23 (37.1)	17 (25.4)
按照RECIST的客观缓解，n (%)			
完全缓解	1 (1.7)	3 (4.8)	2 (3.0)
部分缓解	22 (36.7)	20 (32.3)	15 (22.4)
疾病稳定	25 (41.7)	27 (43.5)	27 (40.3)
疾病进展	7 (11.7)	7 (11.3)	15 (22.4)
无法评估	5 (8.3)	5 (6.5)	8 (11.9)
16周时的疾病控制率，n (%)	49 (81.7)	48 (77.4)	39 (58.2)
中位缓解持续时间，月	12.9	未达到	未达到
无进展生存期，月	未达到 HR, 0.44	15.1 HR, 0.65	6.3
10个月时的无进展生存率，%	64.8	72.7	39.2

[9]。对于采用度伐鲁单抗巩固疗法观察到的现实世界PFS，IIIA期疾病长于IIIB/C期疾病（23.7个月与19.2个月）、PD-L1阳性组长于PD-L1阴性组（22.4%与16.3个月）、同步CRT长于序贯CRT（23.7个月与19.4个月）、非鳞状肿瘤患者长于鳞状肿瘤患者（25.3个月与14.7个月）。

肺炎/间质性肺病是导致治疗暂时中断（5.2%）和永久停药（9.5%）的最常见AE。18%的患者发展出肺炎，主要是轻度或中度的。71.3%的事件需要皮质类固醇给药。由于AE和疾病进展导致的治疗停药率（分别为16.7%和26.9%）与来自PACIFIC的数据一致（分别为15.4%和31.3%[7]）。总体而言，在CRT后持续大约11个月的度伐鲁单抗巩固疗法在大型现实世界队列中被证明有效。

度伐鲁单抗与新药的联合

正在探索在PACIFIC条件下采用度伐鲁单抗加其他药物的联合免疫调节巩固治疗，目的是进一步改善患者的结果。全球、开放标签、随机化、II期COAST研究正在测试单独的度伐鲁单抗、度伐鲁单抗联合抗CD73抗体奥来鲁单抗（oleclumab）以及度伐鲁单抗联合抗NKG2A抗体莫那利珠单抗（monalizumab）。放疗诱导CD7和 NKG2A配体HLA-E的表达，其抑制抗肿瘤免疫反应[10-12]。在有或没有检查点抑制剂的情况下，放疗和CD37/NKG2A靶向药的联合已在临床前模型中显示出增加的抗肿瘤活性[10, 11]。

正在9个国家的82个地点进行的三组COAST研究正在比较1,500 mg度伐鲁单抗加3,000 mg奥来鲁单抗Q4W（n=60）、1,500 mg度伐鲁单抗Q4W加750 mg莫那利珠单抗Q2W（n=62）以及1,500 mg度伐鲁单抗Q4W单药疗法（n=67）。客观缓解率（ORR）构成主要终点。根据ESMO 2021上介绍的中期数据，奥来鲁单抗和莫那利珠单抗与度伐鲁单抗联合时都可以提供额外的临床益处[13]。与单独使用度伐鲁单抗相比，两种组合在数值上增加了ORR并产生了显著的PFS改善（**表**）。在不同的亚组中观察到两种组合的PFS益处。

各组的安全特性一致，包括肺炎在内的特别感兴趣的AE的发生率相似。两个联合组均未出现新的安全信号。总体而言，COAST作为首个随机化II期研究证明了在PACIFIC条件下使用新型免疫疗法组合会改善结果。这些数据支持在注册意向试验中进一步评估联合方案。

GEMSTONE-301: 舒格利单抗（sugemalimab）

一项在PACIFIC条件下探索巩固治疗的研究是随机化、双盲、安慰剂对照的III期GEMSTONE-301试验。在患有不可切除的III期NSCLC且在同步或序贯CRT后未出现进展的中国患者中，抗PD-L1抗体舒格利单抗（n=255）正在以1,200 mg Q3W的剂量相对于安慰剂（n=126）进行长达24个月的测试。GEMSTONE-301是首个在这种情况下在同时和序贯治疗后评估抗PD-(L)1药物的III期研究，其基础是观察到同步CRT并不是在所有地方都能获得使用并且会带来明显的毒性。患者的合并症和获取困难通常会限制其在现实世界条件下的使用。GEMSTONE-301包含的人群中分别有三分之二和三分之一接受了同步和序贯CRT。

© Springer-Verlag

根据盲法独立审查的PFS被定义为主要终点。根据Wu等人在ESMO 2021上报告的预先计划的中期分析，舒格利单抗产生了具有统计学显著性和临床意义的PFS改善（9.0个月与5.8个月；HR，0.64；p=0.0026；**图2**）[14]。在同步CRT后的组中，中位PFS为10.5个月与6.4个月（HR，0.66），而在序贯CRT后的患者中，中位PFS为8.1个月与4.1个月（HR，0.59）。在分析时，OS数据尚不成熟，但舒格利单抗与安慰剂相比，生存获益的趋势很明显（总体人群中的未达到与24.1个月；HR，0.44）。实验组中治疗的患者在24个月时存活的比例明显更高（78.0%与50.7%）。

舒格利单抗显示出良好的安全特性，这与之前报告的舒格利单抗单药疗法用于NSCLC的概况一致。免疫相关AE在实验组中的发生率为42.7%，其中4.7%被分类为3-5级事件。治疗期间出现的AE导致的治疗周期延迟和永久停药分别占32.2%和11.4%。作者在其总结中指出，在GEMSTONE-301研究中获得的结果表明，舒格利单抗作为巩固疗法在同步或序贯CRT后不可切除的III期NSCLC中是有效的。

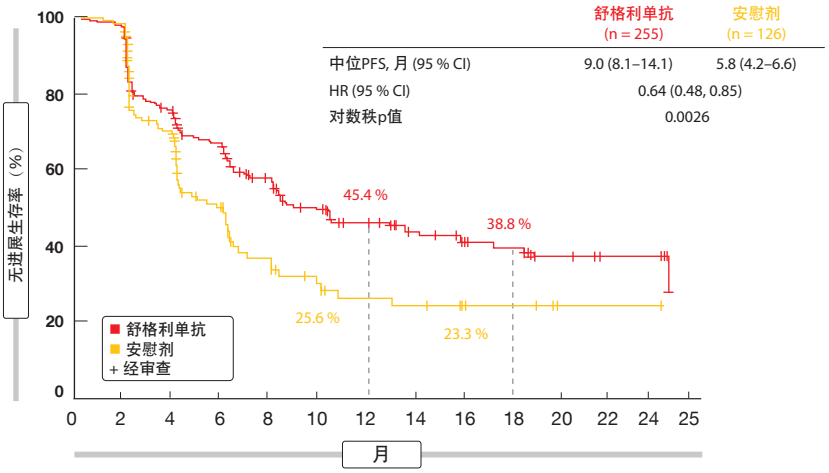


图2: 对于无法切除的III期肺癌，在同步或序贯放化疗后舒格利单抗与安慰剂相比的无进展生存优势

LungART数据的辅助评估

随机化III期LungART试验在252名患有完全切除的NSCLC且在术前和/或术后化疗后N2淋巴结受累的患者中评估了经5.5周递送的54 Gy剂量的适形术后放疗（PORT）的效果。DFS构成主要终点。根据2020年介绍的主要分析，与无PORT相比（n=249），PORT仅略微增加了DFS（30.5个月与22.8个月；HR，0.86；p=0.18），3年DFS率为47.1%与43.8% [15]。3年时，66.5%与68.5%的患者存活。虽然PORT降低了纵隔复发的风险，但远处转移事件和脑转移的可能性并未降低。Le Pechoux等人在其最近的分析中关注于研究中观察到的失败模式和PORT疗效的预后因素[16]。

该分析表明纵隔复发主要发生在最初受累的淋巴结内。纵隔复发最常受影响的3个部位是右侧肿瘤的4R、2R和7站，以及左侧肿瘤的7、4L和4R站。就DFS的预后因素而言，女性、鳞状组织学和无淋巴结受累被认为是保护性的。除了年龄和WHO表现状态外，淋巴结疾病的负荷以及切除的质量与DFS相关。PORT组的3年无纵隔复发生存期明显延长，这一点与淋巴结疾病的负荷和是否存在包膜外扩展无关。作者得出结论，PORT的个性化使用应基于复发的预后因素以及对这种治疗方法的毒性和疗效的联合评估。 ■

参考文献

1 Vansteenkiste J et al., Current status of immune checkpoint inhibition in early-stage NSCLC. Ann Oncol 2019; 30(8): 1244-1253

2 Wakelee H et al., IMpower010: Primary results of a phase III global study of atezolizumab versus best supportive care after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 2021; 39(suppl 15): 8500

3 Felip E et al., IMPower010: sites of relapse and subsequent therapy from a phase 3 study of atezolizumab vs best supportive care after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIA NSCLC. ESMO 2021, LBA9

4 Altorki N et al., IMpower010: characterization of stage IB-IIIA NSCLC patients by type and extent of therapy prior to adjuvant atezolizumab. WCLC 2021, PL02.05

5 Provencio M et al., Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung cancer (NADIM): an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol 2020; 21(11): 1413-1422

6 Provencio M et al., Long term survival in operable stage IIIA NSCLC patients treated with neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy – NADIM study. WCLC 2021, OA20.01

7 Spigel 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 Girard N et al., PACIFIC-R real-world study: treatment duration and interim analysis of progression-free survival in unresectable stage III NSCLC patients treated with durvalumab after chemoradiotherapy. ESMO 2021, 1171M0

9 Antonia SJ et al., Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2017; 377(20): 1919-1929

 © Springer-Verlag

10 Wennerberg E et al., CD73 blockade promotes dendritic cell infiltration of irradiated tumors and tumor rejection. Cancer Immunol Res 2020; 8(4): 465-478
11 Tsukui H et al., CD73 blockade enhances the local and abscopal effects of radiotherapy in a murine rectal cancer model. BMC Cancer 2020; 20(1): 411
12 Nguyen AM et al., Upregulation of CD73 confers acquired radioresistance and is required for maintaining irradiation-selected pancreatic cancer cells in a mesenchymal state. Mol Cell Proteomics 2020; 19(2): 375-389
13 Martinez-Marti A et al., COAST: an open-label, phase 2, multidrug platform study of durvalumab alone or in combination with novel agents in patients with locally advanced, unresectable, stage III NSCLC. ESMO 2021, LBA42
14 W Y-L et al., GEMSTONE-301: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of sugemalimab in patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer without progression after concurrent or sequential chemoradiotherapy. ESMO 2021, LBA43
15 Le Pechoux C et al., An international randomized trial comparing post-operative radiotherapy (PORT) to no PORT, in patients with completely resected NSCLC and mediastinal N2 involvement. ESMO 2020, LBA3_PR
16 Le Pechoux C et al., An international randomized trial comparing post-operative conformal radiotherapy (PORT) to no PORT in patients with completely resected non-small cell lung cancer and mediastinal N2 involvement. ESMO 2021, 11700

跨越一系列靶标的创新成熟药剂

抗HER2治疗

DESTINY-Lung01：T-DXd的强大效果

在大约3%的非鳞状NSCLC病例中，*HER2*突变构成了主要的驱动畸变[1，2]。虽然仍缺乏经批准的针对NSCLC患者的HER2靶向疗法，但抗HER2抗体-药物偶联物德卢替康-曲妥珠单抗（T-DXd）已在多个国家获得许可用于其他*HER2*阳性肿瘤。国际、2队列、II期DESTINY-Lung01研究在HER2过表达和*HER2*突变的转移性NSCLC患者中探索了T-DXd，这些患者在标准治疗时复发或是标准治疗难治的。在ESMO 2021上，Li等人介绍了对完全入组的*HER2*突变组（即队列2）的主要分析，该突变组共包含91名接受6.4 mg/kg T-DXd Q3W治疗的患者[3]。大约95%的患者接受了铂类化疗，65.9%接受了抗PD-(L)1疗法和62.6%接受了这两种治疗。

T-DXd在这些患者中显示出强大而持久的抗癌活性。客观缓解率（ORR）为54.9%，92.3%的患者实现临床获益。在包括具有稳定CNS病变的患者在内的亚组中一致观察到缓解（**图1**），并且持续的中位时间为9.3个月。探索性分析证明了在不同*HER2*突变亚型以及在未检测到HER2表达和*HER2*基因扩增的患者中的抗癌活性。中位无进展生存期（PFS）和总生存期（OS）分别为8.2个月和17.8个月。

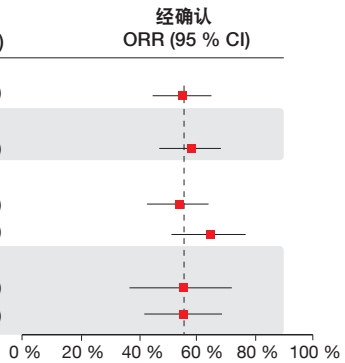
与停药相关的最常见的治疗期间出现的AE（TEAE）是研究者报告的肺炎（13.2%）和间质性肺病（ILD；5.5%）。75%的经裁定的药物相关ILD/肺炎病例为1或2级。然而，作者指出，这些事件仍然是一个重要的已识别风险，需要有效的早期检测和管理。TEAE相关的剂量减少发生在34.1%的患者中，主要是由于恶心（11.0%）和疲劳（8.8%）。

作者在其结论中指出，DESTINY-Lung01提供了令人信服的证据，证明T-DXd在二线和较后治疗线条件下具有积极的收益-风险平衡。数据支持将T-DXd作为潜在的新治疗标准实施。同时，DESTINY-Lung02试验正在探索5.4 mg/kg剂量，以确定*HER2*突变型NSCLC患者的最佳给药方案。

*HER2*外显子20插入中的波齐替尼

多队列全球ZENITH20试验正在各种条件下评估泛-HER酪氨酸激酶抑制剂（TKI）波齐替尼，这些条件包括*EGFR*或*HER2*外显子20插入突变、非典型*EGFR*或*HER2*突变以及奥希替尼（osimertinib）治疗失败后。在该研

	缓解者人数	经确认 ORR (95 % CI)
所有患者	50/91	54.9 (44.2–65.4)
***HER2*突变域**		
激酶域	49/85	57.6 (46.5–68.3)
接受的先前治疗		
铂类疗法	46/86	53.5 (42.4–64.3)
铂类疗法和抗疗PD-(L)1法[a]	37/57	64.9 (51.1–77.1)
基线时无症状的CNS转移[b]		
有	18/33	54.5 (36.4–71.9)
没有	32/58	55.2 (41.5–68.3)



[a] 单独给予或联合给予
[b] 患者有无症状的脑转移，不需要持续的类固醇或抗惊厥疗法

图1: 在患有*HER2*突变型NSCLC的患者中用德卢替康-曲妥珠单抗观察到的亚组间一致的缓解

© Springer-Verlag

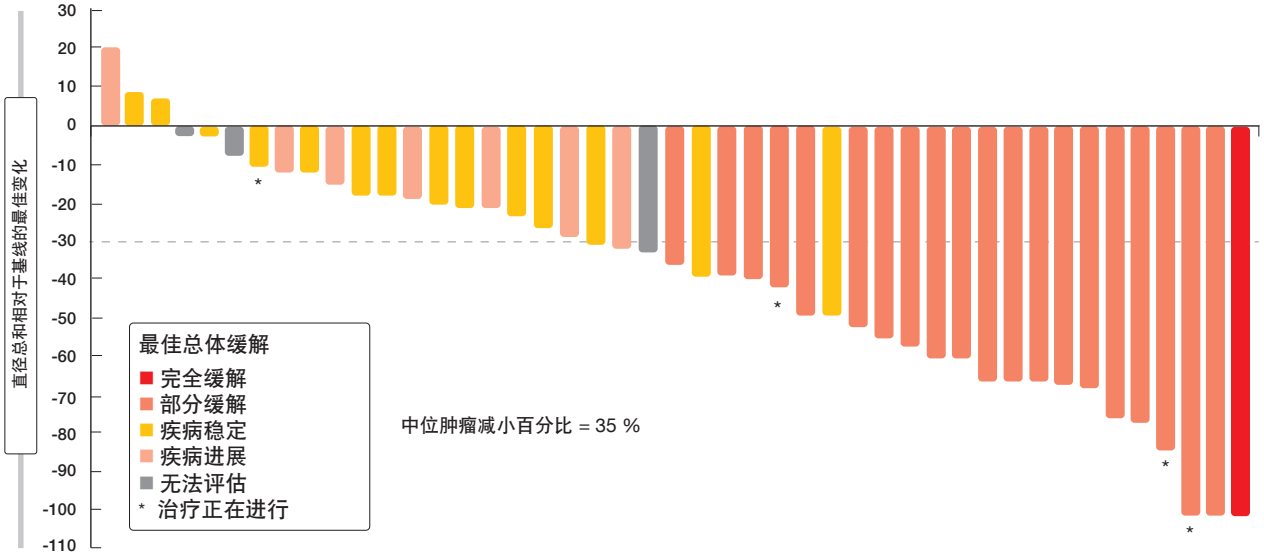


图2: 在接受波齐替尼的带有*HER2*外显子20插入的患者中，目标肿瘤大小相对于基线的减小

究的队列4中，正在带有*HER2*外显子20插入的患者中探索一线波齐替尼；其中48人接受每日一次16 mg，而用每日两次8 mg治疗的23名患者的组仍在招募过程中。Cornelissen等人在ESMO 2021上报告了队列4中每日一次给药组的初步疗效和安全性数据[4]。

关于已被定义为主要终点的客观缓解，治疗诱导了经集中审查确认的43.8%的比率。疾病控制率为75.0%。88%的患者经历了肿瘤缩小（**图2**）。中位PFS为5.6个月，其中26%的患者存活且无进展超过12个月。缓解持续的中位时间为5.4个月；此处，上限为>19.1个月。波齐替尼显示出可控的毒性概况，这与之前的波齐替尼研究和其他第二代EGFR TKI一致。观察到最常见的AE为腹泻、皮疹和口腔炎。导致剂量减少和永久停药的AE的发生率分别为77%和13%。总体而言，每日一次的波齐替尼治疗在携带*HER2*外显子20插入突变的NSCLC初治患者中显示出具有临床意义的疗效。

EGFR/MET抑制：埃万妥单抗

伴随诊断和与拉泽替尼（lazertinib）的组合

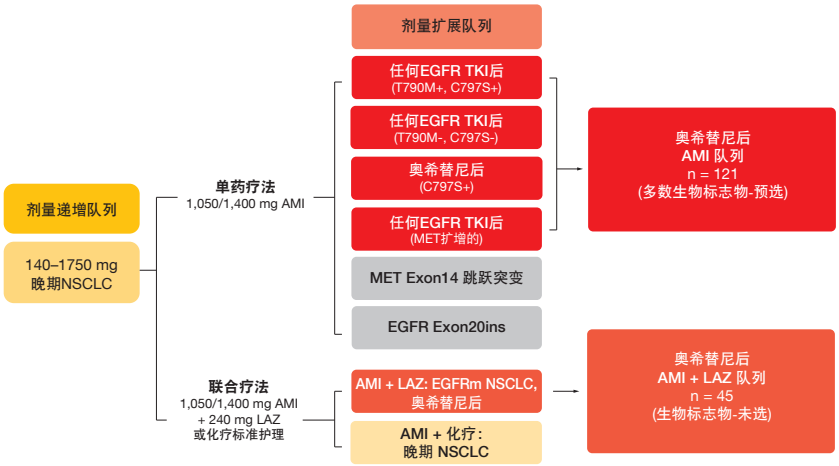


图3: 探索埃万妥单抗（AMI）单独使用和埃万妥单抗与拉泽替尼（LAZ）联合使用的CHRYSALIS 试验的设计

基于正在进行的I期CHRYSALIS试验，EGFR/MET双特异性抗体埃万妥单抗已在美国获批用于治疗在铂类化疗期间或之后进展的患有*EGFR*外显子20插入阳性NSCLC的患者。CHRYSALIS正在各种条件下评估埃万妥单抗作为单药疗法以及与第三代EGFR TKI 拉泽替尼联合使用。进行了一项桥接研究以临床验证两种潜在的基于NGS的伴随诊断，即基于血浆的Guardant360® CDx和基于组织的Oncomine™ Dx目标测试，用于检测*EGFR*外显子20插入变体。根据WCLC 2021上介绍的结果，这些测试显示出高度的一致性，两种伴随诊断均可用于准确识别患者进行埃万妥单抗治疗[5]。

在ESMO 2021上，Leighl等人报告了关于在奥希替尼失败后在埃万妥单抗之外添加拉泽替尼的作用的CHRYSALIS数据[6]。埃万妥单抗加拉泽替尼队列与埃万妥单抗单药疗法队列分别包含45和121名患者（**图3**）。实际上，联合疗法表现得比单药疗法具有更高的活性。与单独埃万妥单抗相比，加入拉泽替尼导致在数值上更高的ORR（分别为36%和19%）和更长的缓解持续时间（分别为9.6个月和5.9个月）。≥6个月的缓解的发生率分别为

© Springer-Verlag

69%和39%。考虑到联合队列的CNS进展率7%低于埃万妥单抗单药疗法队列中的17%，联合队列的CNS保护可能提高。

单药疗法和联合疗法的安全特性均与先前报告的经验一致。正在CHRYSALIS-2研究和III期MARIPOSA试验中评估埃万妥单抗加拉泽替尼用于多个EGFR NSCLC人群。

表1
根据独立审查，用维汀-特立妥珠单抗获得的缓解率和缓解持续时间

NSCLC组	ORR, n/N (%)	中位缓解持续时间，月
非鳞状*EGFR*野生型	13/37 (35.1)	6.9
c-Met高	7/13 (53.8)	-
c-Met中等	6/24 (25.0)	-
非鳞状*EGFR*突变	4/30 (13.3)	NA
c-Met高	4/22 (18.2)	-
c-Met中等	0/8 (0)	-
鳞状	3/21 (14.3)	4.4

*MET*外显子14跳跃突变中的发现

Spira等人报告了在入组CHRYSALIS研究的患者队列中获得的埃万妥单抗的首个结果，这些患者的肿瘤携带*MET*外显子14跳跃（*MET*ex14）突变[7]。这些突变发生在大约3%的NSCLC病例中[8]并且适合用MET TKI治疗，但耐药性的出现是这里的一个主要问题。CHRYSALIS中纳入的*MET*ex14人群仍在募集中；分析中包含了在标准护理治疗后出现进展或拒绝接受标准护理治疗的19名患有转移性或不可切除NSCLC的患者。

在14名可评估缓解的患者中，9名（64%）在采用埃万妥单抗疗法时产生了部分缓解，其中5名经确认，4名待确认。在初治和先前接受过治疗的患者中均观察到活性；这包括7名之前接受过MET TKI治疗的个体，其中两人显示出潜在的耐药机制。尚未达到中位缓解持续时间，14名可评估缓解的患者中有11名仍在接受治疗。

埃万妥单抗在该患者亚组中的安全特性与先前报告的在*EGFR*突变型NSCLC患者中观察到的特性一致。据作者称，埃万妥单抗在*MET*ex14阳性NSCLC中的首次报告证实了该药物的双特异性靶向作用，其中单药疗法的活性在EGFR驱动和MET驱动的NSCLC中均得到证实。

抗-c-MET ADC维汀-特立妥珠单抗

一项正在进行的单组、2阶段、适应性II期研究正在具有c-Met蛋白过表达的经先前治疗的、局部晚期或转移性NSCLC中评估同类首个抗-c-MET抗体药物偶联物维汀-特立妥珠单抗。该试验包含基于组织学和*EGFR*突变状态的三个队列：鳞状队列、具有*EGFR*突变的非鳞状队列和具有*EGFR*野生型的非鳞状队列。每个非鳞状组进一步分为显示高或中等c-Met表达的两个亚组。在第一阶段之后，根据ORR决定继续进入扩展阶段的患者。维汀-特立妥珠单抗的给药剂量为1.9 mg/kg Q2W。

Camidge等人在ESMO 2021上报告的中期分析涉及37名患者的非鳞状*EGFR*野生型人群和31名患者的非鳞状*EGFR*突变人群，以及22名患者的鳞状队列[9]。基于H评分的C-Met表达在*EGFR*野生型人群（中位数，225）中低于具有*EGFR*突变的组（265），而在鳞状队列中观察到最低评分（164）。在非鳞状患者中，大多数带有*EGFR*突变的患者显示出高c-Met表达（71%），而中等c-Met表达在具有*EGFR*野生型的组中占优势（65%）。

维汀-特立妥珠单抗在非鳞状*EGFR*野生型队列中表现出35.1%的有希望的ORR（**表1**）。该队列中具有高c-Met表达的患者中的53.8%实现了缓解，从而获得了所有组中最高的ORR，但具有中等c-Met表达的患者中的ORR也具有临床意义。根据预先指定的标准，该队列已扩展到第2阶段招募。所有其他组都有适度的响应。最常见的严重TEAE是感染性肺炎（pneumonia）（5%）、恶性肿瘤进展（4%）和肺炎肿（pneumonitis）（4%）。44%的患者发生≥3级TEAE。鳞状队列已停止招募，但*EGFR*突变队列将继续招募，直到下一次中期分析。

EGFR 外显子20插入

成功TKI治疗后的莫博替尼

基于初步的I/II期结果，特异性靶向*EGFR*外显子20插入的EGFR TKI莫博替尼已被授予突破性疗法，指定用于治疗在接受铂类化疗时（美国）或先前化疗后（中国）发生进展后的具有*EGFR*外显子20插入突变的NSCLC患者[10]。在ESMO 2021上，Spira等人介绍了在I/II期研究中，在接受任何先前EGFR TKI疗法时出现客观缓解或疾病稳定≥6个月后疾病进展的患者的扩展队列中的疗效和安全性数据[11]。20名患者接受160 mg莫博替尼，每日一次。先前的TKI疗法包括波齐替尼、奥希替尼、阿法替尼和厄洛替尼。在55%的患者中，EGFR TKI已作为最近的先前治疗给药，包括波齐替尼（n=7）、奥希替尼（n=3）和研究性TKI（n=1）。先前TKI疗法的中位时间为7.8个月。

莫博替尼治疗为该患者组提供了

© Springer-Verlag

具有临床意义的益处。中位随访14.2个月后，确认的ORR和疾病控制率分别为40%和90%。中位缓解持续时间为13.0个月。中位PFS为7.3个月，中位OS尚未达到。在12个月时，78.6%的患者存活。分析进一步表明，安全特性与I/II期试验的其他患者队列相似，并且与多种EGFR TKI一致。在全级别的治疗相关AE中，腹泻最常见（90%），≥3级腹泻仅出现在一名患者中。AE导致4名患者（20%）的剂量减少，2名（10%）因AE停止治疗。作者得出结论，对于*EGFR*外显子20插入阳性的转移性NSCLC患者，包括那些在先前EGFR TKI疗法时经历客观缓解的患者，莫博替尼代表了一种潜在的有希望的治疗选择。

新型抑制剂DZD9008

选择性、不可逆EGFR/HER2抑制剂DZD9008正在开发用于治疗患有NSCLC且带有*EGFR*或*HER2*突变的患者。在两项正在进行的I期研究WU-KONG1和WU-KONG2中，DZD9008在具有不同亚型的*EGFR*外显子20插入突变的经大量先前治疗的患者中显示出令人鼓舞的抗肿瘤活性[12]。这两项试验都包含若干剂量递增队列和剂量扩展队列；此外，WU-KONG1具有食物影响队列。总体上，在两项研究中，安全性组包含102名接受至少一剂50 mg至400 mg DZD9008（每日一次）治疗的患者。疗效组包含56名带有*EGFR*外显子20插入的患者，他们每日接受一次50 mg至400 mg DZD9008，随后至少进行一次治疗后RECIST评估。其中分别有18名和38名患者来自剂量递增队列和剂量扩展队列。

这种新型药物显示出良好的药代动力学属性，半衰期约为50小时，高脂肪食物对暴露等没有明显影响。关于抗肿瘤功效，在剂量递增队列和剂量扩展队列中，在所有剂量水平下的确认ORR分别为22.2%和44.7%。在有和没有基线脑转移的患者中，以及不同的*EGFR*外显子20插入亚型之间，在≥100 mg的剂量下都观察到疗效。最长的治疗持续时间超过17个月。在分析时尚未达到中位PFS。DZD9008的耐受性良好，AE特性可控。在所有剂量水平中，33.3%的患者发生≥3级的药物相关AE。分别在15.7%和5.9%的患者中观察到导致剂量减少或停药的AE。正在进行一项II期研究来评估DZD9008在经先前治疗的携带*EGFR*外显子20插入的NSCLC患者中的效果。

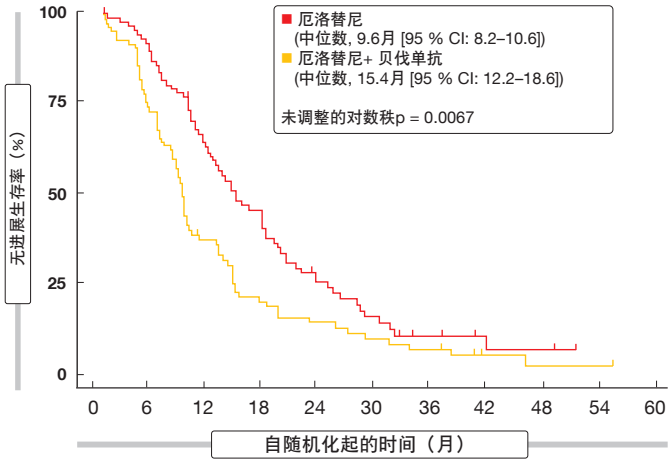


图4: 在BEVERLY试验中将贝伐单抗加入厄洛替尼中实现的无进展生存率

EGFR TKI与贝伐单抗（bevacizumab）的组合

BEVERLY：厄洛替尼

研究表明，向第一代EGFR TKI加入VEGF抑制剂可以延长*EGFR*突变型非鳞状NSCLC中的PFS [13-15]。多中心、随机化、III期BEVERLY试验测试了抗VEGF抗体贝伐单抗与厄洛替尼联合用于IIIB或IV期*EGFR*阳性NSCLC患者的一线治疗。共有160名个体以1:1的方式随机接受150 mg厄洛替尼每日一次加15 mg/kg贝伐单抗Q3W，或单药厄洛替尼。

与仅使用厄洛替尼相比，贝伐珠单抗与厄洛替尼的联合给药显著改善了PFS（15.4个月与9.6个月；HR，0.66；p=0.015；**图4**）和ORR（70%与50%；p=0.01），而OS以不显著的方式延长（33.3个月与22.8个月；HR，0.72；p=0.132）[16]。PFS和OS的探索性亚组分析表明，联合用药的益处可能在既往吸烟者和目前吸烟者中尤为明显。

生活质量分析显示，在EORTC C30-LC13问卷的任何项目中，治疗组之间没有明显差异。关于使总体健康状况/生活质量恶化的时间，实验组中的患者表现出稍好的结果，但这种差异并不显著。没有出现意外的安全信号。联合用药导致的严重高血压和皮疹的发生率更高。正如作者所说，贝伐单抗加厄洛替尼可被视为无法接受奥希替尼的患者的一线选择，并且该方案值得进一步研究。

WJOG9717L：奥希替尼

在WJOG9717L研究中未发现将贝伐单抗加入另一EGFR靶向药中的益处[17]。将80 mg奥希替尼每日一次（n=61）加15 mg/kg贝伐单抗Q3W与奥希替尼单药（n=61）进行了比较。联合用药在PFS（22.1个月与20.2个

© Springer-Verlag

表2
探索序贯阿法替尼和奥希替尼的UpSwinG研究的临床结果

	至治疗失败时间，月	中位总生存期，月	总体缓解率 阿法替尼，%	总体缓解率 奥希替尼，%
所有患者	27.7	36.5	73.6	45.2
突变类型				
Deletion 19	28.6	38.0	74.0	47.1
L858R	22.1	33.1	72.7	40.4
人种				
亚洲人	28.8	42.3	79.3	48.0
非亚洲人	25.5	31.3	67.3	36.0
脑转移				
是	28.4	37.6	71.2	45.8
否	21.4	29.6	91.3	41.7
ECOG表现状态				
< 2	28.5	39.8	77.9	47.9
≥ 2	29.6	33.1	70.6	40.0
亚洲人和缺失19	29.7	43.8		

月；p=0.213）、ORR（82%与86%）和OS（HR，0.970）方面没有表现出优势，但亚组分析表明，既往吸烟者或外显子19缺失的患者可从贝伐单抗的加入中获得PFS益处（HR分别为0.481和0.622）。根据AE分析，联合用药可降低奥希替尼相关的肺炎风险，但在实验组中高血压、鼻衄和蛋白尿的发生率要高得多。

关于阿法替尼使用的现实世界经验

UpSwinG：序贯治疗

在*EGFR*突变型NSCLC患者中，生存结果在很大程度上取决于在对一线疗法产生耐药性后的后续疗法的可用性和实施情况。由于T790M突变是高达50-70%的病例对阿法替尼产生耐药性的原因[18]并且对奥希替尼高度敏感，因此阿法替尼和奥希替尼的序贯使用可能有助于最大限度地延长靶向治疗的持续时间。在非干预性全球UpSwinG研究中，分析了健康记录以在常规临床实践中评估在获得T790M突变后先用一线阿法替尼后用二线奥希替尼的患者结果。在WCLC 2021上报告的分析包括191名患者，主要是亚洲人和女性[19]。大约14%有脑转移。

阿法替尼和奥希替尼的中位治疗持续时间分别为15.1个月和9.5个月。近一半的患者在奥希替尼后有至少一个另外的治疗线，该治疗线主要由化疗组成（84.5%）。被定义为主要终点的至治疗失败时间为27.7个月，中位OS为36.5个月（**表2**）。这些结果在包括ECOG PS≥2和脑转移的亚组在内的各亚组中是一致的。亚洲患者（42.3个月）和具有缺失19突变的亚洲患者（43.8个月）的中位OS最长。作者指出，这些数据特别令人感兴趣，因为与一线EGFR TKI相比，奥希替尼已被证明不会为亚洲人带来明显的OS益处[20]。

总体而言，UpSwinG研究的结果验证了之前的研究，例如GioTag，其在接受序贯阿法替尼和奥希替尼治疗的带有获得性T790M的患者中表现出 > 3年的令人鼓舞的OS [21]。然而，UpSwinG中包括的大多数患者都接受了组织活检，并且主要基于PCR技术

参考文献

1 Stephens P et al., Lung cancer: intragenic ERBB2 kinase mutations in tumours. Nature 2004; 431(7008): 525-526
2 Mazières J et al., Lung cancer that harbors an HER2 mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives. J Clin Oncol 2013; 31(16): 1997-2003
3 Li BT et al., Primary data from DESTINY-Lung01: a phase 2 trial of trastuzumab deruxtecan in patients with *HER2*-mutated metastatic non-small cell lung cancer. ESMO 2021, LBA45
4 Cornelissen R et al., Efficacy and safety of poziotinib in treatment-naïve NSCLC harboring HER2 exon 20 mutations: a multinational phase 2 study (ZENITH20-4). ESMO 2021, LBA46
5 Jatkoe T et al., Validation of companion diagnostics for the identification of patients with EGFR exon20ins NSCLC for amivantamab therapy. WCLC 2021, P24.14
6 Leighl N et al., Amivantamab monotherapy and in combination with lazertinib in post-osimertinib EGFR-mutant NSCLC: analysis from the CHRYSALIS study. ESMO 2021, 1192M0
7 Spira AI et al., Amivantamab in non-small cell lung cancer with MET exon 14 skipping mutation: initial results from CHRYSALIS. WCLC 2021, OA15.03
8 Frampton GM et al., Activation of MET via diverse exon 14 splicing alterations occurs in multiple tumor types and confers clinical sensitivity to MET inhibitors. Cancer Discov 2015; 5(8): 850-859
9 Camidge DR et al., Telisotuzumab vedotin monotherapy in patients with previously treated c-Met+ advanced non-small cell lung cancer. WCLC, OA 15.04
10 Riely GR et al., Activity and safety of mobocertinib (TAK-788) in previously treated non-small cell lung cancer with *EGFR* exon 20 insertion mutations from a phase I/II trial. Cancer Discov 2021; 11(7): 1688-1699
11 Spira AI et al., Mobocertinib in *EGFR* exon 20 insertion-positive metastatic NSCLC patients with disease control on prior EGFR TKI therapy. ESMO 2021, OA15.01
12 Jänne P et al., Phase 1 studies of DZD9008, an oral, selective EGFR/HER2 inhibitor in advanced NSCLC with *EGFR* exon20 insertion mutation. WCLC 2021, OA15.02
13 Seto T et al., Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol 2014; 15(11): 1236-1244
14 Saito H et al., Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-pos-

© Springer-Verlag

检测突变。作者指出，更多地实施新一代测序和液体活检可增加能从靶向治疗中受益的患者数量。

老年患者和罕见突变

Brückl等人介绍了对前瞻性、非干预性GIDEON研究中包含的老年患者进行的事后分析的最终结果，该研究探索了德国常规临床实践中的一线阿法替尼治疗[22]。在GIDEON中接受治疗的患者中有43%（n=66）的年龄≥70岁。与70岁以下的人群相比，该组的ECOG表现状态往往更差，合并症数量更多（Charlson合并症指数≥1，36%与9%）。尽管如此，治疗效果似乎并未受到影响。≥70岁和>70岁组的PFS结果相当，12个月PFS率分别为58.9%和43.9%。中位OS分别为30.4个月和27.4个月。此外，老年患者表现出相似的安全特性和≥3级AE的发生率。由于AE而需要剂量减少和停药的比例相近。

缺乏EGFR TKI在带有罕见*EGFR*突变（即非缺失19/L858R）的NSCLC患者中的活性的临床数据。在ESMO 2021上报告了对随机化对照试验和现实世界实践中接受阿法替尼治疗的带有罕见*EGFR*突变的NSCLC患者的数据库进行的最新分析[23]。总共确定了1,023名患者；他们中的大多数人在临床研究或同情用药计划中接受了治疗。

在至治疗失败时间和ORR方面，阿法替尼对主要罕见突变、复合突变和其他罕见突变（包括E709X和L747X突变）表现出明显的活性。对于至治疗失败时间，无论人种如何（亚洲和非亚洲TKI初治患者分别为11.5和10.3个月）和存在脑转移（8.2个月）与否，都观察到了令人鼓舞的结果。分析还显示了针对残基A763、M766、N771和V769处的某些外显子20插入的活性，以及针对奥希替尼耐药突变G724S、L718Q、L718V和C797S的活性。在奥希替尼后接受阿法替尼治疗的15名患者中，ORR和疾病控制率分别为36%和100%。

TROP2靶向疗法

TROPION-PanTumor01的最新情况

已开发出抗体-药物偶联物datopotamab deruxtecan（Dato-DXd）来靶向跨膜糖蛋白TROP2，无论基因组突变状态如何，该蛋白在NSCLC中高度表达并且与不良预后相关[24-26]。Dato-DXd在不同肿瘤类型的剂量递增/剂量扩展I期TROPION-PanTumor01研究中进行了测试。在NSCLC队列中，各有50名患者接受4 mg/kg Dato-DXd和6 mg/kg Dato-DXd，80名患者接受8 mg/kg治疗。

先前对TROPION-PanTumor01研究的分析证实了在这个经过大量先前治疗的NSCLC队列中有希望的抗肿瘤活性以及可控制的安全特性[27, 28]。在WCLC 2021上，Garon等人介绍了最新结果，表明Dato-DXd在所有三种剂量下继续表现出非常令人鼓舞的疗效和可控的安全特性[29]。已被选择用于进一步开发的6 mg/kg剂量产生了28%的ORR和10.5个月的中位缓解持续时间。大多数缓解随着时间的推移是持久的。TEAE主要是非血液学的（即恶心、口腔炎、脱发、疲劳），并且大多被归类为轻度或中度。在6 mg/kg队列中，被判定为与药物相关的ILD的发生率为6%。III期TROPION-Lung01试验目前正在评估Dato-DXd用于治疗NSCLC。

REFERENCES

itive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019; 20(5): 625-635
15 Nakagawa K et al., Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019; 20(12): 1655-1669
16 Piccirillo MC et al., Bevacizumab + erlotinib vs erlotinib alone as first-line treatment of patients with EGFR mutated advanced non squamous NSCLC. Final analysis of the multicenter, randomized, phase III BEVERLY trial. ESMO 2021, 12070
17 Kenmotsu H et al., Primary results of a randomized phase II study of osimertinib plus bevacizumab versus osimertinib monotherapy for untreated patients with non-squamous non-small-cell lung cancer harboring *EGFR* mutations; WJOG9717L study. ESMO 2021, LBA44
18 Girard N et al., Optimizing outcomes and treatment sequences in EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: recent updates. Future Oncol 2019; 15(25): 2983-2997
19 Popat S et al., Sequential afatinib and osimertinib in patients with advanced *EGFR*m+ NSCLC and acquired T790M: the real-world UpSwinG study. WCLC 2021, P51.05
20 Kim ES et al., EGFR tyrosine kinase inhibitors for EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: outcomes in Asian populations. Future Oncol 2021; 17(18): 2395-2408
21 Hochmair MJ et al., Sequential afatinib and osimertinib in patients with *EGFR* mutation-positive non-small-cell lung cancer: final analysis of the GioTag study. Future Oncol 2020; 16(34): 2799-2808
22 Brueckl WM et al., Elderly patients treated with afatinib in clinical practice – final results of the GIDEON study in *EGFR* mutated NSCLC in Germany. ESMO 2021, 1230P
23 Yang JCH et al., Afatinib for the treatment of NSCLC with uncommon EGFR mutations: an updated database of 1023 cases. ESMO 2021, 1212P
24 Mito R et al., Clinical impact of TROP2 in non-small lung cancers and its correlation with abnormal p53 nuclear accumulation. Pathol Int 2020; 70(5): 287-294
25 Inamura K et al., Association of tumor TROP2 expression with prognosis varies among lung cancer subtypes. Oncotarget 2017; 8(17): 28725-28735
26 Jiang A et al., Expression and clinical significance of the Trop-2 gene in advanced non-small cell lung carcinoma. Oncol Lett 2013; 6(2): 375-380
27 Meric-Bernstam F et al., TROPION-PanTumor 01: dose analysis of the TROP2-directed antibody-drug conjugate datopotamab deruxtecan for the treatment of advanced or metastatic non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 9058)
28 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
29 Garon EB et al., TROPION-PanTumor01: updated results from the NSCLC cohort of the phase 1 study of datopotamab deruxtecan in solid tumors. WCLC 2021, MA03.02
30 Garon EB et al., Efficacy of datopotamab deruxtecan in patients with advanced/metastatic non-small cell lung cancer and actionable genomic alterations: preliminary results from the phase 1 TROPION-PanTumor01 study. ESMO 2021, LBA49
31 Scagliotti GV et al., Addressing the unmet need in lung cancer: The potential of immunooncology. Cancer Treat Rev 2015; 41(6): 465-475
32 Maione P et al., Overcoming resistance to targeted therapies in NSCLC: current approaches and clinical application. Ther Adv Med Oncol 2015; 7(5): 263-273

 © Springer-Verlag

Dato-DXd用于携带可操作畸变的患者

在ESMO 2021上介绍的TROPION-PanTumor01亚组分析涉及具有可操作基因组改变（AGA）的患者[30]。众所周知，一旦TKI和铂类化疗失败，则该组能从现有疗法中获得的益处有限[31, 32]。TROPION-PanTumor01的NSCLC队列中包含的AGA亚组包括34名具有*EGFR*突变（85%）、*ALK*融合（9%）、*ROS1*融合（3%）和*RET*融合（3%）的患者。82%的患者已经接受了≥3个先前的治疗线。

在这个经过大量先前治疗的人群中观察到Dato-DXd具有非常令人鼓舞的抗肿瘤活性。ORR为35%，中位缓解持续时间为9.5个月；这与研究的总体NSCLC人群一致[29]。即使在奥希替尼失败后的*EGFR*突变条件下也出现了临床活性。AE通常为1级和2级，恶心和口腔炎是最常见的事件。安全特性被证明是可控的并且与在总体NSCLC组中观察到的一致[29]。TROPION-Lung05试验正在NSCL中进一步评估Dato-DXd。 ■

免疫疗法：提高疗效并克服耐药性

POSEIDON：度伐鲁单抗±曲美木单抗（tremelimumab）

全球、随机化、开放标签、III期POSEIDON试验评估了在有或没有抗CTLA-4抗体曲美木单抗时PD-L1抑制剂度伐鲁单抗外加化疗作为转移性NSCLC条件下的一线策略。在19个国家的153个地点，1,013名鳞状或非鳞状IV期NSCLC患者被随机分为三组。根据研究者的选择，一个实验组接受1,500 mg度伐鲁单抗加化疗，Q3W持续4个周期，然后接受1,500 mg度伐鲁单抗Q4W加培美曲塞（pemetrexed），直至出现进展（D+CT；n=338）。在另一个实验组中，该方案包括度伐鲁单抗加75 mg曲美木单抗和化疗，Q3W持续4个周期，然后是度伐鲁单抗Q4W、曲美木单抗（仅第16周）和培美曲塞，直至进展（D+T+CT；n=338）。对照组的患者接受了铂类化疗，Q3W持续最多6个周期，然后接受培美曲塞（CT；n=337）。Johnson等人在WCLC 2021上介绍了研究结果[1]。

主要终点是D+CT与CT的无进展生存（PFS）和总生存期（OS）。实际上，与CT相比，D+CT显著改善了PFS（5.5个月与4.8个月；HR，0.74；p=0.00093），而对于OS，趋势有利于D+CT（13.3个月与11.7个月；HR，0.86；p=0.07581）。对关键次要终点的分析表明，与CT相比，D+T+CT在PFS（6.2个月与4.8个月；HR，0.72；p=0.00031）和OS（14.0个月与11.7个月；HR，0.77；p=0.00304）方面表现出具有统计学显著性和临床意义的改善。与鳞状肿瘤患者相比，非鳞状组织学的患者从三联疗法中获益更多（**表1**）。在非鳞状组中，D+T+CT和CT的PFS和OS的风险比分别为0.66和0.70，而在鳞状组中，分别为0.77和0.88。

表1
根据组织学划分的度伐鲁单抗±曲美木单抗加化疗相对于化疗的结果

终点	D + T + CT	D + CT	CT
	非鳞状组织学		
无进展生存期，月	6.8 HR, 0.66	6.4 HR, 0.77	5.5
总生存期，月	17.2 HR, 0.70	14.8 HR, 0.82	13.1
经确认的客观缓解率，%	45.5	44.3	23.7
缓解持续时间，月	16.4	10.6	6.0
	鳞状组织学		
无进展生存期，月	4.6 HR, 0.77	4.7 HR, 0.68	4.6
总生存期，月	10.4 HR, 0.88	11.5 HR, 0.84	10.5
经确认的客观缓解率，%	27.4	37.3	25.6
缓解持续时间，月	5.6	5.5	4.8

总体而言，所有三个组的安全特性相似。在度伐鲁单抗+CT中加入曲美木单抗不会明显增加治疗停药率（D+T+CT和D+CT分别为15.5%和14.1%）。根据作者的结论，度伐鲁单抗加曲美木单抗和化疗代表了用于转移性NSCLC患者的潜在的新一线治疗选择。

西米普利单抗（cemiplimab）加化疗：EMPOWER-Lung 3

© Springer-Verlag

根据EMPOWER-Lung 1研究，抗PD-1抗体西米普利单抗已被批准作为患有晚期NSCLC且PD-L1≥50%的患者的一线单药疗法[2]。在ESMO 2021上，Gogishvili等人报告了双盲、随机化、III期EMPOWER-Lung 3试验的第二次中期分析，该试验评估了350 mg西米普利单抗加铂双药化疗Q3W持续4个周期的一线治疗[3]。非鳞状或鳞状晚期NSCLC患者被随机分到实验组（n=312）或接受安慰剂加化疗的对照组（n=154）。治疗持续最多108周或两组均出现疾病进展。可允许任何PD-L1表达。

在化疗中加入西米普利单抗使OS（21.9个月与13.0个月；HR，0.71；p=0.014）、PFS（8.2个月与5.0个月；HR，0.56；p<0.0001）和客观缓解率（ORR；43.3%与22.7%；优势比，2.68；p<0.0001）产生具有临床意义和统计学显著性的改善。完全缓解率在实验组中为2.6%，而在对照组中为零。中位缓解持续时间分别为15.6个月和7.3个月。

联合用药显示出可接受的收益-风险特性，其中由治疗相关AE（TRAE）导致的停药率较低（3%与1%）。全级别的免疫相关AE（irAE）的发生率为19%。安全特性与西米普利单抗和铂类化疗的已知特性大体一致。患者报告的结果表明，到达总体健康状况/生活质量（HR，0.78）和疼痛症状（HR，0.39）出现有临床意义的确定性恶化的时间有所延迟。此外，总体健康状况/生活质量和疼痛症状相对于基线的总体变化有所改善。作者在其总结中指出，无论组织学和PD-L1表达水平如何，西米普利单抗联合铂类双药化疗都是没有可靶向突变的晚期NSCLC患者的新一线选择。

脑部病变患者中纳武单抗/伊匹单抗的事后分析

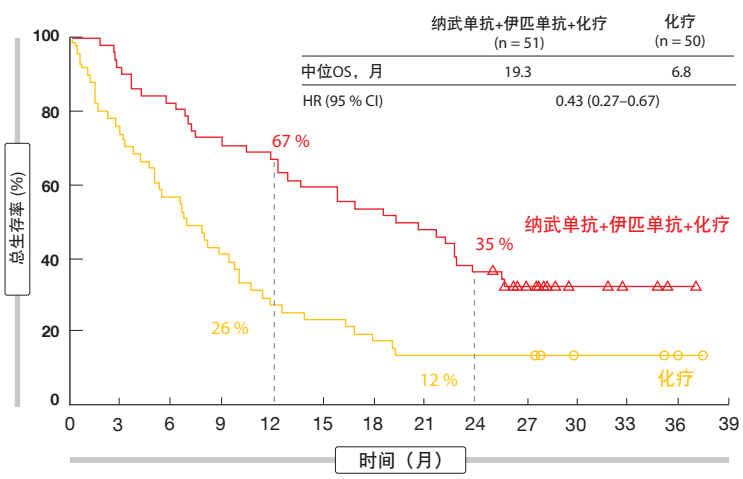


图1: CheckMate 9LA：具有基线脑转移的患者中纳武单抗加伊匹单抗和化疗相比于单独化疗的总生存率

10%的NSCLC患者被诊断出脑转移，且通常预后较差[4, 5]。纳武单抗联合伊匹单抗在包括晚期NSCLC在内的多种肿瘤类型的CNS病变患者中显示出有希望的疗效[6-9]。随机化III期CheckMate 9LA试验评估了在可选培美曲塞维持治疗情况下，360 mg纳武单抗Q3W加1 mg/kg伊匹单抗Q6W外加2个周期化疗，与4个周期化疗作为IV期或复发性NSCLC患者的一线治疗的比较。根据2年期最新结果，与单独化疗相比，联合用药提供了持久的生存益处，OS率为38%与26% [10]。

允许在首次给药前接受充分治疗且无症状≥2周的脑转移患者参与。在实验组和对照组中，该患者组分别占51人和50人，同时分别有310人和308人在基线时没有脑部病变。在WCLC 2021上，Carbone等人报告了至少2年随访后对有和无脑转移的患者的事后分析[11]。

结果表明，与单独化疗相比，纳武单抗加伊匹单抗外加化疗可产生显著的生存益处，该益处与是否存在基线脑转移无关。有CNS病变的患者的死亡率降低（中位OS，19.3个月与6.8个月；HR，0.43；**图1**）比没有CNS病变的患者更为显著（15.6个月与12.1个月；HR，0.79）。类似地，对于全身缓解，两个队列的HR分别为0.40和0.74。有和无脑部病变的组别中实验组的ORR分别为43%和37%，中位缓解持续时间分别为15.5个月和13.0个月。

在有CNS转移的患者中，纳武单抗加伊匹单抗和化疗在PFS（13.5个月与4.6个月；HR，0.36）、ORR（39%与20%）和缓解持续时间（22.3个月与18.9个月）方面提高了颅内疗效，这与全身疗效一致。完全颅内缓解率为10%与8%。在基线CNS病变组（16%与30%）和无基线CNS病变组（2%与4%）中，使用基于免疫疗法的方法使发生新的脑转移的患者减少。在有基线脑部病变的患者中，到发生新脑转移的中位时间分别为9.0个月和4.6个月。作者在其总结中指出，这些数据进一步支持将纳武单抗加伊匹单抗外加化疗用作晚期NSCLC患者（包括脑转移患者）的有效一线治疗选择。

ATEZO-BRAIN

单组II期贝叶斯ATEZO-BRAIN试验旨在确定阿特珠单抗在患有IV期非鳞状NSCLC和未经治疗的脑转移的患者中的活性和安全性，这是基于观察到该患者组在评估一线条件下化疗加免疫疗法的临床试验中未被充分代表。40名患者接受卡铂（5 AUC）加500 mg/m^{2}培美曲塞和1,200 mg阿特珠单抗，

© Springer-Verlag

Q3W持续4-6个周期，然后接受培美曲塞加阿特珠单抗，Q3W持续最多2年。允许≤4 mg日剂量的抗惊厥药和地塞米松。安全性和PFS构成共同主要终点。

阿特珠单抗加卡铂和培美曲塞在包括接受皮质类固醇的患者在内的这些患者中表现出良好的安全特性和有效性[12]。由于未达到无效性边界和不可接受的毒性，试验完成，12周PFS率为60%，3-4级毒性率为27.5%。大多数TRAE为1级和2级，没有发生致命的TRAE。三名患者有4级TRAE，包括血小板减少症、中性粒细胞减少症和幻觉。在一般的AE中，最常见的是疲劳（全级别，60%）和贫血（45%）。选定的免疫相关AE主要包括皮疹（20%）和转氨酶升高（13%）。报告了1例3级肺炎（3%）。

中位全身PFS为8.9个月，24.9%的患者在18个月时无进展。中位颅内PFS为6.9个月，与KEYNOTE-189试验中报告的脑转移患者的PFS相似[13]。躯体和脑的大多数缓解是一致的（**表2**）。分别有40%和47.5%的患者实现颅内和全身缓解。中位OS为13.6个月，在2年时，32%的患者存活。正在进行基于脑成像和血液样品的相关研究。

表2
在ATEZO-BRAIN中阿特珠单抗加化疗的颅内和全身缓解

结果，n (%)	最佳颅内缓解	最佳全身缓解
完全缓解	4 (10)	0
部分缓解	12 (30)	19 (47.5)
疾病稳定	19 (47.5)	16 (40)
疾病进展	4 (10)	3 (7.5)
无法评估	1 (2.5)	2 (5)
客观缓解率	16 (40)	19 (47.5)

MRTX-500：司曲替尼（sitravatinib）加纳武单抗

尽管检查点抑制剂疗法改变了NSCLC的治疗前景，但通过包括发展出免疫抑制性肿瘤微环境在内的各种机制产生的耐药性很常见，并且在抗PD-(L)1疗法难治/耐药的疾病背景下，治疗选择有限。据推测，纳武单抗与酪氨酸激酶抑制剂司曲替尼的组合是增强抗肿瘤免疫反应和延长患者长期获益的合理方法。司曲替尼靶向TAM受体TYRO3、AXL、MERTK以及VEGFR2和KIT，这些受体已被证明可减少骨髓源性抑制细胞并增强抗肿瘤免疫反应等[14]。开放标签、单组、II期MRTX-500试验在已从抗PD-(L)1疗法受益（即完全缓解或部分缓解或疾病稳定≥12周）的非鳞状晚期NSCLC患者中测试了120 mg司曲替尼每日一次加纳武单抗。检查点抑制剂被用作最近的治疗线。

在ESMO 2021上，Leal等人报告了在二线或三线条件下司曲替尼加纳武单抗的最新疗效和安全性[15]。该分析包括68名患者。构成主要终点的ORR为18%，包括3%的完全缓解。78%的患者获得了疾病控制，中位缓解持续时间为12.8个月。中位PFS和OS分别为5.7个月和14.9个月。24个月的OS率为32%。

在TRAE中，最常报告的是腹泻（全级别，62%）、疲劳（52%）和恶心（44%）。最常见的免疫相关TRAE包括甲状腺功能减退、腹泻、转氨酶升高、TSH升高、斑丘疹和胰腺炎。没有发生5级事件。22%的患者因TRAE终止治疗。81%的患者因AE必须中断至少一剂司曲替尼。这些结果支持正在进行的随机化、开放标签III期SAPPHIRE试验，该试验在晚期NSCLC患者中评估在检查点抑制期间或之后发生进展后的二线/三线司曲替尼加纳武单抗对比多西他赛（docetaxel）。

替雷利珠单抗（tislelizumab）作为司曲替尼的组合伴侣

抗PD-1抗体替雷利珠单抗被设计成最大限度地减少与巨噬细胞上FcγR的结合，以便消除抗体依赖性吞噬作用，该作用是一种T细胞清除和抗PD-1耐药性的机制[16, 17]。正在对替雷利珠单抗与司曲替尼联合治疗几种类型的实体瘤进行研究，目的是使抗肿瘤活性增强至超过其中任一种药物单独提供的活性。一项开放标签、多中心、非随机化Ib期试验测试了120 mg司曲替尼每日一次加200 mg替雷利珠单抗Q3W。Zhou等人介绍了队列A、B和F的结果，这些队列包含鳞状或非鳞状转移性NSCLC患者，这些患者之前在有或没有抗PD-(L)1抑制剂的情况下接受过1-3线全身疗法（n=75）[18]。可允许任何PD-L1表达水平。

结果显示了与检查点抑制剂先前治疗无关的联合用药疗效。总体ORR为16.9%，与复发/难治性队列相比，产生反应的抗PD-(L)1初治患者的比例在数值上更高（分别为22.2%和13.6%）。类似地，与经先前治疗的组（PFS，5.2个月；OS，10.1个月）相比，抗PD-(L)1初治患者经历了在数值上更长的PFS（7.0个月）和OS（15.3个月）。在整个队列中，中位PFS和OS分别为5.5个月和11.9个月。疾病控制率为84.5%。替雷利珠单抗加司曲替尼展现了与先前报告一致的可控安全特性。最常报告的≥3级治疗期间出现的AE和TRAE是高血压，但没有高血压案例导致治疗停药。

Gao等人介绍了队列A和F的单独分析，队列A和F包括47名抗PD-(L)1疗法难治或耐药性的鳞状或非鳞状转移

© Springer-Verlag

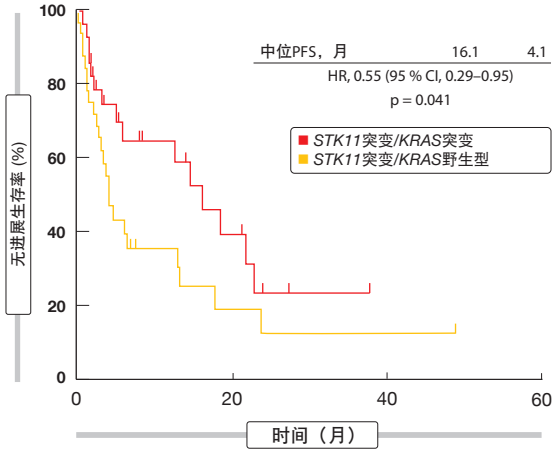


图2: 在存在*STK11/KRAS*共突变的情况下采用免疫检查点抑制而显著延长的无进展生存率

性NSCLC患者。该组的疾病控制率为86.4%，中位缓解持续时间为6.9个月。据作者称，该研究中观察到的有希望的抗肿瘤活性支持将司曲替尼加替雷利珠单抗作为一种潜在的治疗选择，用于治疗先前抗PD-(L)1疗法难治或治疗后复发的转移性NSCLC患者。有必要进一步研究。

RATIONALE 304 & 307中根据吸烟状态的结果

在 RATIONALE 304研究中，作为晚期非鳞状NSCLC患者的一线治疗，替雷利珠单抗加化疗与单独化疗相比显著改善了PFS [20]。根据Lu等人在ESMO 2021上介绍的子分析，替雷利珠单抗加化疗在吸烟者（占总人群的63.8%）中的疗效和安全性与在总群体中观察到的结果一致[21]。吸烟者的两个治疗组的中位PFS分别为9.7个月和4.6个月（HR，0.466），而非吸烟者的这些结果没有差异（8.5个月与7.7个月；HR，1.075）。无论吸烟状况如何，替雷利珠单抗外加化疗均产生更高的ORR。

RATIONALE 307研究的一项类似的子分析探索了一线替雷利珠单抗加化疗用于具有鳞状组织学的NSCLC患者，显示出独立于吸烟状态的一致PFS和ORR [22]。RATIONALE 307的主要分析显示出与单独化疗相比具有明显的PFS益处和可控的安全性[23]。在这项研究中，83.7%的患者是吸烟者。该组显示两种化疗方案（即紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇加卡铂）的中位PFS为7.6个月，而单独化疗为5.5个月。非吸烟者在PFS方面同样受益于添加替雷利珠单抗，两种治疗方案的HR分别为0.475和0.119。无论吸烟状况如何，实验组的ORR均较高。在RATIONALE 304和307中，在吸烟者和非吸烟者中记录的安全特性与在总人群中观察到的一致。

*STK11/KRAS*共突变：预测意义

Basher等人阐明了通过新一代测序鉴定的*STK11/KRAS*共突变的预测作用以及免疫检查点抑制剂治疗中irAE的发生率[24]。总体而言，对来自佛罗里达州三个中心的703名IIIB/IV期NSCLC患者进行了回顾性分析。

实际上，与*STK11*突变/*KRAS*野生型相比，*STK11*和*KRAS*同时突变与显著改善的PFS相关（16.11个月与4.1个月；HR，0.55；p=0.041；**图2**）。对于OS，分析显示有利于共突变的趋势（32.3个月与21.8个月；HR，0.61；p=0.21）。irAE被证明可以预测治疗的OS改善：发生irAE的患者的中位生存时间为46.3个月，而在没有免疫相关副作用的队列中为29.7个月（HR，0.59；p=0.022）。虽然西班牙裔患者比非西班牙裔白人患者更经常经历irAE，但他们并未获得显著的生存获益。进一步的研究可能会确定该人群的独特特点，从而能够解释这些观察结果。 ■

参考文献

1 Johnson ML et al., Durvalumab ± tremelimumab + chemotherapy as first-line treatment for mNSCLC: results from the phase 3 POSEIDON study. WCLC 2021, PL02.01
2 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
3 Gogishvili M et al., EMPOWER-Lung 3: cemiplimab in combination with platinum-doublet chemotherapy for first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer. ESMO 2021, LBA51
4 Waqar NS et al., Non-small-cell lung cancer with brain metastasis at presentation. Clin Lung Cancer 2018; 19(4): e373-e379
5 Sperduto PW et al., Estimating survival in patients with lung cancer and brain metastases: an update of the graded prognostic assessment for lung cancer using molecular markers (Lung-mol-GPA). JAMA Oncol 2017; 3(6): 827-831
6 Di Giacomo AM et al., Immunotherapy of brain metastases: breaking a "dogma". J Exp Clin Cancer Res 2019; 38(1): 419
7 Tawbi HA et al., Combined nivolumab and ipilimumab in melanoma metastatic to the brain. N Engl J Med 2018; 379(8): 722-730
8 Emamekhoo H et al., Safety and efficacy of nivolumab plus ipilimumab (NIVO+IPI) in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC) with brain metastases: Interim analysis of CheckMate 920. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 4517)
9 Borghaei H et al., Nivolumab + ipilimumab as first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer with brain metastases: results from Checkmate 227. Cancer Research 2020; 80(Suppl. 16): Abstract CT221
10 Reck M et al., First-line nivolumab plus ipilimumab plus two cycles of chemotherapy versus chemo alone (4 cycles) in patients with advanced non-small cell lung cancer: Two-year update from

 © Springer-Verlag

CheckMate 9LA. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 9000)
11 Carbone DP et al., First-line nivolumab + ipilimumab + chemotherapy in patients with advanced NSCLC and brain metastases: results from CheckMate 9LA. WCLC 2021, OA09.01
12 Nadal E et al., ATEZO-BRAIN (GECP 17/05): non-randomized phase II clinical trial of atezolizumab combined with carboplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced non-squamous NSCLC with untreated brain metastases. WCLC 2021, OA09.02
13 Garassino MC et al., Outcomes among patients with metastatic nonsquamous NSCLC with liver metastases or brain metastases treated with pembrolizumab plus pemetrexed-platinum: Results from the KEYNOTE-189 study. AACR Annual Meeting 2019, CT043
14 Du W et al., Sitravatinib potentiates immune checkpoint blockade in refractory cancer model. JCI Insight 2018; 3: e124184
15 Leal TA et al., MRTX-500: phase 2 trial of sitravatinib + nivolumab in patients with nonsquamous non-small-cell lung cancer progressing on or after prior checkpoint inhibitor therapy. ESMO 2021, 1191O
16 Qin S et al., RATIONALE 301 study: tislelizumab versus sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. Future Oncol 2019; 15: 1811-1822
17 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
18 Zhou Q et al., Sitravatinib + tislelizumab in patients with metastatic non-small cell lung cancer. ESMO 2021, 1280P
19 Gao B et al., Sitravatinib + tislelizumab in patients with anti-PD-(L)1 refractory/resistant metastatic non-small cell lung cancer. ESMO 2021, 1284P
20 Lu S et al., Tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment for locally advanced or metastatic nonsquamous NSCLC (RATIONALE 304): a randomized phase 3 trial. J Thorac Oncol 2021; 16(9): 1512-1522
21 Lu S et al., RATIONALE 304: tislelizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone as first-line treatment for non-squamous non-small cell lung cancer in patients who are smokers vs non-smokers. ESMO 2021, 1290P
22 Yu X et al., RATIONALE 307: tislelizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone as first-line treatment for advanced squamous non-small cell lung cancer in patients who were smokers vs non-smokers. ESMO 2021, 1297P
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 Basher F et al., Prognostic value of STK11 & KRAS mutations and irAE incidence in response to immunotherapy in Hispanics: a multicenter analysis. WCLC 2021, MA01.07

小细胞肺癌：正在改善疗效和耐药性

ATLANTIS

芦比替定（lurbinectedin）是一种选择性致癌转录抑制剂，已在美国以3.2 mg/m^2 Q3W的剂量被批准用于治疗在铂类化疗期间或之后疾病进展的小细胞肺癌（SCLC）患者。随机化III期ATLANTIS试验在307名接受一个先前化疗线后复发的SCLC患者中测试了2 mg/m^{2}芦比替定联合40 mg/m^{2}多柔比星（doxorubicin），Q3W持续最多10个周期，以及随后3.2 mg/m^{2}芦比替定Q3W。对照组中的患者（n=306）接受拓扑替康（topotecan）或环磷酰胺/多柔比星/长春新碱（CAV）Q3W。入组需要一线治疗后的无化疗间隔（CTFI）≥30天。在整个研究人群中强制使用G-CSF进行一级预防。在两组中，大约各有三分之一的患者的CTFI分别为<90天、90-179天和≥180天。CNS受累的比例分别为15.0%和16.0%。

表
在采用芦比替定/多柔比星对比拓扑替康或环磷酰胺/多柔比星/长春新碱（CAV）的二线治疗中观察到的不良事件

	芦比替定+多柔比星 (n = 303) n (%)	拓扑替康或CAV (n = 289) n (%)
任何治疗相关AE	268 (88.4)	266 (92.0)
任何≥ 3级AE	143 (47.2)	218 (75.4)
任何4级AE	49 (16.2)	158 (54.7)
任何≥3级严重AE	38 (12.5)	83 (28.7)
与AE相关的死亡	1 (0.3)	10 (3.5)
与AE相关的治疗停药	23 (7.6)	45 (15.6)
与AE相关的剂量延迟	79 (26.1)	99 (34.3)
与AE相关的剂量减少	66 (21.8)	138 (47.8)

ATLANTIS没有达到其主要终点，因为两种方案的总体生存期（OS）曲线是重叠的，其中芦比替定/多柔比星和拓扑替康或CAV的中位OS分别为8.6个月和7.6个月（HR，0.967；p=0.7032）[1]。与拓扑替康或CAV相比，根据分层因素（即CTFI、ECOG PS、基线脑受累、先前免疫疗法）划分的亚组未从芦比替定/多柔比星中得到明显获益。实验组的中位无进展生存期显著提高（HR，0.831；p=0.0437）。在这里，CTFI≥180天的患者和之前接受过PD-(L)1抑制剂治疗的患者更有可能从芦比替定联合用药中受益，而那些具有<90天的短CTFI间隔和CNS转移的患者似乎在比较方案中表现更好。各组的总体缓解率相似（31.6%与29.7%），而芦比替定治疗组的缓解持续时间更长（中位缓解

© Springer-Verlag

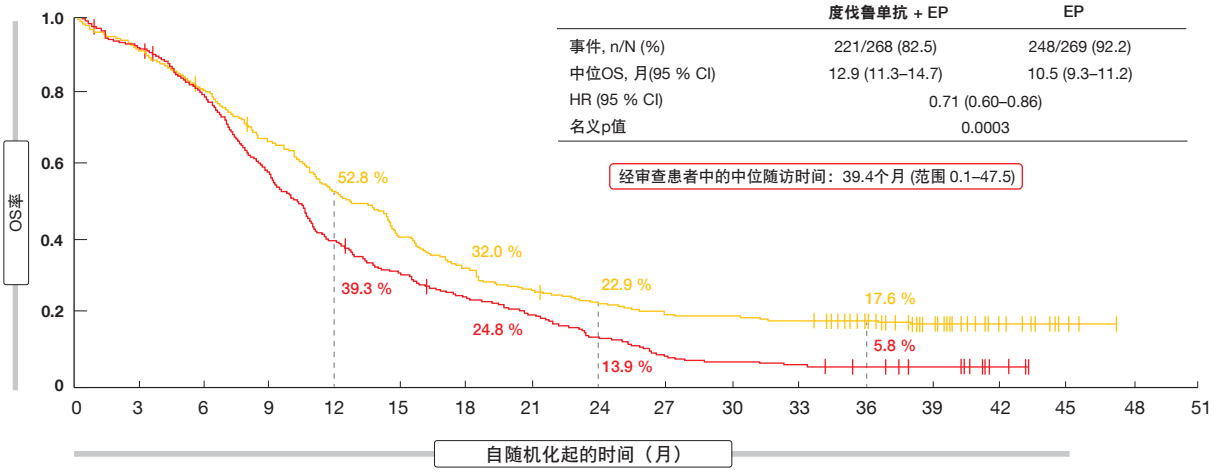


图: CASPIAN试验中度伐鲁单抗加EP相比于单独EP的3年后总生存期最新结果

持续时间，5.7个月与3.8个月；HR，0.581；p=0.0012）。

显著降低血细胞减少症的发生率

正如安全性分析所表明的，使用芦比替定/多柔比星时，更高级别的不良事件（AE）和AE导致的死亡的发生率较低，对于剂量减少、剂量延迟和治疗停药也是如此（**表**）。这些差异主要是基于实验组中≥3级血细胞减少症的发生率显著降低。贫血发生率为14.5%与31.1%（p<0.0001），中性粒细胞减少症发生率为37.0%与69.2%（p<0.0001），发热性中性粒细胞减少症发生率为4.0%与8.3%（p=0.0377），而血小板减少症发生率为13.9%与31.1%（p<0.0001）。

未观察到非血液学毒性的重大差异。总体而言，这些结果支持芦比替定对正在接受二线治疗的SCLC患者的临床益处。此外，ATLANTIS确认CFTI是二线治疗中最重要的预后因素。正在探索芦比替定与其他细胞毒性药物（如伊立替康（irinotecan））以及免疫检查点抑制剂的新组合。

CASPIAN试验：3年期OS

进行了全球、随机化、开放标签、三组、III期CASPIAN试验，用于在广泛期（ES）SCLC患者中在有或没有抗CTLA-4抗体曲美木单抗的情况下评估PD-L1抑制剂度伐鲁单抗外加铂-依托泊苷（platinum-etoposide，EP）的一线给药。在两个实验组中，联合用药Q3W持续4个周期，然后用度伐鲁单抗Q4W维持治疗，直至进展。对照组仅接受EP Q3W至多6个周期，然后任选使用预防性颅脑照射。

与EP相比，度伐鲁单抗加EP已被证明可显著改善OS（HR，0.73；p=0.0047）[2]。在超过2年的中位随访后，这种益处得以持续，而度伐鲁单抗加曲美木单抗和EP的组合与EP相比产生了数值上的OS改善，但这并未满足统计显著性的要求[3]。在ESMO 2021上，Paz-Ares等人报告了中位随访超过3年后的计划中的探索性OS分析[4]。自上次数据截止以来，尚未收集无进展生存期和客观缓解数据。类似地，在安全性方面，仅分析了包括死亡在内的严重AE。在ES-SCLC条件下使用EP与PD-(L)1抑制剂的III期试验中，这次最新的OS分析显示了迄今为止报告的最长中位随访。

生存率翻三倍

度伐鲁单抗加EP与EP相比显示出持续的OS益处。中位OS为12.9个月与10.5个月，这意味着死亡率降低了29%（HR，0.71；p=0.0003；**图**）。在36个月时，实验组的生存率是对照组的3倍（17.6%与5.8%）。在所有亚组中，将检查点抑制剂加入化疗所产生的OS获益幅度相似。

此外，与单独使用EP相比，接受度伐鲁单抗-曲美木单抗组合加EP的患者经历了持续的OS数值优势，死亡率降低了19%。36个月OS率分别为15.3%和5.8%。在数据截止时，实验组中

参考文献

1 Paz-Ares L et al., Lurbinectedin/doxorubicin versus CAV or topotecan in relapsed SCLC patients: phase III randomized ATLANTIS trial. WCLC 2021, PL02.03
2 Paz-Ares L et al., Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet 2019; 394 (10212): 1929-1939
3 Goldman JW et al., Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2021; 22(1): 51-65
4 Paz-Ares L et al., Durvalumab ± tremelimumab + platinum-etoposide in first-line extensive-stage SCLC: 3-year overall survival update from the phase 3 CASPIAN study. ESMO 2021, LBA61

 © Springer-Verlag

的大多数患者仍在接受度伐鲁单抗治疗。与之前的分析相比，曲美木单抗和化疗的暴露没有变化[3]。

同样，安全特性与该治疗的已知特性一致。对于发生的严重AE，如先前所报告的，度伐鲁单抗加EP组与EP组的百分比相似（分别为32.5%和36.5%），而度伐鲁单抗加曲美木单抗和EP更高（47.4%）[3]。关于导致死亡的治疗相关AE，度伐鲁单抗加EP、度伐鲁单抗加曲美木单抗和EP、以及单独EP的发生率分别为2.3%、4.5%和0.8%。作者的结论是，这些数据进一步确立了将度伐鲁单抗加EP作为ES-SCLC患者一线治疗的护理标准。 ■

恶性胸膜间皮瘤：在所有治疗线中的基于免疫疗法的方法

CheckMate 743的长期结果

随机化III期CheckMate 743试验评估了作为不可切除的恶性胸膜间皮瘤（MPM）患者的一线治疗的3 mg/kg纳武单抗Q2W加1 mg/kg伊匹单抗Q6W持续最多2年与顺铂或卡铂加培美曲塞Q3W持续6个周期的对比。超过300名患者被随机分配到各研究组。总生存期（OS）构成主要终点。实际上，双重检查点抑制显著延长了OS [1]，并在许多国家被批准作为不可切除MPM的一线治疗。

Peters等人在ESMO 2021上报告了CheckMate 743的3年期最新结果[2]。除了临床评估外，研究人员还使用4基因炎症特征评分、肿瘤突变负荷（TMB）和肺免疫预后指数（LIPI）进行了探索性生物标志物分析。4基因炎症特征评分包括*CD8A*、*STAT1*、*LAG3*和*CD274*（*PD-L1*）基因，并且是通过肿瘤样品的RNA测序建立，而LIPI评分基于外周血中的LDH水平和中性粒细胞与淋巴细胞的比率。

根据3年期最新结果，与化疗相比，纳武单抗加伊匹单抗继续提供持久的益处。所有随机化患者的OS为18.1个月与14.1个月，对应于风险降低27%（HR，0.73）。3年时，23%与15%的患者存活。与化疗相比，所有亚组都受益于免疫疗法。无进展生存期（PFS）保持不变（6.8与7.2个月；HR，0.92），但在24个月（PFS率，18%与7%）和36个月（14%与1%）时的获益延迟变得明显。尽管患者在分析时停止治疗一年，实验组的中位缓解持续时间仍更长（11.6个月与6.7个月）。在36个月时，免疫疗法组中28%的缓解者有持续缓解（而对照组为0%）。

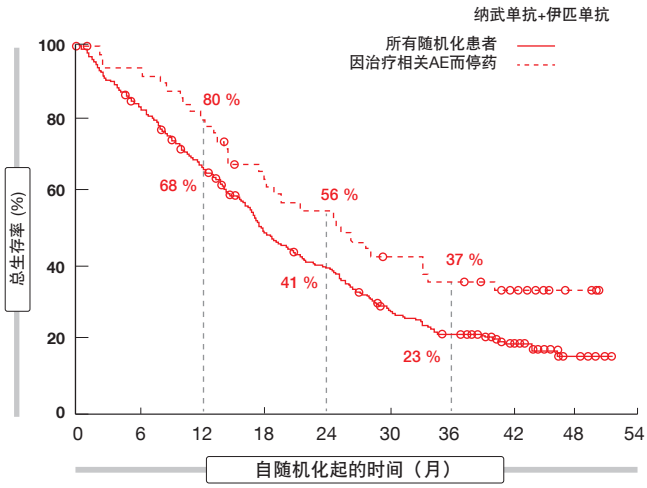


图1: CheckMate 743：与实验组中的总随机化人群相比，停用一线纳武单抗加伊匹单抗的患者的总生存率

治疗停药后无不利影响

探索性生物标志物分析表明，高4基因炎症特征评分与免疫疗法治疗的生存率提高之间存在相关性。在实验组中，高分和低分的中位OS分别为21.8个月和16.8个月（HR，0.57），并且这些患者中有35%和15%在36个月时存活。然而在化疗组中，生存率不因4基因炎症特征评分而变化。LIPI评分和TMB三分位数均未显示与OS相关。在另外12个月的随访后，安全性与之前的报告一致。治疗相关AE（TRAE）的总体发生率没有变化。

事后分析显示，在因TRAE停止治疗的患者中，停用纳武单抗加伊匹单抗的所有组分没有不利影响（**图1**）。停药后，34%的患者持续缓解≥3年，37%的患者在36个月时仍然存活。作者在总结中指出，CheckMate 743的这些数据证实，无论组织学如何，纳武单

© Springer-Verlag

抗加伊匹单抗都是不可切除MPM的标准护理。

帕博利珠单抗（pembrolizumab）加尼达尼布（nintedanib）用于r/r疾病

I期PEMBIB试验研究了帕博利珠单抗和三重血管激酶抑制剂尼达尼布的联合策略，用于治疗铂类化疗难治或治疗后复发的不可切除MPM患者。200 mg帕博利珠单抗Q3W给药，而150 mg尼达尼布每日服用两次，并进行7天的单药疗法导入。基于血液和肿瘤样品进行辅助分析。Danlos等人在ESMO 2021上报告了30名患者的结果[3]。大多数患者之前接受过一个全身性抗癌治疗线（77%），而分别有17%和6.7%的患者接受过2个和≥3个的全身抗癌治疗线。

联合治疗产生了68.4%的12周疾病控制率（**图2**）。中位PFS为6.2个月。AE被证明是通常可控的，最常见的是腹泻、疲劳和呼吸困难。根据细胞因子测量结果，帕博利珠单抗加尼达尼布显示出相似的药效学效应。基线时肿瘤细胞和肿瘤浸润CD8+ T淋巴细胞的PD-L1表达似乎可以预测抗血管生成和抗PD-1疗效，因为它们在受益于治疗的患者中更为普遍。此外，较高的IL-6浓度显示出与原发性治疗耐药性相关，并与整体体细胞拷贝数改变（SCNA）评分相关。作者得出结论，由于致癌突变的积累，SCNA会导致IL-6介导的免疫抑制以及对抗血管生成和抗PD1疗法的耐药性。

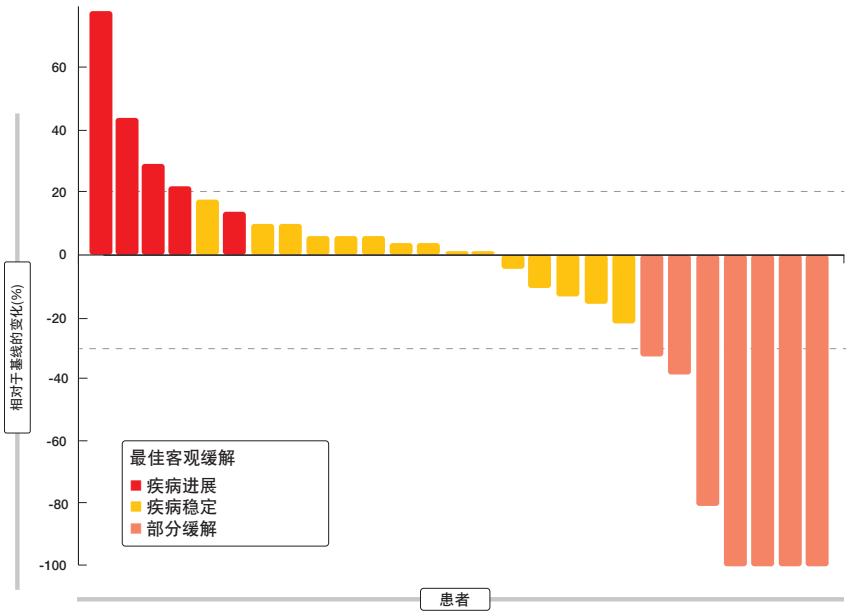


图2: 采用帕博利珠单抗加尼达尼布在先前铂类化疗难治或治疗后复发的患者中观察到的缓解

阿特珠单抗的新辅助使用

S1619研究的设计基于以下假设：在新辅助化疗中加入PD-L1抑制剂，然后在手术切除和辅助放疗后进行维持免疫疗法可能会提高生存结果[4]。可切除MPM的化疗初治患者接受了1,200 mg阿特珠单抗Q3W，外加4个周期的75 mg/m^{2}顺铂和500 mg/m^{2}培美曲塞。在没有进展的情况下进行了手术，即胸膜外全肺切除术（EPP）或胸膜切除术和剥除术（P/D）。随后是一年的任选放疗和1,200 mg阿特珠单抗Q3W维持治疗。主要终点是该方法在24名可评估患者中的安全性、耐受性和可行性。

在28名符合条件的患者中，21名完成了新辅助治疗。18名疾病稳定或部分缓解的患者接受了手术；分别对17名患者和1名患者进行了P/D和EPP。15人接受了阿特珠单抗维持治疗。在分析时，三名患者仍在接受这种治疗。在三联方案或阿特珠单抗维持疗法的背景下，没有出现新的安全性信号，也没有报告延迟的治疗相关的>3级AE。其他功效数据将在未来的大会上更新。 ■

参考文献

1 Baas P et al., First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2021; 397: 375-386
2 Peters S et al., First-line nivolumab + ipilimumab versus chemotherapy in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma: 3-year update from CheckMate 743. ESMO 2021, LBA65
3 Danlos FX et al., Pembrolizumab and nintedanib for patients with advanced pleural mesothelioma. ESMO 2021, 1732M0
4 Tsao A et al., S1619 A trial of neoadjuvant cisplatin-pemetrexed with atezolizumab in combination and maintenance for resectable pleural mesothelioma. WCLC 2021, OA13.01

 © Springer-Verlag

专访：Oliver Gautschi，MD，瑞士卢塞恩州州立医院

间皮瘤和胸腺瘤治疗的逐步发展

您认为治疗不可切除恶性胸膜间皮瘤患者的哪些创新策略有前景？

这是一个重要的领域，但过去几乎没有取得任何进展。在ESMO 2021上，Peters教授介绍了纳武单抗加伊匹单抗相比于化疗的随机化CheckMate-743试验的最新结果[1]。PD-L1阳性或非上皮样间皮瘤患者的总生存期获益显著，在总人群中也有OS获益。在瑞士，纳武单抗/伊匹单抗组合现已被批准用于治疗PD-L1阳性或非上皮样间皮瘤。化疗仍然对其他患者起作用。正在进行的试验将告诉我们未来是否应该用免疫疗法加化学疗法来治疗其他患者。

目前对于胸腺瘤和胸腺癌的免疫治疗方法有什么看法？

我们讨论的是孤儿病。大多数胸腺肿瘤可切除或对化疗有反应。不可切除胸腺肿瘤的患者通常接受多种全身疗法，包括化疗、皮质类固醇或酪氨酸激酶抑制剂。Girard博士介绍了NIVOTHYM试验的结果，该试验是一项在经先前治疗的患者中评估纳武单抗的欧洲试验[2]。NIVOTHYM证实了PD-L1检查点抑制在胸腺肿瘤中的活性，缓解率为12%。然而，由于患者可能出现自身免疫并发症，因此存在相当大的毒性。目前，我只建议在临床试验条件下对胸腺肿瘤进行免疫疗法。NIVOTHYM试验仍然开放招募，第二个队列目前正在进行以评估纳武单抗加伊匹单抗的组合。 ■

© Greenshot

Oliver Gautschi, MD
Luzerner Kantonsspital,
Lucerne, Switzerland

参考文献

1 Peters S et al., First-line nivolumab plus ipilimumab vs chemotherapy in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma: 3-year update from CheckMate 743. ESMO 2021, LBA65

2 Girard N et al., Efficacy and safety of nivolumab for patients with pre-treated type B3 thymoma and thymic carcinoma: Results from the EORTC-ETOP NIVOTHYM phase II trial. ESMO 2021, LBA66

ATALANTE-1：IO失败后的抗癌疫苗接种

OSE-2101是一种抗癌疫苗，具有仅限于HLA-A2+的修饰新表位，靶向在肺癌中经常表达的肿瘤相关抗原CEA、p53、HER2、MAGE-2和MAGE-3 [1]。HLA-A2在血清中评估，并且在大约一半的患者中呈阳性。随机化的III期ATALANTE-1试验在HLA-A2阳性的晚期或转移性NSCLC患者中测试了OSE-2101，对这些患者的联合或序贯铂类化疗和免疫疗法已失败。免疫疗法已在最近的治疗线中进行，但由于原发性或继发性耐药而失败。OSE-2101的6次皮下注射以Q3W给予，然后Q8W注射持续至多1年，然后每12周注射一次直至进展，而对照组的治疗包括单药多西他赛或培美曲塞Q3W直至进展。OSE-2101使103名患者的OS获益，1年OS率分别为46%和36%（HR，0.71）[2]。但是，由于COVID-19大流行，该研究于2020年4月停止，但确定了感兴趣的人群以进行进一步分析。这包括118名在序贯化学免疫疗法后对免疫疗法产生继发性耐药的患者。在ESMO 2021上，Besse等人介绍了在该组中进行的最终主要分析的结果[3]。

实际上，癌症疫苗引起了统计上的OS改善，中位生存期有意义地增加了3.6个月（11.1个月与7.5个月；HR，0.59；p=0.017）。此外，OSE-2101治疗显著延长了进展后生存期（7.7个月与4.6个月；HR，0.46；p=0.004）。两组的6个月疾病控制率相似（25%与24%；p=0.87），中位PFS也类似（2.7个月与3.2个月；p=0.40）。OSE-2101的耐受性良好，治疗相关的3-5级AE发生率较低（11%与35%）。实验组最常见给药部位反应（全级别，39%）。在8%的患者中观察到细胞因子释放综合征，包括一个3级事件（1%）。根据EORTCQ LQ-C30问卷，疫苗可显著改善恶化到ECOG

© Springer-Verlag

表现状态≥2的时间（8.6个月与3.3个月；HR，0.45；p=0.0005）和生活质量（p=0.04）。作者在其结论中指出，在缺乏治疗替代方案的情况下，OSE-2101与化疗相比显示出有利的收益-风险比。

参考文献

1 **Beebe M et al.,** Formulation and characterization of a ten-peptide single-vial vaccine, EP-2101, designed to induce cytotoxic T-lymphocyte responses for cancer immunotherapy. Hum Vaccin 2008; 4(3): 210-218

2 **Giaconne G et al.,** Activity of OSE-2101 in HLA-A2+ non-small cell lung cancer patients after failure to immune checkpoint inhibitors: Step 1 results of phase III ATALANTE-1 randomised trial. ESMO 2020 1260M0

3 **Besse B et al.,** Activity of OSE-2101 in HLA-A2+ non-small cell lung cancer patients after failure to immune checkpoint inhibitors: final results of phase 3 Atalante-1 randomised trial. ESMO 2021, LBA47

DUBLIN-3：较后治疗线中的微管结合剂普那布林（plinabulin）

表
普那布林加多西他赛相比于安慰剂加多西他赛的总生存期的标志性分析

分析时间（月）	普那布林+多西他赛	安慰剂+多西他赛	p值
12	43.48	40.47	0.4862
18	31.11	23.75	0.0645
24	22.13	12.51	0.0072
36	11.73	5.27	0.0393
48	10.6	0	

处于第二或第三线治疗中的*EGFR*野生型晚期NSCLC患者代表了一个治疗选择有限的庞大人群。一种新方法是同类首个选择性免疫调节微管结合剂（SIMBA）普那布林，其释放免疫防御蛋白GEF-H1，从而诱导树突细胞成熟，这是启动持久抗癌反应的关键步骤[1, 2]。全球随机化III期DUBLIN-3试验在非鳞状或鳞状IIIb/IV期NSCLC患者中测试了30 mg/m^{2}普那布林外加多西他赛Q3W（n=278）与多西他赛加安慰剂（n=281），这些患者在一或两种基于铂的方案期间或之后出现了进展。总生存期构成主要终点。

根据Feinstein等人在ESMO 2021上介绍的结果，DUBLIN-3研究达到了其主要目标[3]。普那布林加多西他赛与仅多西他赛的中位OS分别为10.5个月和9.4个月（HR，0.82；p=0.0399）。联合用药使在24个月和36个月时的OS率翻倍（**表**）。同样，达到了DUBLIN-3的关键次要终点：中位PFS为3.6个月与3.0个月（HR，0.76；p=0.0082），6个月PFS率（30.3%与17.8%）和12个月PFS率（17.1%与4.7%）显著更高。加入普那布林后，ORR翻倍（12.23%与6.76%；p=0.0275）。

持久的活性和减少的4级中性粒细胞减少症

探索性分析表明，接受≥8个周期的组的OS优势（28.2个月与19.3个月；HR，0.453；p=0.0121）大于接受≥4个周期的组（18.3个月与13.5个月；HR，0.634；p=0.0022）。此外，分析显示，在纳入研究前已暴露于PD-(L)1靶向疗法的队列（即总人群的23%）中，实验方案的长期OS趋势良好，48个月的OS率为12.5%与0%。来自IB/II期101研究和DUBLIN-3的汇总数据表明了联合用药在西方患者中的长期生存期益处。

对于根据每位患者每年的周期数进行了调整的3/4级AE的发生率，实验组低于对照组（估计事件发生率，9.88与11.04；p=0.0253）。在所有周期中，采用组合时第8天的4级中性粒细胞减少症显著减少（5.13%与33.58%；p<0.0001）。据报道，在非血液学3/4级AE中，腹泻在普那布林加多西他赛中更常见（8.4%与0.7%），输注后短暂发生的高血压也是如此（17.2%与1.1%）。根据综合疗效、安全性和生活质量的Q-TWiST分析，接受联合治疗的患者获得了>18%的改善，这具有临床意义。作者得出结论，普那布林加多西他赛显示出良好的风险-收益比，并且有可能成为*EGFR*野生型NSCLC的优选二线/三线治疗选择。

参考文献

1 **Kashyap AS et al.,** GEF-H1 signaling upon microtubule destabilization is required for dendritic cell activation and specific anti-tumor responses. Cell Rep 2019; 28(13): 3367-3380

2 **Singh AV et al.,** A novel vascular disrupting agent plinabulin triggers JNK-mediated apoptosis and inhibits angiogenesis in multiple myeloma cells. Blood 2011; 117(21): 5692-700

3 **Feinstein T et al.,** DUBLIN-3 (BPI-2358-103): a global phase 3 trial with the plinabulin/docetaxel combination vs. doc in 2nd/3rd line NSCLC patients with EGFR-wild type progressing on a prior platinum-based regimen. ESMO 2021, LBA48

 © Springer-Verlag

memo inOncology
A Congress Resource for Oncology & Haematology Specialists

CONGRESS REPORTS · MEDICAL EDUCATION · COLLABORATIONS · SUPPORTER · MORE...

ESMO 2021 Lung Cancer

[Paris, France]

www.memo inoncology.com

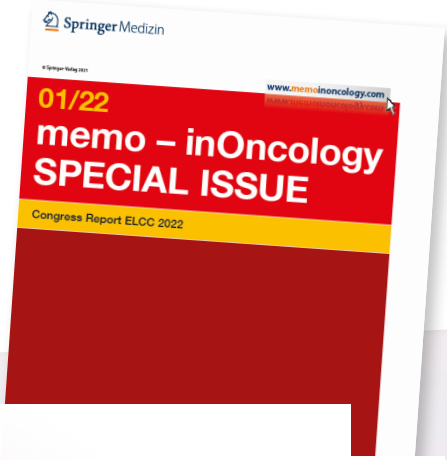
Expert interviews at ESMO 2021 Lung Cancer

Robin Cornelissen discusses new agents developed for the treatment of NSCLC patients with EGFR or HER2 exon 20 insertion mutations, the role of next-generation sequencing in clinical practice, rare drivers of lung cancer with potential interest in the future, targeted approaches in the management of lung cancer as well as prognostic markers for survival or clinical decision making before extended pleurectomy and decortication surgery in malignant pleural mesothelioma.

Edward B. Garon relates to anticancer vaccines, an area full of promises for lung cancer patients, their potential caveats compared to other novel treatment approaches, depicts the most interesting trial results from the phase I trial of intratumoral administration of CCL21-gene modified dendritic cells combined with intravenous pembrolizumab for advanced NSCLC and explains how antibody drug conjugates like datopotamab deruxtecan, a novel TROP2-directed ADC, fit in the therapeutic landscape in the future.

Natasha B. Leighl outlines recent insights gained in terms of circulating tumor DNA in patients with advanced NSCLC, the impact of liquid biopsy on the time to treatment, advantages of complementary testing, the clinical utility of plasma ctDNA testing in the context of treatment monitoring and future first-line treatment options for patients with advanced NSCLC.

Oliver Gautschi highlights the most relevant findings presented at ESMO 2021 in terms of lung cancer, innovative treatment approaches currently tested for use in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma, immunotherapeutic approaches in the setting of thymoma and thymic carcinoma and summarizes potential strategies for the management of RET-positive NSCLC.



Forthcoming Special Issue

This special issue will be offering a synopsis from the ELCC 2022 that will be held in March 2022. The report promises to make for stimulating reading, as the ELCC 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.

ELCC 2022
Annual Meeting

30 MARCH – 2 APRIL 2022