Springer Medizin

© Springer-Verlag 2020

www.memoinoncology.com

02/20

memo – inOncology 特刊

2020年ESMO大会报告

肺癌全球大会文摘

ESMO大会报告，2020年9月19日-21日，
线上会议

IMPRESSUM/PUBLISHER

媒体所有者和出版机构： Springer-Verlag GmbH, AT, Prinz-Eugen-Straße 8–10, 1040 Vienna, Austria, **Tel.:** +43/(0)1/330 24 15-0, **Fax:** +43/(0)1/330 24 26, **Internet:** www.springer.at, www.SpringerMedizin.at. **所有者和版权：** © 2020 Springer-Verlag GmbH Austria, part of Springer Nature. **常务董事：** Joachim Krieger, Juliane Ritt, Dr. Alois Sillaber. **医学文案作者：** Dr. Judith Moser. **企业出版：** Elise Haidenthaller. **编辑支持：** Anna Fenzl, PhD. **版面设计：** Katharina Bruckner. **出版于Vienna. 制作于Linz. 印刷：** Global-Print, Wien, Austria. 《memo, magazine of european medical oncology》杂志编辑对本副刊不承担任何责任。

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

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

本期内容仅针对美国、英国和澳大利亚以外的医疗专业人士。

目录

3 序言

3 免疫检查点抑制：
无化疗方案&新PD-1抑制剂即将出现

8 早期肺癌：不同治疗类型而言值得注意的发现

11 小细胞肺癌治疗成功的决定因素

13 专访：探索放疗与免疫系统之间的相互作用

14 针对具有罕见突变患者的创新性既定方法

16 不断变化治疗格局中的EGFR靶向选择

20 专访：恶性间皮细胞瘤：基于免疫疗法标准的实施

© skynesher / Getty Images / iStock

咨询委员会成员：

Alex A. Adjei, MD, PhD, Mayo Clinic, Department of Oncology, Rochester, Minnesota, USA
Maria Rosario Garcia Campelo, MD, Lung Cancer and Thoracic Tumors, University Hospital Quirón A Coruña, La Coruña, Spain
Federico Cappuzzo, MD, Medical Oncology and Hematology AUSL della Romagna, Ravenna, Italy
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, Klinik Floridsdorf, Vienna, Austria
Herbert H F Loong, MD, The Chinese University of Hong Kong, Department of Clinical Oncology, Hong Kong
Massimo Di Maio, MD, University of Turin, Dipartmento di Oncologica, Turin, 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, Ben-Gurion University, Beer Sheva, Israel
Robert Pirker, MD, Privatklinik Confraternität, Vienna, Austria
Martin Reck, MD, Lungen Clinic Grosshansdorf, Grosshansdorf, Germany
Matthias Scheffler, MD, Lung Cancer Group Cologne, Universitätsklinikum Köln, Cologne, Germany
Riyaz Shah, PhD, FRCP, Kent Oncology Centre, Maidstone Hospital, Maidstone, UK
Yu Shyr, PhD, Department of Biostatistics, Biomedical Informatics, Cancer Biology, and Health Policy, Nashville, TN, USA
Masahiro Tsuboi, MD, Hospital East, National Cancer Center, Chiba, Japan
Gustavo Werutsky, MD, Latin American Cooperative Oncology Group (LACOG), Porto Alegre, Brazil
Yi-Long Wu, MD, FACS, Guangdong Lung Cancer Institute, Guangzhou, PR China

本期Lecture Board:
Paul Baas, MD, PhD; Byoung Chul Cho, MD, PhD; Maximilian Hochmair, MD; Maarten Lambrecht, MD, PhD

BeiGene Boehringer Ingelheim

由BeiGene和Boehringer Ingelheim提供非限制性赞助

 © Springer-Verlag

序言

亲爱的同事们，

2020年ESMO线上大会吸引了来自150多个国家的30,000多名注册与会人员，大会向他们提供了在70多场分会上呈现的内容。在会议上报告的2137份摘要包括87份最新研究的摘要。各大分会带来了135篇提交的论文、195篇小型口头报告和1,807份电子海报。在同行评审期刊上同时发表的12份研究突显了230多位受邀发言者与听众分享的分析的科学意义。

对于作为肺癌专家的我们来说，2020年ESMO大会囊括了一系列引人注目的摘要，这些摘要很可能会在未来几年内改变我们的临床实践。在早期肺癌领域，LungART研究是首个前瞻性地证明完全切除NSCLC和pN2淋巴结受累患者中术后放射治疗无额外益处的试验。诸如PACIFIC和KEYNOTE-024等长期研究的更新情况表明，免疫疗法在早期和转移性NSCLC的治疗方面仍然表现出色。在各种条件下显示出功效的新检查点抑制剂不断涌现。PIONeeR项目致力于改善对靶向PD-(L)1的化合物的抗性的了解和预测。而且，放疗和免疫疗法之间的相互作用最近已经成为研究的焦点。在恶性间皮瘤的治疗中，目前正在积累成功使用免疫检查点抑制的证据。

在靶向治疗方面也获得了值得注意的见解。在ALK抑制剂中，劳拉替尼（lorlatinib）在*ALK*阳性NSCLC患者的一线治疗中已显示出令人信服的活性。在*KRAS*^{G12C}突变的疾病中，正在探索同类首个抑制剂，其结果令人鼓舞。在具有*EGFR*激活突变的患者中研究了新型的组合方法。着眼点在于提高既有疗法的疗效，并延迟或预防高度可靶向条件下耐药性的出现，在前述条件下，治疗最初在大多数患者中效果良好，但随着时间的推移，缓解不可避免地减弱。当前的方法包括，举例而言，联合给予EGFR靶向剂和抗血管生成化合物，以及MET抑制加EGFR抑制。同样，标准疗法的精细化使用可以有助于效果优化。因此，胸腔癌的管理不断改善，连同耐受性提高，成为现代治疗方法的重要组成部分。

© author's own

Byoung Chul Cho, MD, PhD
韩国首尔
延世大学医学院
延世癌症中心
肿瘤内科

免疫检查点抑制：无化疗方案&新PD-1抑制剂即将出现

单药疗法与化疗

KEYNOTE-024的五年进展

在KEYNOTE-024试验中，已显示出在转移性非小细胞肺癌（NSCLC）和PD-L1肿瘤比例评分（TPS）≥50%的患者中，派姆单抗（pembrolizumab）作为单药治疗长达35个周期优于4至6个周期的含铂双药化疗。在11.2个月的中位随访时间时，中位无进展生存时间（PFS）为10.3与6.0个月（HR，0.50；p < 0.001），并且任一组尚未达到中位总体生存期（OS），其中6个月时80.2%与72.4%的患者存活（HR，0.60；p = 0.005）[1]。在2020年ESMO大会上，Brahmer等人报告了随访5年后的进展结果[2]。分别对154名和151名患者施用了派姆单抗和化疗。对接受全部35个派姆单抗周期的39名患者组进行了单独分析，同样也对在进展时使用第二个疗程的派姆单抗进行治疗的12名患者进行了单独分析。

派姆单抗继续在总组中引起有意义的OS改善（26.3与13.4个月；HR，0.62）。尽管有66%的有效交叉率，但5年OS率在实验组中大约翻了一番（31.9%与16.3%）。中位PFS分别为7.7个月和5.5个月，其中22.8%和4.1%的患者在36个月时无进展。客观缓解发生率分别为46.1%和31.1%。7名接受派姆单抗治疗的患者（4.5%）完全缓解（与化疗组的0%）。缓解持续时间为29.1与6.3个月。接受了35个周期的派姆单抗的39名患者组获得了长期OS。数据截止时，尚有46%的患者在没有疾病进展或后续治疗的情况下存活。治疗完成起的三年OS率为81%，客观缓解发生率为82%。四名患者（10%）显示出完全缓解。一名患者发生了继发性恶性肿瘤并接受了相关治疗。

© Springer-Verlag

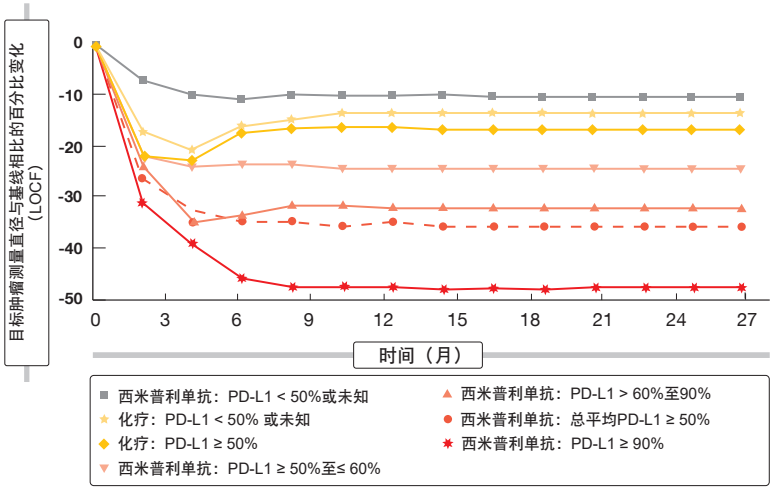

图1： 接受西米普利单抗或化疗的患者中目标肿瘤体积变化与基线PD-L1水平的相关性

此外，第二疗程派姆单抗证明可行并且与抗肿瘤活性有关。在此，第二疗程期间的客观缓解率（ORR）达到33%，并且有42%的患者在数据截止时存活而没有疾病进展。这些患者当中的25%没有接受后续治疗。长期给药并未引起新的安全性信号。与对照组相比，实验组患者发生与任何等级和3至5级治疗相关的AE的频率均较低。总体而言，这些数据证实了单臂KEYNOTE-001研究[3]中包括的先前未接受治疗的患者中的5年OS结果。KEYNOTE-024是首个显示一线免疫疗法5年疗效的III期试验，表明派姆单抗单药疗法在转移性NSyCLC和PD-L1 TPS ≥ 50%的患者中是积极的一线方案。

西米普利单抗（cemiplimab）治疗肺癌：EMPOWER-Lung 1

抗PD-1抗体西米普利单抗是一线单药疗法的一种新选择，该药已被广泛批准用于治疗皮肤鳞状细胞癌。Sezer等人介绍了随机III期EMPOWER-Lung 1研究的第二次预先指定的中期分析，该研究根据研究者的选择，在未经治疗的晚期NSCLC和PD-L1表达≥ 50%的患者中比较了西米普利单抗单药疗法与含铂双药化疗[4]。在ITT人群中，随机分配356名和354名患者分别接受三周一次（Q3W）西米普利单抗350 mg和4至6个周期的化疗。 PD-L1 ≥ 50% ITT人群包括563名患者，其中分别有283名和280名接受西米普利单抗和化疗。OS和PFS被定义为共同主要终点。

EMPOWER-Lung 1达到了其主要和次要终点。在PD-L1 ≥ 50% ITT人群中，死亡率风险降低了43%（中位OS，未达到与14.2个月；HR，0.57；p = 0.0002），进展和死亡的风险降低了46%（中位PFS，8.2与5.7个月；HR，0.54；p < 0.0001）。在12个月时，72.4%与53.9%的患者存活，40.7%与7.1%的患者无进展。尽管存在74%的高交叉率，但仍实现了显著的OS获益。ORR为39.2%与0.4%，在实验组中缓解持续时间更长（16.7与6.0个月）。在西米普利单抗治疗组中，PD-L1表达水平的提高与更好的结果相关。在目标肿瘤体积（**图1**）、ORR、OS和PFS的变化方面也是如此。化疗未见此类相关性。

在整体健康状况和与健康相关生活质量方面，西米普利单抗可引起早期改善，并随着时间的推移而增加，而接受化疗治疗的患者从一开始表现就更糟糕，最终恶化。尽管暴露于西米普利单抗的时间明显长于化疗，但对于PD-1抑制剂观察到有利的安全特性，其中血液学和非血液学不良事件（AE）的几率大幅降低。免疫相关AE导致2.5%的治疗终止。正如作者所总结，这些数据为晚期NSCLC和PD-L1表达≥ 50%的患者提供了理由，将西米普利单抗作为一线单药疗法的一种新选择。

免疫疗法加抗血管生成

基于纳武单抗（nivolumab）的方案

检查点抑制剂、细胞毒性化疗和抗血管生成治疗的联合疗法被认为能发挥协同作用。在IMpower150研究中，阿特珠单抗（atezolizumab）已显示出与化疗药物和贝伐珠单抗（bevacizumab）一起作为晚期NSCLC患者的一线疗法的疗效[5]。因此，随机化III期ONO-4538-52/TASUKI-52试验在患有IIIB/IV期非鳞状NSCLC的初治PD-L1全人群中评估了纳武单抗360 mg Q3W加卡铂/紫杉醇（paclitaxel）和贝伐珠单抗。在对照组中，除化疗双药和贝伐珠单抗外还施用安慰剂。每组包含275名患者。

关于被定义为主要终点的PFS，在2020年ESMO上介绍的中期分析表明了基于纳武单抗方案的优越性（12.1与8.1个月；HR，0.56；p < 0.0001）[6]。两组的12个月PFS率分别为50.1%和30.2%。几乎所有亚组都通过添加纳武单抗获得了PFS获益。值得注意的是，PD-L1表达不影响结果。但是，两组间中位OS无差异（25.4与24.7个月；HR，0.85）。在实验组中未检测到新的安全性信号。作者指出，在一线化疗和贝伐珠单抗的基础上加入纳武单抗引起显著和具有临床意义的PFS改善，为这些患者提供了潜在的新护理标准。

阿特珠单抗加贝伐珠单抗

在PD-L1高表达的患者中，阿特珠单抗加贝伐珠单抗的无化疗方案可能足以

© Springer-Verlag

引起实质性疗效。II期、单臂、开放标签、多机构的WJOG @Be研究在未经治疗的晚期非鳞状NSCLC和PD-L1 TPS ≥ 50%的39名患者人群中对该组合进行了测试[7]。以1200 mg的剂量将阿特珠单抗与贝伐珠单抗15 mg/kg Q3W一起施用长达2年。ORR构成主要结果。

总体而言，有64.1%的患者出现了完全或部分缓解，几乎所有患者均经历肿瘤缩小（**图2**）。中位PFS为15.9个月。在12个月时，70.6%的患者存活，48.2%的患者显示出缓解，并且54.9%的患者无进展。中位缓解持续时间为10.4个月。在数据截止时，一半的患者人群仍在接受研究治疗。没有发生意外的AE，也没有观察到4/5级事件。两名患者由于毒性而终止治疗。由于需要确证证据，将在3臂III期@Be-F1rst研究中将阿特珠单抗加贝伐珠单抗与IMpower150方案和阿特珠单抗单药疗法进行比较。

新出现PD-1抑制剂的III期结果

替雷利珠单抗（tislelizumab）：关键的III期研究

新的PD-1抑制剂正在开发中，其中替雷利珠单抗被设计用于最大程度地减少与巨噬细胞上FcγR的结合。这种机制消除了作为T细胞清除和对抗-PD-1疗法产生抗性的潜在机制的抗体依赖性吞噬作用[8,9]。三项早期研究（BGB-A317-001、BGB-A317-102、BGB-A317-206）表明，替雷利珠单抗作为单药和与化疗联合使用，在患有包括晚期肺癌在内的实体瘤的亚洲和非亚洲人群中通常耐受性良好并表现出抗肿瘤活性[10-12]。在III期条件中，开放标签、多中心、随机化RATIONALE 304研究调查了替雷利珠单抗200 mg Q3W联合培美曲塞（pemetrexed）加顺铂或卡铂（n = 223）与单独化疗（n = 111）作为IIIB/IV期非鳞状NSCLC患者的一线治疗的情况[13]。在包括4-6个周期的诱导后，维持阶段包括实验组每三周一次替雷利珠单抗200 mg加培美曲塞500 mg/m²治疗，而对照组为培美曲塞单药疗法。中国有47个站点参与了该试验。

添加替雷利珠单抗带来了PFS的显著改善（9.7与7.6个月； HR，0.645；p = 0.0044；**图3**），以及更高的ORR（57.4%与36.9%）和更长的缓解持续时间（8.5与6.0个月）。在大多数预先指定的亚组中观察到一致的PFS益处。任一组均尚未达到中位OS。基于替雷利珠单抗的方案一般耐受良好，其中大多数AE为轻度或中度且可控。最常报告的是血细胞减少症，其次是恶心和转氨酶升高。实验组中有25.7%的患者发生了免疫介导的AE，主要包括肺炎（9.0%）、甲状腺功能低下（8.6%）和甲状腺功能亢进（2.7%）。就严重性而言其中大多数为轻度至中度。总体而言，这些发现支持替雷利珠单抗与铂类双药化疗联合使用作为晚期非鳞状NSCLC患者的潜在新标准一线治疗。

鳞状NSCLC中的活性

在中国进行的关键性、开放标签、三臂、III期RATIONALE 307试验在IIIB/IV期鳞状NSCLC患者中测试了将替雷利珠单抗添加到紫杉醇/卡铂或纳布紫杉醇/卡铂。在ASCO 2020大会上介绍的结果表明，与单独化疗相比，替雷利珠单抗加化疗Q3W带来显著改善的PFS、ORR和缓解持续时间[14]。2020年ESMO大会上报告了该研究的进展分析，包括对血液肿瘤突变负荷（bTMB）临床意义的评估[15]。

替雷利珠单抗加紫杉醇/卡铂（A组）和替雷利珠单抗加纳布紫杉醇/卡铂（B组）的中位PFS均为7.6个月，因此显著优于使用紫杉醇/卡铂（C组；5.5个月）获得的PFS，其中风险降低约50%（分别为HR，0.524；p = 0.0001和HR，0.478；p < 0.0001）。在两种替雷利珠单抗类方案中观察到的PFS益处在包括PD-L1表达队列在内的所有亚组中均一致。A组和B组的ORR分别为73%和75%，而C组则为50%。替雷利珠单抗加化疗引起的缓解率更高，而与

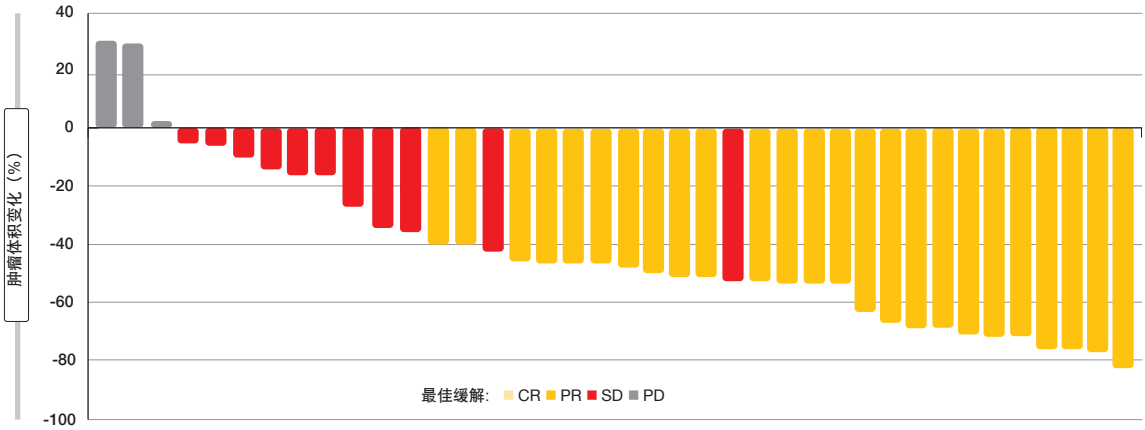

图2: 阿特珠单抗加贝伐珠单抗：几乎所有患者的肿瘤缩小

© Springer-Verlag

PD-L1表达状态无关。中位OS尚未达到。

对bTMB的探索性分析表明，在bTMB高（即≥6个突变/ Mb）和bTMB低（<6个突变/ Mb）状态的患者中，替雷利珠单抗加疗与化疗相比表现出了ORR和PFS益处。根据互动分析，bTMB作为替雷利珠单抗加化疗组中PFS预测标志物的临床效用似乎有限。包括≥3级事件在内的治疗突发AE（TEAE）的发生率在组间是相似的。大多数AE为轻度或中度且可控。作者总结认为，在鳞状癌肺癌患者中获得的这些结果解决了一个高度未满足的需求。数据支持替雷利珠单抗加紫杉醇/卡铂或纳布紫杉醇/卡铂作为晚期鳞状NSCLC一线治疗的潜在标准。

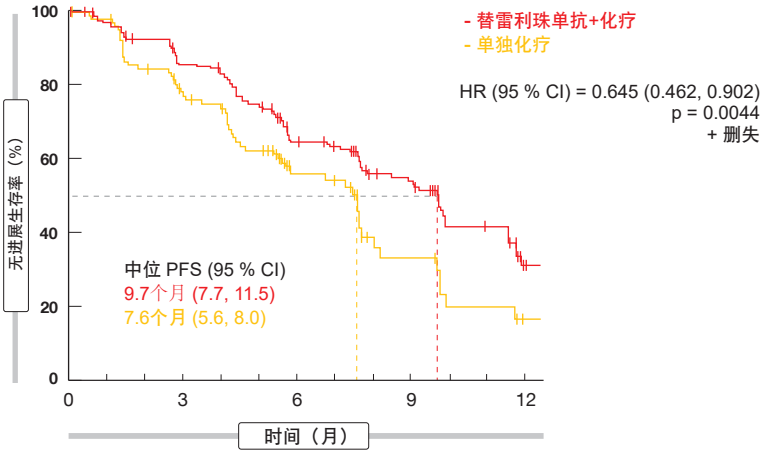

图3： 替雷利珠单抗加化疗与化疗相比的无进展生存率

ORIENT试验：信迪利单抗（sintilimab）

信迪利单抗，另一种新的抗PD-1抗体，也在鳞状和非鳞状NSCLC中在III期条件下进行了评估。在具有鳞状组织学的晚期肺癌患者中，随机、双盲、III期ORIENT-12试验证明使用一线信迪利单抗加吉西他滨（gemcitabine）和顺铂或卡铂的有利结果[16]。不适于手术/局部治疗的IIIB/C期疾病或IV期疾病患者参与了研究，而无论其PD-L1表达状态。患者被随机分配为接受信迪利单抗加化疗（n = 179）或安慰剂加化疗（n = 178）4或6个周期。根据独立放射学审查委员会的PFS被定义为主要终点。

与单独化疗相比，该组合显著改善了PFS（5.5与4.9个月；HR，0.536；p < 0.00001）。OS尚不成熟，尽管初步结果表明实验组具有优势（HR，0.567；p = 0.01701）。44.7%与35.4%的患者出现客观缓解，86.0%与80.3%的患者达到疾病控制。两种方案在TEAE、3到5级TEAE和导致治疗中断或放弃的AE方面没有差异。

随机化III期ORIENT-11研究已经确立了，在晚期非鳞状NSCLC患者中，信迪利单抗加化疗（培美曲塞和顺铂或卡铂）相对于安慰剂加化疗的优效性[17]。两种方案的中位PFS分别为8.9个月与5.0个月（HR，0.482）。在2020年ESMO上介绍的分析中，Yang等人确认主要组织相容性复合物(MHC)-II抗原呈递途径对该组合的活性具有预测性[18]。该途径的特征评分与临床疗效显著相关，代表性基因如*HLA-B*、*HLA-DMB*、*B2M*和*CIITA*亦是如此。

推动对预测性生物标志物的了解

PIONeer项目

一线和二线患者中，分别约有30%和50%在开始免疫检查点抑制后的前6个月内发生进展。鉴于缺乏预测这些事件的生物标志物，PIONeer项目致力于提高对晚期NSCLC患者PD-(L)1靶向治疗的耐受性的理解和预测。该项目由PIONeeR生物标志物研究和PIONeeR雨伞试验组成，PIONeeR雨伞试验测试将各种靶向抑制剂与度伐鲁单抗（durvalumab）的联合。 Barlesi等人介绍了PIONeeR生物标志物研究的前100名患者的结果[19]。

在一线和二线条件下接受PD-(L)1抑制剂单药治疗或联合化疗的晚期NSCLC患者中，在治疗开始前和6周时再次进行活检。生物标志物计划包括400多个生物标志物。这些生物标志物涉及药物反应（药代动力学[PK]/药效动力学[PD]建模）、免疫细胞浸润、对免疫效应物的敏感性（即免疫基因表达特征）、免疫检查点、免疫抑制和肿瘤异质性（例如TMB）。而且，外周标志物包括循环免疫细胞、可溶性标志物、内皮标志物、ctDNA和微生物组。

在被纳入PIONeeR项目生物标志物部分的前100名患者中，绝大多数人接受了二线治疗（87%）。如所预期的，ORR为13%，中位PFS和OS分别为3.0个月和11.0个月。科学家们分析了某些临床特征和生物标志物对这些临床终点的预测能力。临床特征均未显示出与客观缓解概率有显著关联，尽管有几种生物标志物显示出了显著关联（例如，PD-L1阳性肿瘤细胞百分比、肿瘤中细胞毒性T细胞CD3+/CD8+密度、肿瘤中有效T细胞密度、基质中调节性T细胞密度的治疗前水平）。6周时，与无缓解者相比，有缓解患者中浸润基质的中性粒细胞数量也有所增加。

PS仍然是最有力的预测因素

对于PFS，发现与ECOG表现状态、组织学亚型、治疗类型和肿瘤细胞的PD-L1表达有显著相关性（**表**）。在生

© Springer-Verlag

表1
显著影响晚期NSCLC患者中PD-(L)1靶向治疗获得结果的临床特征和生物标志物

临床特征/生物标志物	无进展生存期		总生存期	
	中位PFS	风险比，p值	中位OS	风险比，p值
ECOG PS（2/3与0/1）	1.22与3.22	10.8, p = 0.002	3.09与12.78	3.9, p = 0.041
组织学亚型（其他与腺癌）	1.51与4.63	2.24, p = 0.007	不相关	
PD-(L)1抑制剂类型（派姆单抗与纳武单抗）	3.22与2.56	0.58, p = 0.049	不相关	
PD-L1 TC表达（<1%与≥1%）	2.25与6.6	2.0, p = 0.004	不相关	
TC中的PD-L1表达（%）		0.98, p = 0.0209	不相关	
循环T细胞	不相关			0.99, p = 0.039
循环活化T细胞		1.06, p = 0.0008		1.07, p = 0.001
肿瘤中的细胞毒性T细胞		1.00, p = 0.047	不相关	
血清IL-6		1.00, p = 0.047		1.00, p = 0.037
血清TNF-α	不相关			1.04, p = 0.031

物标志物水平上，与肿瘤细胞的PD-L1表达、循环活化T细胞、血清IL-6和肿瘤中的细胞毒性T细胞有关联。在OS方面，唯一相关的临床特征是ECOG PS。在生物标志物中，循环T细胞与生存概率相关，与循环活化细胞、血清IL-6和血清TNF-α也相关。

肿瘤中PD-L1阳性细胞密度在治疗无缓解的患者标本中特别低，尽管PD-L1在肿瘤细胞上的表达量大于15%。此外，当提供的截止值为546个细胞/mm^{2}时，所有细胞类型（即肿瘤和基质细胞）上的PD-L1阳性细胞密度与OS显示出强大的相关性。其他潜在的强有力生物标志物是肿瘤中和肿瘤-基质界面处的细胞毒性T细胞。

关于PK/PD参数，暴露于阿特珠单抗、派姆单抗和纳武单抗后的峰值和低谷水平都存在较大的患者间差异性。个体PK参数的确定和PK/PD模型的建立正在进行中。最后，正在评估治疗6周前后免疫谱的演变。这表明，所有的T细胞参数在治疗过程中都有所增加（即，肿瘤中的PD-L1阳性细胞密度、肿瘤中的细胞毒性T细胞密度、肿瘤中的CD8+-PD-L1+细胞邻近指数、肿瘤实质中的调节性T细胞、基质中的调节性T细胞、肿瘤中的耗竭性T细胞）。总体而言，PIONeeR 生物标志物证明ECOG表现状态仍是OS最强有力的预测指标，并提示PD-L1肿瘤表达（尽管PD-L1阳性细胞密度可能更优）、肿瘤中细胞毒性T细胞密度、免疫抑制细胞（如T调节细胞和骨髓衍生抑制细胞）密度的预测价值。该研究正在继续招募患者。附加分析将为设计“免疫图谱”提供进一步的数据，帮助推动晚期NSCLC患者的免疫疗法管理。 ■

参考文献

1 Reck M et al., Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1–positive non–small-cell lung cancer. N Engl J Med 2016; 375: 1823-1833
2 Brahmer J et al., KEYNOTE-024 5-year OS update: first-line pembrolizumab vs. platinum-based chemotherapy in patients with metastatic non-small-cell lung cancer and PD-L1 tumor proportion score ≥ 50 %. ESMO 2020, LBA51
3 Garon EB et al., Five-year overall survival for patients with advanced non–small-cell lung cancer treated with pembrolizumab: results from the phase I KEYNOTE-001 Study. J Clin Oncol 2019; 37: 2518-2527
4 Sezer A et al., EMPOWER-Lung 1: phase 3 first-line cemiplimab monotherapy vs. platinum-doublet chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer with programmed cell death-ligand 1 ≥ 50%. ESMO 2020, LBA52
5 Socinski MA et al., Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. N Engl J Med 2018; 378(24): 2288-2301
6 Lee JS et al., ONO-4538-52/TASUKI-52 – randomized phase III trial of nivolumab in combination with carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab as first-line treatment for patients with advanced or recurrent nonsquamous NSCLC. ESMO 2020, LBA54
7 Seto T et al., WJOG @Be Study: a phase II study of atezolizumab with bevacizumab for non-squamous non-small-cell lung cancer with high PD-L1 expression. ESMO 2020, LBA55
8 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
9 Dahan R et al., FcγRs modulate the anti-tumor activity of antibodies targeting the PD-1/PD-L1 axis. Cancer Cell 2015; 28(3): 285-295
10 Desai J et al., Phase IA/IB study of single-agent tislelizumab, an investigational anti-PD-1 antibody, in solid tumors. J Immunother Cancer 2020; 8(1): e000453
11 Shen L et al., Tislelizumab in Chinese patients with advanced solid tumors: an open-label, non-comparative, phase 1/2 study. J Immunother Cancer 2020; 8(1): e000437
12 Wang Z et al., A phase 2 study of tislelizumab in combination with platinum-based chemotherapy as first-line treatment for advanced lung cancer in Chinese patients. Lung Cancer 2020; 147: 259-268
13 Lu S et al., Tislelizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone as first-line treatment for locally advanced/metastatic non-squamous NSCLC. ESMO 2020, 1263P
14 Wang J et al., Phase III study of tislelizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone as first-line treatment for advanced squamous non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9554)
15 Wang J et al., Updated analysis of tislelizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone as first-line treatment of advanced squamous non-small cell lung cancer. ESMO 2020, 1264P
16 Zhou C et al., ORIENT-12: sintilimab plus platinum/gemcitabine as first-line treatment for locally advanced or metastatic squamous non-small-cell lung cancer. ESMO 2020, LBA56
17 Zhang L et al., ORIENT-11: sintilimab + pemetrexed + platinum as first-line therapy for locally advanced or metastatic non-squamous NSCLC. 2020 World Conference on Lung Cancer. Presidential Symposium, abstract 1
18 Yang Y et al., MHC-II antigen presentation pathway as a predictive biomarker for sintilimab plus chemotherapy as first-line treatment of non-squamous NSCLC. ESMO 2020, LBA57
19 Barlesi F et al., Precision immuno-oncology for advanced NSCLC patients treated with PD(L)1 immune checkpoint inhibitors: a first analysis of the PIONeeR Study. ESMO 2020, LBA53

© Springer-Verlag

早期肺癌：不同治疗类型而言值得注意的发现

关于术后放射的III期数据

对完全切除的NSCLC患者进行术后放疗（PORT），多年来一直是一个争论的话题。在没有强有力的数据证实这一干预措施的益处的情况下，其可行性还受到过去20年中在患者选择、（新）辅助化疗、手术和放疗方面发生的众多变化的挑战。因此，大型、随机化、III期LungART研究被设计用于评估现代纵隔PORT在完全切除的NSCLC并证实N2淋巴结受累的患者中的作用。在法国、英国、德国、瑞士和比利时的中心，患者被随机分配到接受剂量为54 Gy、分5.5周给药的适形PORT（n = 252）或不进行放疗的对照组（n = 249）。

在这两组中，均有96%的患者接受了（新）辅助化疗。患者选择主要通过PET扫描进行。根据cTNM分类，约40%的患者有未预见的N2疾病。根据pTNM或ypTNM，每组中45%的患者有1个受累的N2站，52%的患者有≥2个站受累。

在每个组中均有约80%的患者进行了肺叶切除术。实验组中主要采用的PORT技术是3D适形放疗（89%）。11%的患者接受了强度调制放疗。LungART是首个欧洲随机化研究，评估主要通过PET选择的接受过（新）辅助化疗的患者中完全切除术后的现代PORT。无病生存期（DFS）被定义为主要终点。

心肺毒性增加

Le Péchoux等人在2020年ESMO大会上报告了LungART的主要终点分析[1]。经过4.8年的中位随访，PORT与对照组的中位DFS分别为30.5与22.8个月，这相当于非显著性优势（HR，0.85；P = 0.16）。3年时，DSF率为47.1%与43.8%；这在两组中均高于预期。对照组以纵隔复发为首发事件的患者比例（46.1%）高于PORT组（25.0%），但PORT治疗患者中死亡作为首发事件发生的频率高于对照组（14.6%与5.3%）。两组的OS没有差异，3年的OS率为66.5%与68.5%。两组的总死亡率相当（39.6%与41.5%）。然而，在对照组中，进展或复发所造成死亡占比更大，而在PORT组中，更多的患者由于心肺原因而死亡（**表**）。

表
LungART研究中有无术后放疗（PORT）的死亡原因

死亡原因，n（%）	PORT组（死亡，99）	对照组（死亡，102）
进展或复发	68 (69.4)	87 (86.1)
心肺	16 (16.2)	2 (2.0)
第二种原发肿瘤	5 (5.1)	1(1.0)
放疗或化疗相关毒性	3 (3.0)	0 (0)
其他	6 (6.1)	11 (10.9)
未报告	1	1

正如所预期的，早期3/4级毒性在实验组中更常见（11.6%与7.7%），晚期3/4级毒性也是如此（14.6%与8.9%）。在随机化后的前3个月内，PORT组有3名患者（1.2%）与对照组无一例因毒性（即心肺骤停、肺炎、感染性肺炎）而死亡。在晚期5级毒性方面，两组没有差异（1.2%与0.8%）。PORT组中26名患者（10.8%）与对照组中12名患者（4.9%）发生至少一次心/肺毒性3/4级事件。11.1%与7.2%的患者发生了第二种癌症；在这些患者中，第二种肺癌特别常见（39.3%与22.2%）。这个问题显然需要就第二种肿瘤的位置、在竞争性事件情况下的失败模式以及其他因素进行进一步分析。

总体而言，虽然与对照组相比，PORT组中的纵隔复发几乎减少了一半，但由于毒性增加，不能推荐将适形PORT作为所有完全切除的IIIA期N2 NSCLC患者的护理标准。计划对LungART研究中获得的数据进行进一步分析。

ADAURA：CNS复发风险降低82%

在双盲III期ADAURA研究中，辅助使用第三代EGFR TKI奥西替尼（osimertinib）在完全切除、IB-IIIA期、*EGFR*突变的NSCLC患者中诱导了具有高度统计显著性和临床意义的DFS改善[2]。在2020年ESMO大会上，Tsuboi等人介绍了对ADAURA中观察到的包括CNS在内的疾病复发模式进行的预先指定的探索性分析[3]。由于与局部/区域进展相比，远期事件的预后更差，且CNS作为*EGFR*突变疾病远期复发常见部位的重要性，因此复发类型是切除NSCLC患者中的关键考虑因素。与其他EGFR TKI相比，奥西替尼显示出在大脑中实现临床上显著的暴露，并表现出更大的血脑屏障穿透性[4-6]。

在ADAURA的奥西替尼组和安慰剂组获得治疗的患者中，总计分别有

© Springer-Verlag

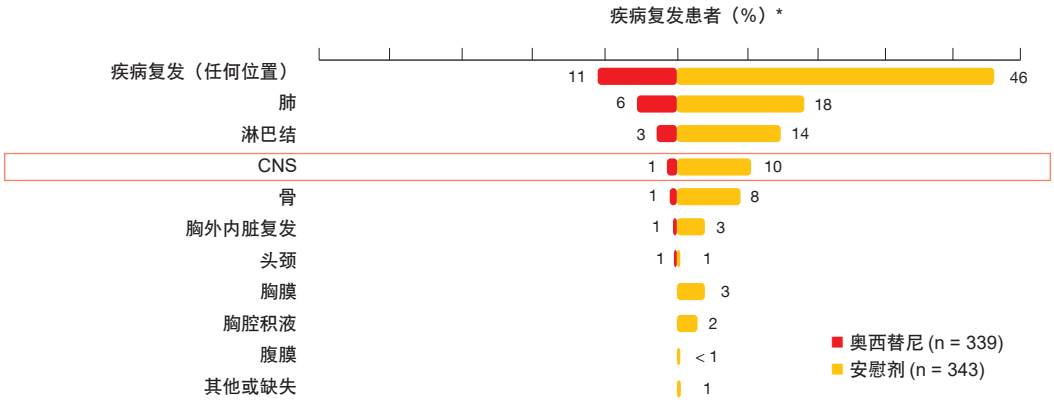

图1： ADAURA试验：复发人群的疾病复发部位

11%与46%的患者出现疾病复发或死亡。在奥西替尼组的复发患者群组中，大多数表现为局部/区域复发（62%），而38%有远处复发。在安慰剂组中，这些比例正好相反（局部/区域复发和远处复发的比例分别为39%和61%）。只有1%的奥西替尼治疗的患者发生CNS复发，而对照组为10%（**图1**）。与安慰剂相比，在奥西替尼组中观察到的CNS疾病复发或死亡风险降低了82%（HR，0.18；P < 0.0001）。Kaplan-Meier估计显示，奥西替尼组中CNS复发累积发生率持续降低。在18个月时没有非CNS复发或死亡的情况下，观察到CNS复发的条件概率为< 1%与9%。正如作者在总结中所强调，这些结果强化了辅助性奥西替尼作为一种高效、改变实践的治疗方法，适用于肿瘤完全切除后的IB/II/IIIA期、*EGFR*突变的NSCLC患者。

术前阿替佐珠单抗(atezolizumab): PRINCEPS

在NSCLC患者中，新辅助免疫检查点抑制已显示出可诱导17%至45%的主要病理缓解率[7，8]。Ⅱ期PRINCEPS试验在I期至Ⅲ至期NSCLC且肿瘤直径≥2 cm的患者中测试新辅助阿替佐珠单抗单药治疗[9]。30例未选择PD-L1表达的患者接受一次注射阿替佐珠单抗1,200 mg，约4周后，即在第21天至第28天，进行手术。可以按照当地标准进行辅助化疗±放疗。

2个月的耐受率（即治疗开始至手术后1个月内患者无重大毒副作用或发病的几率）构成主要终点。主要毒性或发病包括导致手术延迟≥ 15天的治疗毒性、阿特珠单抗给药后2个月内发生的≥ 3级毒性、主要的术后发病、从阿特珠单抗给药日到术后第30天发生的任何与实验性治疗相关的死亡，以及由于早期进展导致的手术遗漏。

除了临床终点外，还定义了若干探索性目标，包括术后新鲜组织和血液微环境中的适应性免疫缓解，根据液体活检的循环免疫标志物率，以及切除时、治疗前和疾病进展时的分子谱分析等。62%的患者基线PD-L1表达状态为阴性（< 1%），而21%的患者PD-L1 ≥ 1%，而且17%的患者PD-L1高度阳性（≥ 50%）。

不影响手术

手术是从给予阿替佐珠单抗起中位24天后进行的。值得注意的是，没有任何患者的切除手术延迟了≥ 15天。几乎所有患者都进行了肺叶切除术。97%的患者可以进行R0切除，而3%的患者进行了R1切除。29.7%的患者进行了辅助放疗。30名患者中有7名（23%）在术后1个月内出现并发症，主要是房颤和感染。并发症发生率符合该人群的预期。没有发生4/5级并发症。

根据RECIST 1.1，7%的患者出现部分缓解。在14%的患者中观察到主要病理缓解（即，< 10%的残余肿瘤细胞）。41%的患者中出现病理缓解≥ 50%（即< 50%残余细胞）。没有患者出现完全的病理缓解。分析表明，病理缓解没有显示出与RECIST 1.1缓解或根据octreoscan或18F- FDG PET/CT的代谢变化有任何相关性。然而，研究人员发现病理缓解与基线处的PD-L1表达之间存在相关性，因为肿瘤细胞上PD-L1水平的增加与更明显的病理回归相关联。定量结果证实了这种相关性。此外，开始对切除后4小时内新鲜组织上的免疫浸润进行表征。根据流式细胞术分析，PD-L1表达与淋巴细胞上的TIGIT表达有明显的相关性。

作者总结认为，术前服用一个周期的阿替佐珠单抗是安全的，且不影响手术。目前正在招募30名未接受新辅助疗法的患者，他们将作为转化研究的对照组。对照组全部招募完毕后，将对血液和新鲜组织中的免疫背景进行最终分析。

4年时PACIFIC中前所未有的OS改善

随机化、双盲、III期PACIFIC试验证明度伐鲁单抗作为巩固疗法在铂类放化疗后未进展的III期、局部晚期、不可切除NSCLC患者中的益处。根据初步分析，度伐鲁单抗同时改善了PFS（16.8与5.6个月；HR，0.52；P < 0.001）和OS（17.2与5.6个月；HR，0.68；P = 0.0025）[10,11]。同时，PD-L1抑制剂展示出可控的安全特性，且对患者报告的结果无不利影响

© Springer-Verlag

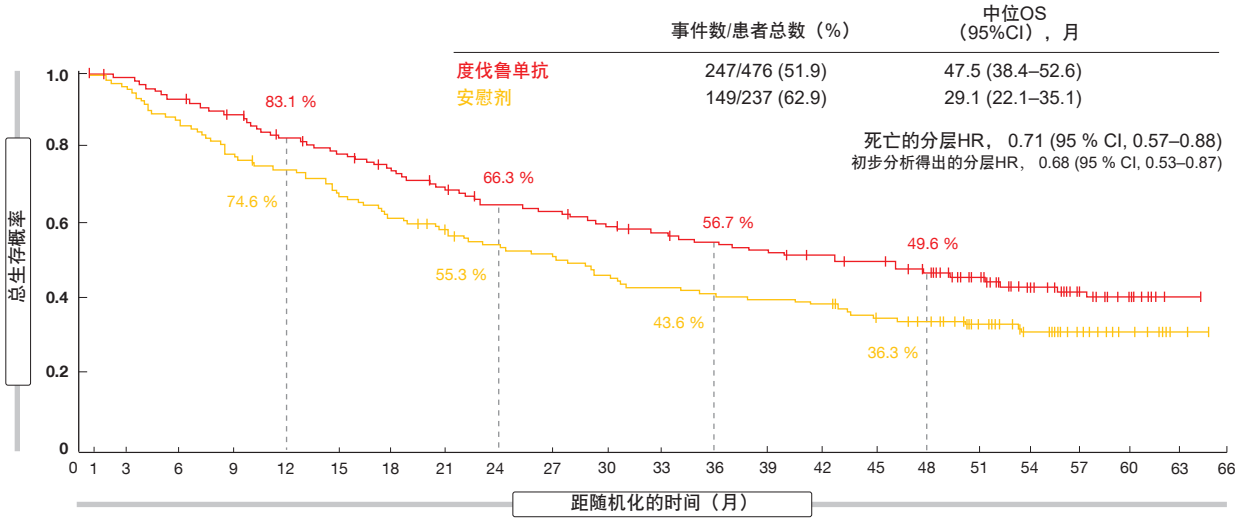

图2： PACIFIC试验中采用度伐鲁单抗巩固与安慰剂的长期总生存率

[10-12]。这些研究结果确立了将放化疗后度伐鲁单抗作为不可切除III期疾病的护理标准。

在ESMO 2020上，Faivre-Finn等人报告在最后一名患者被随机分配后约4年时来自PACIFIC的更新OS和PFS分析[13]。研究结果包括首次估计度伐鲁单抗组的中位OS，为47.5个月，与安慰剂相比，转化为29%的死亡率降低（29.1个月；HR，0.71；**图2**）。48个月时，OS率为49.6%与36.3%。根据更新的PFS分析，进展和死亡的风险降低了45%（17.2与5.6个月；HR，0.55）。估计48个月的PFS率为35.3%与19.5%。除了*EGFR*突变的患者外，所有预先指定的亚组在OS和PFS方面均从度伐鲁单抗治疗中获益，尽管该亚组规模较小，且分析具有探索性，因此不能得出明确结论。检查点抑制剂改善了所有PD-L1亚组的PFS以及PD-L1阳性肿瘤患者的OS，而那些没有PD-L1表达的患者似乎没有从该治疗中获得任何OS获益。然而，这里需要考虑到局限性，因为这是一个计划外的事后分析，不能为疗效提供强有力支撑。

总体而言，放化疗后度伐鲁单抗巩固在4年时继续表现出持久的PFS和OS获益。进行中的临床试验正在研究同时使用免疫检查点抑制和放化疗方案，可能会进一步改变不可切除III期NSCLC患者的治疗格局。 ■

参考文献

1 Le Péchoux 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

2 Herbst RS et al., Osimertinib as adjuvant therapy in patients with stage IB–IIIA EGFR mutation positive NSCLC after complete tumor resection: ADAURA. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr LBA5)

3 Tsuboi M et al., Osimertinib adjuvant therapy in patients with resected EGFR mutated NSCLC (ADAURA): CNS disease recurrence. ESMO 2020, LBA1

4 Colclough N et al., Preclinical comparison of the blood brain barrier permeability of osimertinib (AZD9291) with other irreversible next generation EGFR TKIs. Eur J Cancer 2016; 69: S28

5 Ballard P et al., Preclinical comparison of osimertinib with other EGFR-TKIs in EGFR-mutant NSCLC brain metastases models, and early evidence of clinical brain metastases activity. Clin Cancer Res 2016; 22(20): 5130-5140

6 Vishwanathan K et al., Osimertinib displays high brain exposure in healthy subjects with intact blood-brain barrier: a microdose positron emission tomography study with 11C-labelled osimertinib. Cancer Res 2018; 78(13 Suppl): CT013

7 Forde PM et al., Neoadjuvant PD-1 blockade in resectable lung cancer. N Engl J Med 2018; 378: 1976-1986

8 Cascone T et al., Neoadjuvant nivolumab or nivolumab plus ipilimumab for resectable non-small cell lung cancer: Clinical and correlative results from the NEOSTAR study. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 8504)

9 Besse B et al., Neoadjuvant atezolizumab for resectable non-small cell lung cancer: results from the phase II PRINCEPS trial. ESMO 2020, 12150

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

11 Antonia SJ et al., Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. N Engl J Med 2018; 379(24): 2342-2350

12 Hui R et al., Patient-reported outcomes with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III, unresectable non-small-cell lung cancer (PACIFIC): a randomised, controlled, phase 3 study. Lancet Oncol 2019; 20(12): 1670-1680

13 Faivre-Finn C et al., Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC: 4-year survival update from the phase PACIFIC trial. ESMO 2020, LBA49

 © Springer-Verlag

小细胞肺癌治疗成功的决定因素

预测特征在CASPIAN中……

随机化、对照、开放标签、III期CASPIAN试验评估了在广泛期小细胞肺癌（ES-SCLC）患者中使用度伐鲁单抗±替西木单抗（tremelimumab）加铂/依托泊苷（EP）对比仅使用EP作为一线治疗。与仅使用EP相比，度伐鲁单抗加EP显著改善OS（HR，0.73；P = 0.0047）[1]。这一获益在中位随访超过2年后得以维持（12.9与10.5个月；HR，0.75；p = 0.0032）[2]。在24个月时，22.2%与14.4%的患者存活。进行了探索性分析，以识别可能预测获得长期获益患者结果的临床特征，以及组织肿瘤突变负荷（tTMB）与疗效的关系[3]。PFS ≥ 12个月被用作初步阈值，以识别治疗患者中的潜在预测参数。

在度伐鲁单抗加EP组中，265名患者中有45名（17.0%）实现了PFS ≥ 12个月，在度伐鲁单抗加替西木单抗加EP组中，266名患者中有42名（15.8%）。对于两个免疫疗法组合并而言，实现PFS ≥ 12个月的患者比例（87/531，16.4%）是EP组（12/266，4.5%）的3倍以上。与PFS < 12个月的亚组相比，所有组别中PFS ≥ 12个月的患者的ORR、缓解持续时间、缓解深度和OS均有改善（**表1**）。2年OS率超过75%，这代表了优异的长期获益。

然而，没有独特的临床特征来识别那些获得长期获益的患者。在所有治疗组中，PFS ≥ 12个月的患者表现出较高的传统有利预后因素的发生率，如ECOG表现状态为0和没有脑或肝转移，尽管不良预后因素也存在于相当比例的患者中。PFS ≥ 12个月和< 12个月的组别在使用顺铂或总体化疗暴露方面没有差异。此外，tTMB没有显示出可以预测度伐鲁单抗±替西木单抗加EP与仅EP在任何截止点或作为连续变量的OS改善。尽管在PFS ≥ 12亚组中，度伐鲁单抗的暴露量更大且免疫介导的AE的发生率在数值上更高，但3/4级AE的发生率与PFS < 12亚组相似，严重AEs和导致停药的AE也相似。对度伐鲁单抗长期获益的预测因素的进一步调查正在进行中。

……以及在IMpower133中

在双盲、安慰剂对照的III期IMpower133试验中评估了阿特珠单抗加卡铂/依托泊苷用于ES-SCLC的一线治疗。与安慰剂加卡铂/依托泊苷相比，基于免疫疗法的方案带来了OS（12.3与10.3个月；HR，0.70；P = 0.007）和PFS（5.2与4.3个月；HR，0.77；P = 0.02）改善[4]。额外的随访显示，实验组OS持续获益，12、18和24个月时的生存率增加，确立了IMpower133方案为新的护理标准[5]。由于关于经历长期生存的患者特征的数据有限，Liu等人介绍了表征长期生存者（LTS）的探索性分析，该长期生存者定义为自随机化以来存活≥ 18个月的患者[6]。

IMpower133各研究组的比较显示，阿特珠单抗加化疗的LTS比例（182名患者中61名，33.5%）大于安慰剂加化疗（191名患者中39名，20.4%）。对于每个患者特征（即，性别、年龄、ECOG表现状态），LTS组接受过阿特珠单抗加化疗的患者多于单独化疗。同样的情况也适用于通常与更大的疾病负荷相关联的疾病特征（即，转移部位的数量、存在肝转移或脑转移、LDH水平升高、目标病灶最长直径之和较大）。就其中的每一项而言，LTS更有可能接受过阿特珠单抗而不是安慰剂。

根据生物标志物分析，使用各种截止值的高血基TMB和PD-L1表达与长期生存的可能性无关。因此，TMB和

表1
CASPIAN试验：两组中，与PFS < 12个月患者相比， PFS ≥ 12个月患者的改善结果

结果	PFS ≥ 12个月		PFS < 12个月	
	合并的度伐鲁单抗组 (n = 87)	EP (n = 12)	合并的度伐鲁单抗组 (n = 443)	EP (n = 254)
确认的客观缓解率，%	94	100	58	57
中位缓解持续时间，月	未达到	20	4	5
在24个月时仍保持缓解的患者，%	59	48	0	0
目标病灶大小与基线相比的平均减少量，%	74.59	78.91	52.78	50.67
中位总生存期，月	未达到	未达到	10.1	10.0
24个月总生存率，%	82.2	83.3	11.0	10.4

© Springer-Verlag

PD-L1状态在患者选择中似乎都没有实用性。在多变量Cox回归分析中，仅更差的表现状态、LDH水平升高和最高的最长直径之和被证实为不良预后变量（**表2**）。在多变量模型中，调整其他协变量后，阿特珠单抗治疗对OS的影响更为明显，HR显著为0.71。正如作者所总结，这些探索性分析表明，无论评估的患者和疾病特征如何，ES-SCLC患者可以从添加阿特珠单抗加化疗中获得益处，证实阿特珠单抗加卡铂/依托泊苷作为未经治疗的ES-SCLC患者的护理标准。

表2
在IMpower133中包括的ITT人群中进行的多变量Cox回归分析：某些变量与长期生存可能性的相关性

协变量	HR (95 % CI)	P值
治疗组（参考：阿特珠单抗）	0.71	< 0.01
性别（参考：男性）	1.21	0.13
年龄（参考：≥ 65岁）	1.18	0.17
ECOG表现状态（参考：1）	1.43	0.01
转移部位（参考：≥ 3）	1.22	0.15
LDH（参考：>正常上限）	1.30	0.04
最长直径的总和（参考：≥ 111 mm）	1.56	< 0.01

STIMULI：巩固免疫疗法

对于局限期SCLC（LS- SCLC）患者，化放疗（CRT）后进行预防性脑照射（PCI）是标准的根治性策略。全球性、随机化II期ETOP/IFCT 4-12 STIMULI试验旨在证明纳武单抗加易普利姆玛（ipilimumab）作为巩固治疗在CRT和PCI后未进展的LS-SCLC（I-IIIB期）患者中的优效性[7]。诱导期包括纳武单抗 1 mg/kg和易普利姆玛3 mg/kg Q3W，共4个周期，随后维持纳武单抗240 mg Q2W，最长12个月。对照组中的患者没有接受任何进一步治疗。共有153名患者被随机分配到纳武单抗加易普利姆玛（n = 78）或观察（n = 75）。由于管理原因，累积提前结束。此外，LS-SCLC病例的识别率出乎意料地低，且流失率高（即无法完成CRT和PCI的患者比例）。由于这些原因，在最初的设计中加入了共同主要终点后，最终将主要结果定义为PFS。

STIMULI试验没有达到其主要终点（中位PFS，巩固和观察分别为10.7与14.5个月；HR，1.02；P = 0.93）。实验组中至治疗停止的中位时间短至1.7个月，而在12个月时，仅有15.6%的患者仍在接受治疗。这潜在解释了交叉多次曲线的相似趋向。

某些亚组中的获益

根据亚组分析，ECOG表现状态为1的患者和每天接受两次分次放疗的患者似乎从纳武单抗加易普利姆玛中获得了PFS获益（HR，分别为0.67和0.63）。分析时，实验组中尚未达到OS，而对照组的OS为31.6个月；这种差异并不显著（HR，1.06；P = 0.83）。同样，ECOG PS 1（HR，0.44）和每日两次放疗（0.41）的患者以及女性患者（HR，0.34）均有获益。

两个治疗组均表现出相同的进展模式。在纳武单抗加易普利姆玛组中，大多数治疗失败是由于毒性，而在对照组中，疾病进展构成了治疗失败的最常见原因。治疗相关的3级到5级AE发生率为51%与25%，其中大部分（49%）导致实验组中治疗中止。最常见的任何原因AE包括疲劳、厌食、腹泻、呕吐、肺炎、恶心和咳嗽。

作者在结论中指出，与毒性和治疗中止相关而导致的主动治疗时间较短，肯定影响了STIMULI试验的疗效结果。更长时间的随访将可以探索免疫疗法巩固对生存期可能产生的晚期效应，在目前短期的随访后，这种效应已经显现出来。同时，探索性转化工作也在进行中，以识别可以从巩固免疫疗法中获益的生物标志物定义的亚组。 ■

参考文献

1 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: 1929-1939

2 Paz-Ares L et al., Durvalumab ± tremelimumab + platinum-etoposide in first-line extensive-stage SCLC: updated results from the phase 3 CASPIAN study. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9002)

3 Goldman JW et al., Durvalumab ± tremelimumab + platinum-etoposide in 1L ES-SCLC: characterisation of long-term clinical benefit and tumour mutational burden in CASPIAN. ESMO 2020, LBA86

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

5 Reck M et al., IMpower133: updated overall survival analysis of first-line atezolizumab + carboplatin + etoposide in extensive-stage SCLC. Ann Oncol 2019; 30(suppl_5): v710-v717

6 Liu SV et al., IMpower133: characterization of long-term survivors treated with first line chemotherapy ± atezolizumab in extensive-stage small cell lung cancer ESMO 2020, 1781MO

7 Peters S et al., Consolidation nivolumab and ipilimumab vs observation in limited stage SCLC after chemo-radiotherapy – results from the randomized phase II ETOP/IFCT 4-12 STIMULI trial. ESMO 2020, LBA84

 © Springer-Verlag

专访：Maarten Lambrecht，MD，PhD，比利时鲁汶大学肿瘤学系

探索放疗与免疫系统之间的相互作用

调控在患者对放疗所产生应答中起决定性作用的分子途径可能有助于改善患者的治疗效果。迄今为止，在这一研究领域获得了哪些可能与未来几年相关的见解？

放射生物学领域以及放疗与分子生物学之间的相互作用确实越来越受到关注。在过去的几年里，人们对电离辐射与免疫系统之间的相互作用给予了关注。我们观察到，通过利用照射与免疫系统之间的协同作用，我们可以改善治疗缓解。此外，人们对免疫系统对放疗引起的特定毒性的影响也越来越感兴趣。

可以预期免疫疗法和放疗会如何相互作用？

虽然放疗是局部治疗，但几十年来人们已经知晓放疗与免疫系统之间存在相互作用。我们知道，完善的免疫系统是放疗成功的必要条件。在罕见的情况下，甚至可以观察到所谓的远位反应，可以在辐射场之外看到肿瘤反应。然而，利用这种协同作用一直是非常困难的。不过在过去的几年里，我们对这种协同作用的基本生物学的理解已经大大增加。我们现在知道，放疗通过免疫原细胞的死亡、细胞因子的释放和主要组织相容性复合体I类分子的上调，来增加抗原呈现，实现对免疫系统的协同作用。另一方面，照射也可以通过上调调节性T细胞或上调PD-L1表达，对肿瘤微环境产生免疫抑制作用。检查点抑制剂等药物与电离辐射的结合是非常有前景的，因为这可以实际上抵消有时在肿瘤中发现的免疫抑制特点。这样一来，放疗可以用来激发免疫系统，就像一种原位肿瘤疫苗接种，与不同类型的免疫疗法联合使用。

© author's own

Maarten Lambrecht, MD, PhD, 比利时鲁汶大学肿瘤学系

肿瘤学领域中非侵入性影像生物标志物方面有什么新的进展？

总体而言，这几年肿瘤学中非侵入性影像生物标志物的主要发展是人工智能的引入。目前有很多研究正在进行，试图找出非侵入性影像生物标志物，用于肿瘤缓解和毒性预测。出现了许多有希望的数据。到目前为止，最大的问题是这些结果的验证。为此，我们需要大量的数据。寻找一种标准化的方法来获取这些数据，并使用所有临床相关数据来确认某些影像生物标志物将是未来几年的挑战。然而，这些努力可以提高对患者结果的预测。

您个人认为ESMO 2020有哪些亮点？

对我来说，作为一名专门从事胸部肿瘤学的放射肿瘤学家，ESMO大会有三大亮点。第一个是介绍了PACIFIC试验的4年总生存率数据，该试验评估度伐鲁单抗作为巩固治疗在III期、不可切除NSCLC患者中的价值[1]。根据分析，加入度伐鲁单抗增加了OS，4年率接近50%，这在该患者群体中是前所未有的。这一发现，加上可控的毒性，对于这个结果普遍不理想的人群来说是个好消息。这作为一个例子，我们看到放疗与免疫疗法之间的相互作用增加了无转移性疾病患者的OS。

第二篇重要摘要揭示了相当令人失望的结果。II期STIMULI试验评估了局限性疾病SCLC患者使用纳武单抗和易普利姆玛的巩固治疗[2]。与PACIFIC试验类似，STIMULI测试了一种非常有前景的双免疫疗法与放疗的组合。然而，该研究未能显示任何PFS获益。这是非常令人失望的，因为虽然检查点抑制在SCLC IV期疾病中表现出一定的活性，但研究者并没有在局限性疾病人群中观察到同样的效果。他们所看到的是巩固组中的毒性超标。然而，实验组中只有非常有限的一部分患者真正接受了足够的免疫治疗，因此大多数病例中没有完成组合治疗。

第三个亮点是LungART试验，该试验对于放射肿瘤学家而言是一项重要研究，因为它涉及到III期（N2）、可切除NSCLC患者术后加用放疗的问题[3]。患者被随机分为术后放疗与观察。我们看到，该人群在标准治疗的基础上加用术后放疗并没有获得任何生存期优势。 ■

参考文献

1 **Faivre-Finn C et al.,** Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC: 4-year survival update from the phase PACIFIC trial. ESMO 2020, LBA49

2 **Peters S et al.,** Consolidation nivolumab and ipilimumab vs observation in limited stage SCLC after chemo-radiotherapy – results from the randomized phase II ETOP/IFCT 4-12 STIMULI trial. ESMO 2020, LBA84

3 **Le Péchoux 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

 © Springer-Verlag

针对具有罕见突变患者的创新性既定方法

CROWN: ALK抑制剂劳拉替尼的一线使用

脑渗透性的高效第三代ALK酪氨酸激酶抑制剂劳拉替尼已被广泛批准用于治疗以前接受过ALK TKI的*ALK*阳性晚期NSCLC患者。在一线条件下，在一项随机化III期CROWN研究中，将劳拉替尼与克唑替尼（crizotinib）进行了比较，该研究包括近300名IIIB/IV期的*ALK*阳性NSCLC患者。Solomon等人在ESMO 2020上报告了对该试验进行的计划内中期分析的结果[1]。

总体而言，有23个国家的104个中心参加了CROWN研究。在实验组中，有149名患者每天接受100 mg的劳拉替尼，而在对照组中，有147名患者接受每天两次、250 mg克唑替尼的治疗。允许有无症状的经治疗或未经治疗的CNS转移。每组中约25%的患者在基线时患有脑部病变。研究组之间不允许交叉。根据盲法独立中心审查的PFS构成主要终点。

针对劳拉替尼组和克唑替尼组的PFS分别中位随访18.3和14.8个月，得到劳拉替尼使进展和死亡的风险降低了72%（中位PFS：9.3个月与未达到；HR：0.28；$p < 0.001$）。在12个月时，分别有78%和39%的患者无进展。所有预先指定的亚组均受益于第三代ALK抑制剂。具体而言，脑转移患者的HR为0.20，对应于80%的风险降低。

颅内缓解和CNS保护

此外，劳拉替尼治疗在ORR（76%与58%，优势比为2.25）和中位缓解持续时间（未达到与11.0个月）方面带来显著获益。在基线时患有可测量或不可测量脑转移的患者中的颅内应答率在实验组中较高（66%与20%；OR：8.41）。

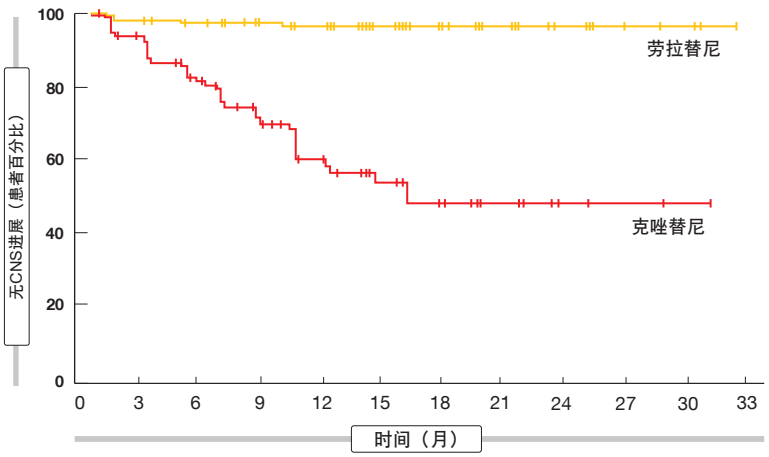

图1： 在*ALK*阳性肺癌患者中采用劳拉替尼与克唑替尼作为一线治疗的至CNS进展时间

在具有可测量脑部病变的患者中，颅内应答率甚至达到82%与23%（OR：16.83），并且颅内完全缓解率也有明显差异（71%与8%）。实验组中至CNS进展时间明显延长（未达到与16.6个月；HR：0.07；$p < 0.001$；**图1**），这意味着降低了93%的风险。值得注意的是，由于劳拉替尼组的颅内进展事件很少，这些曲线显示出很宽的间隔。这些发现表明，劳拉替尼不仅具有延缓现有脑部病变进展的能力，而且还可以预防新发脑部病变的发展。

尽管在进行中期分析时OS数据仍不成熟，但0.72的HR值对劳拉替尼是有利的。劳拉替尼的安全特性与先前研究中所报告的相似。劳拉替尼比克唑替尼更频繁发生3/4级AE。然而，其中大多数是无症状且易于处理的实验室异常。在导致永久治疗中止或暂时性剂量中断的AE方面，两组之间没有差异。

根据使用EORTC QLQ-C30问卷评估的患者报告的结果，相对于基线，劳拉替尼治疗明显改善了总体生活质量（$p < 0.01$）。在早期就观察到该改善，并在18个周期的疗程内得以保持。正如作者在总结中所指出，CROWN试验的结果支持将劳拉替尼用作晚期*ALK*阳性NSCLC患者的一线疗法。未有介绍关于劳拉替尼治疗失败后的后续疗法，特别是关于其他ALK TKI，的活性的数据。

同类首个KRAS抑制剂sotorasib

尽管在大约40年前就发现了*KRAS*癌基因，但迄今为止尚未建立批准的靶向疗法。在大约13%的NSCLC患者中发现了*KRAS*^{G12C}突变[2-4]。

Sotorasib（AMG 510）是一种新型、高度选择性的同类首个KRAS^{G12C}抑制剂，已在具有*KRAS*^{G12C}突变的实体瘤患者中显示出抗癌活性和可控的安全特性[4, 5]。I期、多中心、开放标签、剂量递增、剂量扩展的CodeBreaK100试验评估了sotorasib在经先前标准疗法治疗后的具有*KRAS*^{G12C}突变的局部晚期或转移性实体瘤患者中的表现。每天口服Sotorasib 960 mg被确定为II期推荐剂量。总体而言，患有13种不同肿瘤类型的129名患者参与了试验，其中包括59名NSCLC患者。

Hong人在ESMO 2020上介绍了从

© Springer-Verlag

NSCLC队列中获得的数据[6]。在该群组中，有34名患者接受了960 mg剂量。在960 mg剂量队列和总NSCLC组中，分别有82.4%和89.8%的患者先前被施用了抗PD-(L)1疗法。所有患者均接受了铂类化疗，并且75%的患者先前接受了≥2种全身抗癌治疗线。

持久疾病控制

根据研究者的评估，960 mg剂量队列和总NSCLC组的ORR分别为35.3%和32.2%。缓解持续10.9个月的中位时间，在数据截止时，19个应答者中有10个仍产生应答。分别有91.2%和88.1%的患者获得了疾病控制。在所有剂量水平上均观察到肿瘤减少。在整个群组中，中位PFS为6.3个月。证明了Sotorasib在一系列*KRAS*^{G12C}突变等位基因频率、PD-L1组织表达水平和血浆肿瘤突变负荷水平下的临床活性。而且在存在组织共突变特性（例如，*TP53*、*SMAD4*、*PTEN*/*PIK3CA*、*KEAP1*、*EGFR*）时，也有临床活性。

研究中报告的大多数AE为轻度或中度，与治疗相关的3/4级AE的发生率为18.6%。仅一名患者因3级AE（转氨酶升高）而中断治疗。没有剂量限制性毒性，也没有发生与治疗相关的致命性AE。观察到的最常见的任意级别AE包括腹泻、转氨酶升高、疲劳和恶心。在他们的结论中，作者强调sotorasib显示出有利的安全特性，并在这一接受大量先前治疗的患者群体中展现出持久的疾病控制。CodeBreaK计划的其他试验正在评估sotorasib作为单一疗法或与其他抗癌药联合使用的情况。

阿法替尼（afatinib）对于罕见*EFGR*突变

罕见*EGFR*突变占*EGFR*突变型NSCLC病例的7%至23%，并影响对EGFR TKI治疗的敏感性[7]。不可逆的ErbB受体家族阻滞剂阿法替尼已显示出针对包括G719X、L861Q和S768I在内的主要罕见突变的临床活性[8]。但是，关于EGFR TKI对其他罕见*EGFR*突变的疗效的临床数据很少，并且缺乏关于种族差异性在流行率和结果方面的知识。因此，一项对阿法替尼罕见突变数据库的汇总亚组分析评估了阿法替尼在治疗携带罕见突变的亚裔（n = 178）和非亚裔（n = 120）*EGFR*突变型NSCLC患者中的疗效[9]。定义了五个突变类别：主要罕见突变（G719X、L861Q、S768I）、复合突变、外显子20插入、T790M和其他突变。

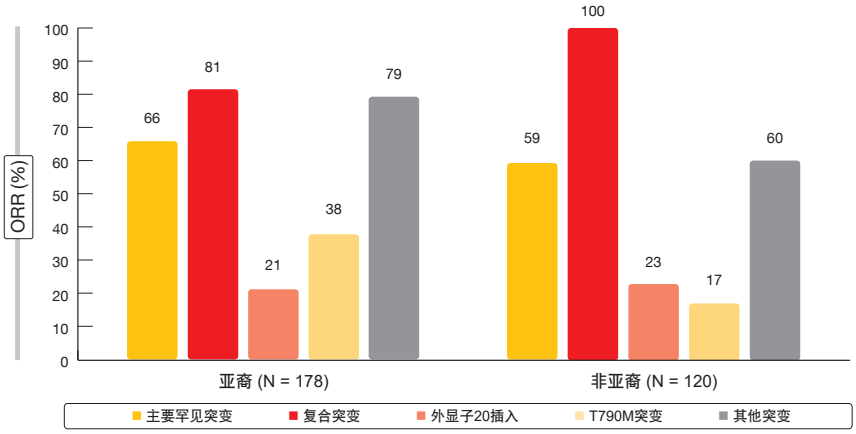

图2： 在携带罕见EGFR突变的亚裔和非亚裔患者中采用阿法替尼观察到的客观缓解率

亚裔患者被证明具有较高比例的主要罕见突变（61.8%），阿法替尼已获批准对其使用。在非亚裔群体中，外显子20插入位居第一（39.2%），其次是主要罕见突变（35.0%）。阿法替尼在亚裔和非亚裔患者中均表现出活性，ORR范围为17%至100%（**图2**）。一定百分比的具有外显子20插入的患者有应答，这反映了该亚组的异质性。

根据对缓解持续时间和至治疗失败时间的评估，临床活性是持久的，特别是对于具有主要罕见突变、复合突变或其他罕见突变的患者。作者得出结论认为，应将阿法替尼视为具有主要罕见和复合*EGFR*突变的亚裔和非亚裔患者的一线选择。

具有*NRG1*融合患者的治疗模式

在所有实体瘤中有0.2%存在*NRG1*基因融合，但在某些类型如浸润性黏液性肺腺癌中的流行率更高，据估计为31%[10, 11]。目前尚无针对*NRG1*基因融合阳性肿瘤患者的批准疗法。然而，一些报告表明对阿法替尼治疗具有持久缓解[12-14]，因此可能代表*NRG1*阳性癌症患者的新治疗选择。

一项回顾性的现实世界可行性研究识别携带*NRG1*基因融合的美国实体瘤患者，他们在任何治疗线中接受阿法替尼，或没有先前阿法替尼的情况下接受其他全身性疗法[15]。该研究的目标包括评估可用于分析的*NRG1*基因融合阳性实体瘤患者的数量，并深入了解治疗模式以及测试。总计识别出108名患者，其中67名接受了阿法替尼治疗。

数据支持以前的发现，即在多种肿瘤类型中均检测到*NRG1*基因融合[10]。在阿法替尼治疗组和接受其他全身性疗法的组中，NSCLC构成最常见的肿瘤类型（分别为40%和56%），其次是胃肠道癌和乳腺癌。最常见的*NRG1*基因融合伴侣是*SDC4*、*CD74*和*ATP1B1*。mRNA测序是最常用的测试方法。阿法替尼主要在二线治疗使用，而其他疗法主要使用在一线条件下。

据作者称，这些发现为进行较大

© Springer-Verlag

规模、回顾性、基于图表的队列研究以评估治疗结果提供了理论依据。正在进行当中的前瞻性研究，包括药物再发现方案试验（DRUP；NCT02925234）和靶向药物与概况分析用途注册研究（TAPUR；NCT02693535），正在调查阿法替尼在*NRG1*阳性肿瘤中的使用。 ■

参考文献

1 Solomon B et al., Lorlatinib vs crizotinib in the first-line treatment of patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer: results of the phase 3 CROWN study. ESMO 2020, LBA2
2 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
3 Wiesweg M et al., Impact of RAS mutation subtype on clinical outcome-a cross-entity comparison of patients with advanced non-small cell lung cancer and colorectal cancer. Oncogene 2019; 38(16): 2953-2966
4 Canon J et al., The clinical KRAS(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity. Nature 2019; 575(7781): 217-223
5 Govindan R et al., Phase I study of AMG 510, a novel molecule targeting KRAS G12C mutant solid tumors. Ann Oncol 2019; 30(suppl_5): v159-v193
6 Hong DS et al., Durability of clinical benefit and biomarkers in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with AMG 510 (sotorasib): CodeBreaK 100. ESMO 2020, 12570
7 Kohsaka S et al., A method of high-throughput functional evaluation of *EGFR* gene variants of unknown significance in cancer. Sci Transl Med 2017; 9(416): eaan6566
8 Yang JCH et al., Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. Lancet Oncol 2015; 16(7): 830-838
9 Yang JCH et al., Afatinib in Asian and non-Asian patients with EGFR mutation-positive NSCLC harboring uncommon mutations. ESMO 2020, 1341P
10 Jonna S et al., Detection of NRG1 gene fusions in solid tumors. Clin Cancer Res 2019; 25(16): 4966-4972
11 Trombetta D et al., Frequent *NRG1* fusions in Caucasian pulmonary mucinous adenocarcinoma predicted by Phospho-ErbB3 expression. Oncotarget 2018; 9(11): 9661-9671
12 Gay ND et al., Durable response to afatinib in lung adenocarcinoma harboring NRG1 gene fusions. J Thorac Oncol 2017; 12(8): e107-e110
13 Jones MR et al., Successful targeting of the NRG1 pathway indicates novel treatment strategy for metastatic cancer. Ann Oncol 2017; 28(12): 3092-3097
14 Cadranel J al., Therapeutic potential of afatinib in NRG1 fusion-driven solid tumors: a case series. Oncologist 2020 Aug 27. DOI: 10.1634/theoncologist.2020-0379
15 Gajra A et al., A real-world feasibility study of patients with solid tumours harbouring NRG1 fusions. ESMO 2020, 1956P

不断变化治疗格局中的EGFR靶向选择

Amivantamab+拉泽替尼（lazertinib）

正在晚期NSCLC患者中探索将amivantamab（一种同时靶向EGFR和MET的双特异性抗体）与有效的第三代EGFR TKI拉泽替尼组合使用。Amivantamab在携带激活和抗性突变的各类*EGFR*突变型NSCLC中已展现了临床活性[1]，并且被FDA指定为具有外显子20插入的*EGFR*突变型NSCLC在铂类化疗进展后的突破性疗法。同样，拉泽替尼在具有激活*EGFR*突变、T790M耐药性突变和CNS疾病的NSCLC患者中被证明是有效的[2, 3]。与其他第三代EGFR抑制剂一样，拉泽替尼治疗的EGFR相关毒性（如皮疹和腹泻）发生率较低。假设这些药物的组合可能具有延迟或防止出现耐药性且不增加毒性的潜力。

在I期CHRYSALIS研究中，用amivantamab+拉泽替尼治疗患有转移性或不可切除*EGFR*突变型（即外显子19缺失或L858R突变）NSCLC的患者[4]。已发现推荐的II期剂量与每种药物单一疗法的推荐剂量相等：体重< 80 kg的患者为amivantamab 1,050 mg，体重≥ 80 kg的患者为1,400 mg，而拉泽替尼为240 mg。Amivantamab静脉给予，在第1周期中每周一次，在随后的周期中每两周一次，而拉泽替尼则每天口服一次。剂量递增和剂量扩展队列分别包含26名和65名患者；在剂量扩展队列中，有45名对奥西替尼耐药且化疗初治，而有20名未经治疗。在91名患者构成的总群组中，有37%在基线时具有脑转移。先前治疗线的数量范围为0至9。59%的患者接受了第一代或第二代EGFR TKI，而58%的患者接受了第三代TKI。

快速且持久的应答

在对奥西替尼耐药且化疗初治的群体中，有36%的患者获得了ORR，其中分别有1名和15名获得了完全缓解和部分缓解。临床受益率为60%。不论使用奥西替尼的先前治疗线如何，均观察到了肿瘤消退，并且在先前接受拉泽替尼发生进展的患者中也发生了肿瘤消退（**图1**）。在大多数情况下都出现缓解。该群组的生物标志物和CNS分析将在未来的会议上介绍。在治疗初治群组中，ORR和临床获益率均为100%。无论*EGFR*突变基因型如何，患者均表现出深度缓解。至首次应答的时间很短，中位数为1.5个月。中位随访7个月

 © Springer-Verlag

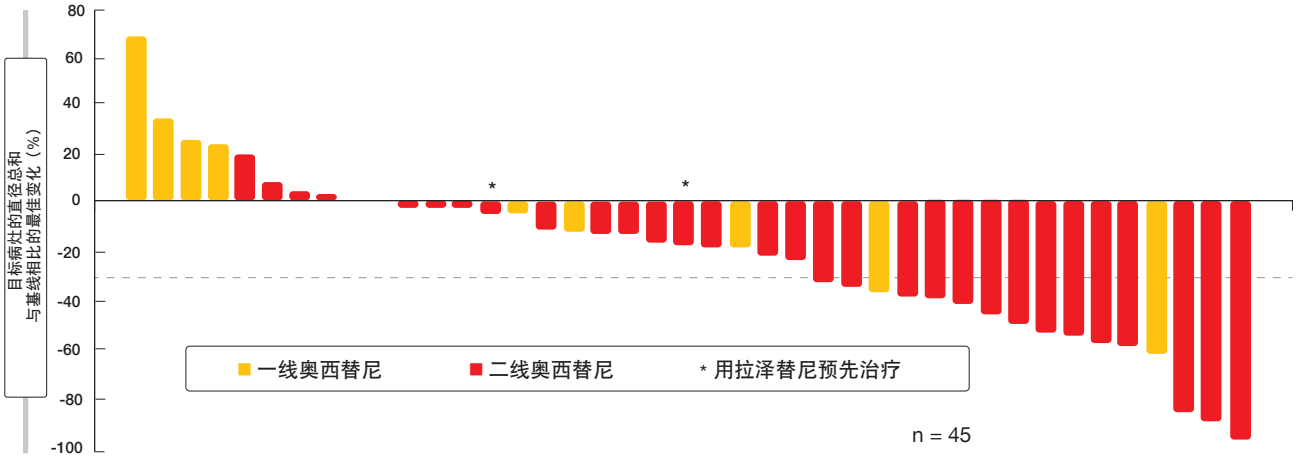

图1： 在奥西替尼耐药的化疗初治患者中使用amivantamab+拉泽替尼的目标病灶变化

后，所有患者均在接受治疗。

Amivantamab和拉泽替尼的组合是安全且耐受性良好的。在剂量递增期间未发生剂量限制性毒性。AE主要为1级和2级；与治疗有关的严重AE和≥3级AE分别占6%和11%。正如预期的那样，最常见的事件是皮疹，发生率达85%，其次是输注相关反应（占65%）。输注相关反应大多在首次给药期间观察到，并没有引起治疗中止或剂量调整。AE导致剂量中断或减少一种或两种药物的情况均为19%。但是，必须停用一种或两种药物的情况仅占6%。在剂量递增、治疗初治和奥西替尼耐药/化疗初治的群组中，AE的发生率相似。

根据作者的结论，amivantamab可以安全地与拉泽替尼联合使用，并且该组合对晚期*EGFR*突变型NSCLC患者有效。通过耐药机制对疗效进行的分析正在开展当中。评估amivantamab+拉泽替尼的新研究已经开始，其中包括III期MARIPOSA试验（NCT04487080），该试验正在比较与奥西替尼组合的一线使用。

抗血管生成的组合伴侣：阿帕替尼（apatinib）

血管内皮生长因子受体（VEGFR）途径的阻断被证明可以增强EGFR TKI治疗的疗效[5]。因此，一项多中心、随机化、双盲、安慰剂对照的III期ACTIVE试验评估了EGFR TKI吉非替尼（gefitinib）与口服小分子VEGFR2 TKI阿帕替尼联合作为晚期肺癌的一线治疗[6]。在中国的30个地点，将化疗初治的局部晚期、转移性或复发性非鳞状*EGFR*阳性NSCLC患者随机分为每天500 mg阿帕替尼+250 mg吉非替尼（n = 157）或安慰剂+吉非替尼（n = 156）。

根据独立放射学审查委员会所得的PFS（构成主要终点）明显有利于该联合治疗（13.7与10.2个月；HR：0.71；p = 0.0189；**图2**）。几乎所有亚组都受益于VEGFR2 TKI的添加。研究组在ORR（77.1%与73.7%）或DCR（84.7%与87.8%）方面没有差异，但阿帕替尼+吉非替尼明显改善了≥30%的缓解深度（89.2%与79.5%；p = 0.0209）和≥50%的缓解深度（64.3%与52.6%；p = 0.0238）。同样，实验组的缓解持续时间更长（12.9与9.3个月；HR：0.64；p = 0.005）。阿帕替尼+吉非替尼总体耐受良好，毒性可控。由于治疗期AE（TEAE）而导致的任何药物剂量中断的发生率分别为59.9%和22.7%，必须降低剂量的比例为48.4%和4.5%。但是，由于TEAE而中断治疗的情况在联合治疗组中只有5.1%（对照组为3.2%）。未发现超出每个药物已建立的安全特性之外的任何意外安全性信号。

在145名患者中进行的生物标志物分析（实验组和对照组分别有73和72名）显示，具有*TP53*外显子8突变的患者（HR：0.24）比具有*TP53*非外显子8突变的患者（HR：0.79）更加受益于阿帕替尼+吉非替尼。没有*TP53*突变的患者没有经历任何PFS延长（HR：0.92）。但是，由于样本量小，需要大型研究来证实这一观察结果。对于*EGFR*外显子19缺失和外显子21 L858R突变也观察到类似的PFS获益（HR分别为0.67和0.72）。耐药性生物标志物分析显示，两个研究组中的患者均出现了相似的T790M耐药性模式，T790M阳性率分别为37.8%和37.0%。作者在其总结中指出，阿帕替尼+吉非替尼可能成为晚期*EGFR*突变型NSCLC的新的一线选择。这种双口服方案可为需要长期疗法的患者提供便利的治疗。

奥西替尼+贝伐单抗（bevacizumab）没有益处

T790突变型NSCLC的标准选择——第三代EGFR TKI奥西替尼与抗VEGF抗体贝伐单抗联合使用所产生的效果较差。随机化II期WJOG8715L研究在获得T790M突变的晚期EGFR-TKI耐药型肺

© Springer-Verlag

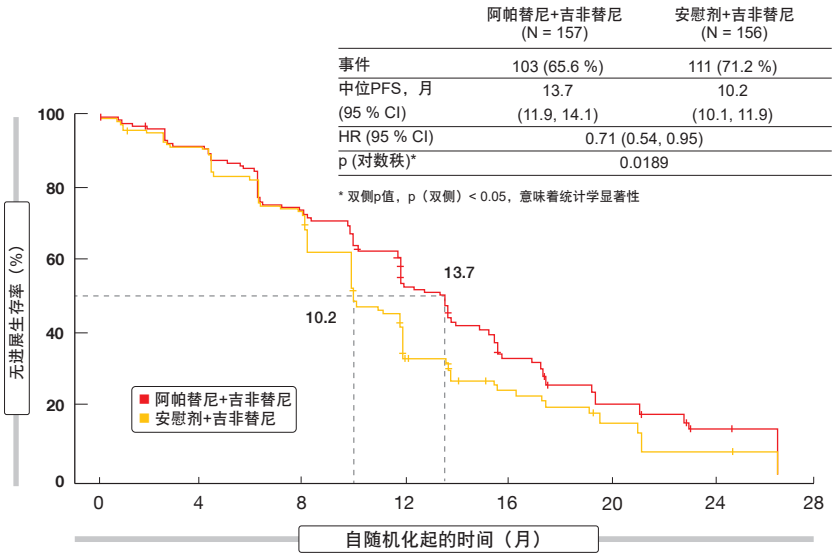

图2: 阿帕替尼+吉非替尼相比于安慰剂+吉非替尼的优效无进展生存率（%）

腺癌患者中比较了奥西替尼80 mg/天+贝伐单抗15 mg/kg Q3W（n = 40）与奥西替尼80 mg/天（n = 41）。

根据在ESMO 2020上介绍的该试验的初步分析，组合未能改善被定义为主要终点的PFS（9.4与13.5个月；HR：1.44；p = 0.20）[7]。亚组分析的结果证实了缺乏疗效。在先前接受抗VEGF疗法的患者中，奥西替尼+贝伐单抗组合的PFS甚至比其他方案（没有抗VEGF预治疗的奥西替尼+贝伐单抗，有和没有抗VEGF史的奥西替尼单一疗法）更短。组合组的ORR高于奥西替尼单一疗法组（71.8%与55.0%），而研究组之间的至治疗失败时间或OS没有明显差异。同时，在实验组中，蛋白尿和高血压等AE的发生频率也更高。

抗体药物偶联物patritumab deruxtecan

HER3在约80% *EGFR*突变型肺癌中表达，并且过表达与较差的临床结果相关[8]。一项I期研究在具有转移性或不可切除*EGFR*突变型NSCLC的患者中测试了研究性的HER3定向抗体药物缀合物patritumab deruxtecan（U3-1402）。剂量递增部分包括12名患者，这些患者在奥西替尼治疗后进展或在厄洛替尼（erlotinib）、吉非替尼或阿法替尼治疗发生进展后为T790M阴性。在剂量扩展队列（n = 45）中，对经历≥ 1 EGFR TKI和≥ 1铂类化疗的患者进行了治疗。两个队列均以推荐的II期推荐剂量5.6 mg/kg Q3W接受patritumab deruxtecan。

Yu人介绍了合并队列的最新发现[9]。这是一个经过大量预治疗的群体，中位4条先前治疗线。在纳入研究之前，86%接受过奥西替尼治疗。90%曾接受铂类化疗，40%曾接受抗PD-(L)-1药物。由于允许有无症状的稳定脑部病变，47%存在CNS转移史。未针对HER3表达来选择患者，不过在开始研究治疗之前收集了肿瘤组织用于回顾性分析。该分析显示大多数患者具有HER3表达迹象。

有56名患者的应答可评估。在中位随访5个月后，确认的ORR为25%，其中不包括3名尚待确认的部分缓解（**表**）。一名患者（2%）完全缓解。疾病控制率为70%。应答在早期出现，大多数患者经历了一定程度的肿瘤缩小。根据对血浆或肿瘤组织的新一代测序，在具有多种耐药机制的患者中出现了具有临床意义的抗肿瘤活性；这包括在具有*EGFR* C797S突变、*MET*扩增、*HER2*扩增、*BRAF*融合和*PIK3CA*突变的患者中确认的部分缓解。中位PFS数据尚未成熟。

Patritumab deruxtecan 5.6 mg/kg继续显示出可控的安全特性。最常见的≥ 3级TEAE是血小板减少症和中性粒细胞减少症，不过没有患者因这些毒性而终止治疗。报道了三例间质性肺疾病（5.3%）。大多数TEAE对减少剂量和中断治疗应答良好。总体而言，这些数据支持在没有可用的靶向疗法选择的患者群体中对patritumab deruxtecan进行进一步临床研究。在EGFR TKI和铂类化疗失败后的患者中考察单药patritumab deruxtecan的II期研究计划于2021年初开始。

低剂量阿法替尼的评估

表
在经大量预先治疗的患者中，根据盲独立中心评审，针对patritumab deruxtecan观察到的临床结果

结果	n = 56
确认的最佳缓解，n (%)	
完全缓解	1 (2)
部分缓解	13 (23)
疾病稳定	25 (45)
疾病进展	9 (16)
无法评估	8 (14)
确认的客观缓解率，%	25
疾病控制率，%	70
至缓解中位时间，月	2.0
中位缓解持续时间，月	6.9

© Springer-Verlag

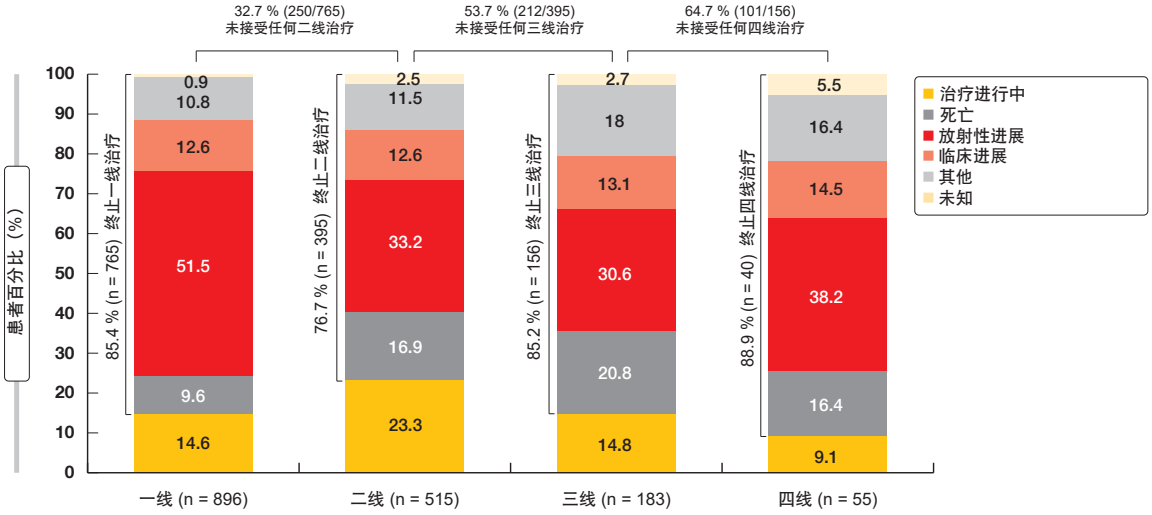

图3: REFLECT研究的流失率和四条治疗线中治疗中止的原因

尽管阿法替尼对于*EGFR*阳性NSCLC患者是一种有效的治疗选择，但其毒性（尤其是指甲和皮肤AE以及腹泻）通常需要调整剂量。基于从治疗开始就降低剂量可能有助于提高疗效和安全性的假设，Noro等人进行了一项多中心、单臂、开放标签的II期临床试验，在患有携带常见*EGFR*突变的晚期NSCLC的治疗初治患者中评估了每日20 mg阿法替尼[10]。在8周时显示完全或部分缓解或疾病稳定且无肿瘤生长的患者继续采用20 mg剂量，而在具有肿瘤生长的患者中，剂量递增到每天30 mg或40 mg。当剂量增加后发生与药物相关的≥ 2 AE时，以10 mg为增量进行降低。在治疗开始后第9天和疾病进展时测量阿法替尼血浆浓度。在日本的21家机构中招募了53名患者。

66.0%（n = 35）实现了部分缓解。这些患者中有30名（56.6%）一直保持20 mg的剂量，有五名患者（9.4%）的时间表减少为每隔一天20 mg。在达到稳定疾病的群组中（n = 14，占26.4%），分别对4名（7.5%）和2名（3.8%）患者进行了剂量递增至30 mg和40 mg。8名患者继续采用20 mg剂量。3名（5.7%）发生了疾病进展，且一名患者无法评估。总体而言，阿法替尼20 mg的疾病控制率为92.5%。中位PFS和至治疗失败时间分别为12.6个月和9.7个月。在分析时尚未达到中位OS。

≥ 3级AE发生在12名患者中（22.6%），其中4名出现腹泻（7.5%）。该水平低于在采用阿法替尼40 mg的III期条件下观察到的≥ 3级AE和腹泻的发生率（分别为49%和14.4%）[11]。治疗开始后第9天的阿法替尼血浆浓度与ORR或至治疗失败时间、表现状态、吸烟、临床分期或包括腹泻在内的AE无关。注意到唯一明显的相关性是对于*EGFR*突变状态，在外显子19缺失组中，与L858R突变队列相比，血浆浓度更高（p = 0.03）。即使在平均浓度为11.4 ng/ml的低血浆浓度下也可以实现临床活性。作者指出，基于这些发现，可以考虑将阿法替尼20 mg作为*EGFR*突变型NSCLC患者的标准疗法。

EGFR TKI疗法在欧洲的使用

回顾性的多国研究REFLECT在奥地利、保加利亚、希腊、以色列、波兰、罗马尼亚、斯洛文尼亚和瑞士使用第一代和第二代药物作为一线EGFR TKI疗法的背景下评估了治疗和测试模式以及结果和流失率[12]。总体而言，分析纳入了在2015年1月1日至2018年6月30日之间开始使用阿法替尼、吉非替尼或厄洛替尼治疗的896名局部晚期或转移性*EGFR*突变型NSCLC患者。REFLECT是研究在欧洲患者中进行的第一代或第二代EGFR TKI一线治疗的最大流失率研究之一。

分别在45.4%、27.3%和27.2%的患者中给予阿法替尼、厄洛替尼和吉非替尼。在收集数据时，有85.4%的患者已中止治疗。一线的中位停药时间为12.6个月。放射学进展是所有治疗线中治疗中止的主要原因，其中未接受任何下一线治疗的患者的比例越来越高（**图3**）。对于一线EGFR TKI进展的患者（n = 723）中，仅检测到513（71.0%）名存在T790M耐药性突变。在这些患者的58.3%中发现突变。在任何后续线（主要是二线）中，向已确认T790M突变的患者中的94.6%处方开具奥西替尼。此外，在任何后续线中，有41名（18.5%）T790M测试结果阴性的患者使用奥西替尼，并且有15名（6.2%）未进行T790M测试的患者使用奥西替尼。

从一线EGFR TKI疗法开始的中位PFS和OS分别为13.0和26.2个月。正如作者在其总结中所指出，这项研究表明，用第一代和第二代EGFR TKI治疗的*EGFR*突变型NSCLC患者的生存率欠佳。为了改善结果，迫切需要更好地了解EGFR TKI的有效使用。然而，在

© Springer-Verlag

第三代EGFR TKI奥西替尼获得批准一线使用后，治疗格局有望发生改变，但需等待进一步的现实证据。 ■

参考文献

1 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)
2 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. Lancet Oncol 2020; 20(21): 1681-1690
3 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)
4 Cho BC et al., Amivantamab (JNJ-61186372), an EGFR-MET bispecific antibody, in combination with lazertinib, a third-generation EGFR tyrosine kinase inhibitor, in advanced EGFR-mutant NSCLC. ESMO 2020, 1258O
5 Larsen AK et al., Targeting EGFR and VEGF(R) pathway cross-talk in tumor survival and angiogenesis. Pharmacol Ther 2011; 131(1): 80-90
6 Zhang L et al., ACTIVE: apatinib plus gefitinib versus placebo plus gefitinib as first-line treatment for advanced epidermal growth factor receptor-mutant non-small-cell lung cancer: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial (CTONG1706). ESMO 2020, LBA50
7 Toi Y et al., A randomized phase II study of osimertinib with or without bevacizumab in advanced lung adenocarcinoma patients with EGFR T790M mutation. ESMO 2020, 1259O
8 Tan CS et al., Third generation EGFR TKIs: current data and future directions. Mol Cancer 2018; 17(1): 29
9 Yu HA et al., Efficacy and safety of patritumab deruxtecan (U3-1402), a novel HER2 directed antibody drug conjugate, in patients with EGFR-mutated NSCLC. ESMO 2020, LBA62
10 Noro R et al., A prospective, phase II trial of low-dose afatinib monotherapy for patients with EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer (TORG1632). ESMO 2020, 1365P
11 Kato T et al., Afatinib versus cisplatin plus pemetrexed in Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer harboring activating EGFR mutations: Subgroup analysis of LUX-Lung 3. Cancer Sci 2015; 106(9): 1202-1211
12 Addeo A et al., Real-world treatment patterns, clinical outcomes and EGFR/T790M testing practices in patients with EGFR-mutated advanced NSCLC and 1L EGFR TKI therapy – a retrospective multinational study (REFLECT). ESMO 2020, 1299P

采访： Paul Baas, MD, PhD, 荷兰阿姆斯特丹荷兰癌症研究所胸部肿瘤科

恶性间皮瘤：执行基于免疫疗法的标准

接受当前标准治疗的欧洲恶性间皮瘤患者的预期结果如何？

在使用铂和培美曲塞进行标准化疗4到6个疗程后，我们可以预期中位总生存期在15或16个月左右。该数据在近15年基本没有变化。由于患者选择的原因，结果略好于我们在2004年开始该化疗方案时的情况，但还是非常需要改善生存期。

间皮瘤的一线检查点抑制剂治疗如今进展如何？

对采用检查点抑制剂和化疗的组合型治疗的探索才刚刚开始，因为我们还处于建立证据的过程中。在一线条件下，CheckMate 743是在无法切除间皮瘤患者中考察检查点抑制的首个阳性III期研究。在2020年8月WCLC主席会议上介绍的数据显示，在整个参与者群体中，纳武单抗+易普利姆玛相比于标准化疗有总生存期获益[1]。纳武单抗+易普利姆玛的中位OS为18.1个月，而顺铂或卡铂+培美曲塞的中位OS为14.1个月，对应于死亡风险降低26%。在2年时，分别有41%和27%的患者存活。这是基于免疫疗法的方案优于化疗的有效性的第一个实际证明。研究度伐鲁单抗和化疗的II期试验显示出令人鼓舞的结果，强化了免疫治疗作为恶性间皮瘤一线方法的价值[2, 3]。

关于后线免疫疗法可以分享哪些内容？

如果一线治疗是化疗，则有可能将免疫检查点抑制剂用作单一疗法或用作联合治疗的一部分。单药纳武单抗已显示出对间皮瘤患者的临床益处，并已基于MERIT试验于2018年在日本批准用于二线治疗[4]。这是免疫肿瘤药物首次获批用于二线或后线治疗。

在采用检查点抑制剂（尤其是纳武单抗+易普利姆玛）进行一线治疗后，下一步将取决于患者的状况、先前缓解的持续时间和研究的可用性。我认为，目前在使用免疫检查点抑制剂的一线联合治疗后，患者应优选在研究中得到治疗。

 © Springer-Verlag

目前正在评估那些方案？

正在进行的一些III期试验正在评估免疫疗法+化疗作为一线治疗。在接下来的4年中，我们可以期待至少3项研究的结果。研究了派姆单抗与顺铂和培美曲塞（NCT02784171），度伐单抗与顺铂和培美曲塞（NCT04334759），同时测试了在卡铂、贝伐单抗和培美曲塞之外添加阿特珠单抗（NCT03762018）。疾病的潜在生物学仍有待进一步阐明，未来的转化研究可能有助于解决这一知识鸿沟。

关于间皮瘤的其他免疫治疗方法有什么新变化？

在过去的5至6年中，对间皮瘤进行了大量研究。首先集中于免疫治疗，但这当然不限于检查点抑制，还包括CAR-T细胞和含有与有效载荷相连的间皮素抗体的抗体-药物偶联物，有效载荷可以是钍或杀伤性T细胞。另外，正在开发疫苗。一个示例是在欧洲进行的随机化II/III期DENIM研究[5]。从在一线化疗期间未进展的患者中收获未成熟的树突状细胞。将这些细胞暴露于恶性间皮细胞系的表位，并重新注入体内，以期产生免疫应答。DENIM试验正在将树突状细胞疗法与最佳支持治疗进行比较。

多年来，我们一直在努力改善在难以控制这种疾病的患者群体中的治疗效果。我认为，将来会在CheckMate 743研究中产生的优点之一可能是总生存期曲线出现了一条尾巴。这将表明某些患者可以成功治疗多年，就像我们在黑色素瘤以及某些NSCLC情况下所看到的那样。我们必须识别这些患者，这才是真正的诀窍。由此，我们可能无法真正治愈间皮瘤，但是我们可以将其转变为一种具有明显改善结果的慢性疾病。 ■

© author's own

Paul Baas, MD, PhD, Department of Thoracic Oncology, Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, Netherlands

参考文献

1 Baas P et al., First-line nivolumab + ipilimumab vs chemotherapy in unresectable malignant pleural mesothelioma: CheckMate 743. WCLC Presidential Session 2020, abstract 3

2 Nowak A et al., DREAM – a phase 2 trial of durvalumab with first line chemotherapy in mesothelioma: final results. WCLC 2018, OA.08.02

3 Forde PM et al., PrE0505: Phase II multicenter study of anti-PD-L1, durvalumab, in combination with cisplatin and pemetrexed for the first-line treatment of unresectable malignant pleural mesothelioma (MPM) – A PrECOG LLC study. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9003)

4 Okada M et al., Clinical efficacy and safety of nivolumab: Results of a multicenter, open-label, single-arm, Japanese phase II study in malignant pleural mesothelioma (MERIT). Clin Cancer Res 2019; 25(18): 5485-5492

5 Belderbos RA et al., A multicenter, randomized, phase II/III study of dendritic cells loaded with allogeneic tumor cell lysate (MesoPher) in subjects with mesothelioma as maintenance therapy after chemotherapy: DENdritic cell Immunotherapy for Mesothelioma (DENIM) trial. Transl Lung Cancer Res 2019; 8(3): 280-285

© Springer-Verlag

Expert interviews at ESMO 2020 Lung Cancer

Paul Baas, MD, PhD,
Department of Thoracic Oncology,
Netherlands Cancer Institute
Amsterdam, Netherlands

Paul Baas discusses the prognosis and treatment of patients with malignant mesothelioma, relating to combined modality treatment with immune checkpoint inhibitors plus chemotherapy and talks about other immunotherapeutic approaches beyond checkpoint inhibition.

Maarten Lambrecht, MD, PhD,
Universitair Ziekenhuis Leuven
Leuven, Belgium

Maarten Lambrecht highlights aspects of radiobiology regarding interactions between radiotherapy and the immune system, non-invasive imaging biomarkers and trial results presented at ESMO 2020 that bear importance from a radiation oncologist's point of view.

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

Here you will find the latest memo inOncology issues reporting on ASCO, ESMO and WCLC 2019 and previous years in English, Japanese and Mandarin!

Read memo inOncology **congress reports** of ASCO, ESMO and WCLC 2020 and watch video interviews with Key Opinion Leaders!

Learn about the new memo inOncology – **medical educational series**, which provides information from preceptorships to clinical trials trainings.

Sign up for the memo inOncology **Newsletter** on memoinoncology.com to keep yourself updated on all exciting news and developments in lung cancer.

Tony S. K. Mok, MD,
Chinese University of Hong Kong
Hong Kong, China

Tony Mok summarizes insights into the immunotherapeutic management of patients with advanced lung cancer who receive PD-1 inhibitors and relates to aspects of biomarker-based treatment selection, patient prognosis, and new agents that might change the treatment landscape.

Byoung Chul Cho, MD, PhD,
Yonsei University College of Medicine
Seoul, Southkorea

Byoung Chul Cho explains about the rationale and outcomes for combined targeted treatment of lung cancer patients with an emphasis on EGFR-mutant disease and describes findings obtained for a first-in-class agent targeting the KRASG212C mutation.

© Springer-Verlag

memo inOncology
A Congress Resource for Oncology & Haematology Specialists

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

WCLC CONGRESSES

Summary WCLC virtual Presidential Symposium

WCLC 2020 – virtual

English

Improved median PFS for patients with late-stage non-squamous NSCLC treated with first-line sintilimab plus conventional chemotherapy regimen

Improved median PFS for patients with late-stage non-squamous NSCLC treated with first-line sintilimab plus conventional chemotherapy regime Orient-11 evaluated the efficacy and safety of the addition of sintilimab, an anti-PD-1 antibody, to conventional chemotherapy combination of platinum and pemetrexed as first-line therapy in patients with non-squamous non-small cell lung cancer (nsq NSCLC).

Ensartinib outperforms crizotinib as a treatment for patients with ALK-positive NSCLC who were naïve to ALK-targeted therapy

Ensartinib outperforms crizotinib as a treatment for patients with ALK-positive NSCLC who were naïve to ALK-targeted therapy eXalt3 was a randomized, open-label, comparator-controlled phase III trial designed to evaluate the efficacy and safety of treatment with either of two anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors alone, ensartinib or crizotinib, in the treatment of advanced or metastatic ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) patients.

Read More ›

Combinational immunotherapy of nivolumab and ipilimumab prolongs survival in comparison to standard chemotherapy in malignant pleural mesothelioma

Combinational immunotherapy of nivolumab and ipilimumab prolongs survival in comparison to standard chemotherapy in malignant pleural mesothelioma CheckMate743, a randomized, open-label, phase III study evaluate the efficacy and safety of the combination treatment of two immunotherapy drugs, nivolumab (NIVO), an anti-PD-1 antibody, and ipilimumab (IPI), an anti-CTL4-A antibody, as compared to standard chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma (MPM).

Read More ›

Forthcoming Special Issue

This special issue will be offering a synopsis from the WCLC 2020 that will be held in January 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 2020 – virtual
Annual Meeting

JANUARY 28–31, 2021