我们是否该在 EGFR+ NSCLC 中预先使用第三代 TKI？

文字稿来自于 2019 年 ESMO 年会的 touchCONGRESS 网络研讨会

SURESH RAMALINGHAM 教授

温希普癌症研究所

埃默里大学医学院

美国，乔治亚州，亚特兰大

由阿斯利康提出的独立医学教育请求资助该活动由 touchIME 提供。

2019 年 10 月

touchIME ONCOLOGY®

简介

通过 2019 年 9 月 27 日至 10 月 1 日在西班牙巴塞罗那举行的 2019 年 ESMO 年会上的专家总结了解关于 EGFR+ NSCLC 患者管理与治疗方面的最新进展。

埃默里大学温希普癌症研究所的 Suresh Ramalingham 教授回顾了 2019 年 ESMO 年会上提出的最重要的新兴数据并讨论了它们对 EGFR+ NSCLC 患者在实际生活中未得到满足的临床需求的潜在影响。

此次活动中的信息适用于参与 NSCLC 患者治疗的肿瘤科医生和其他医护人员。

学习目标

观看完此 touchCONGRESS 网络研讨会后，您应当能够：

- 回顾用于治疗 EGFR+ NSCLC 的第三代 EGFR TKI 的重要数据
- 从疗效和安全性方面辨别可用的 EGFR TKI 之间的差异
- 描述第三代 EGFR TKI 的实际询证以及与之相关的问题

讨论的主题：

- EGFR TKI 的哪些关键临床数据将为临床实践提供参考？
- 我们能否确定 EGFR+ NSCLC 患者的最佳治疗顺序？
- 我们如何为个人量身定制医疗护理方案？

2019 年欧洲肿瘤内科学会 (ESMO) 年会 — EGFR TKI 的哪些关键临床数据将为日常实践提供参考？

与第一代和第二代 TKI 相比，重点关注第三代药品的不同疗效和安全性

大家好！我是来自美国亚特兰大埃默里大学温希普癌症研究所的 Suresh Ramalingham 博士。今天在这里我将与大家共同探讨 2019 年 ESMO 年会上发表的一些重要摘要。我将主要讨论患有 EGFR 突变非小细胞肺癌患者的治疗问题。

EGFR 突变肺癌

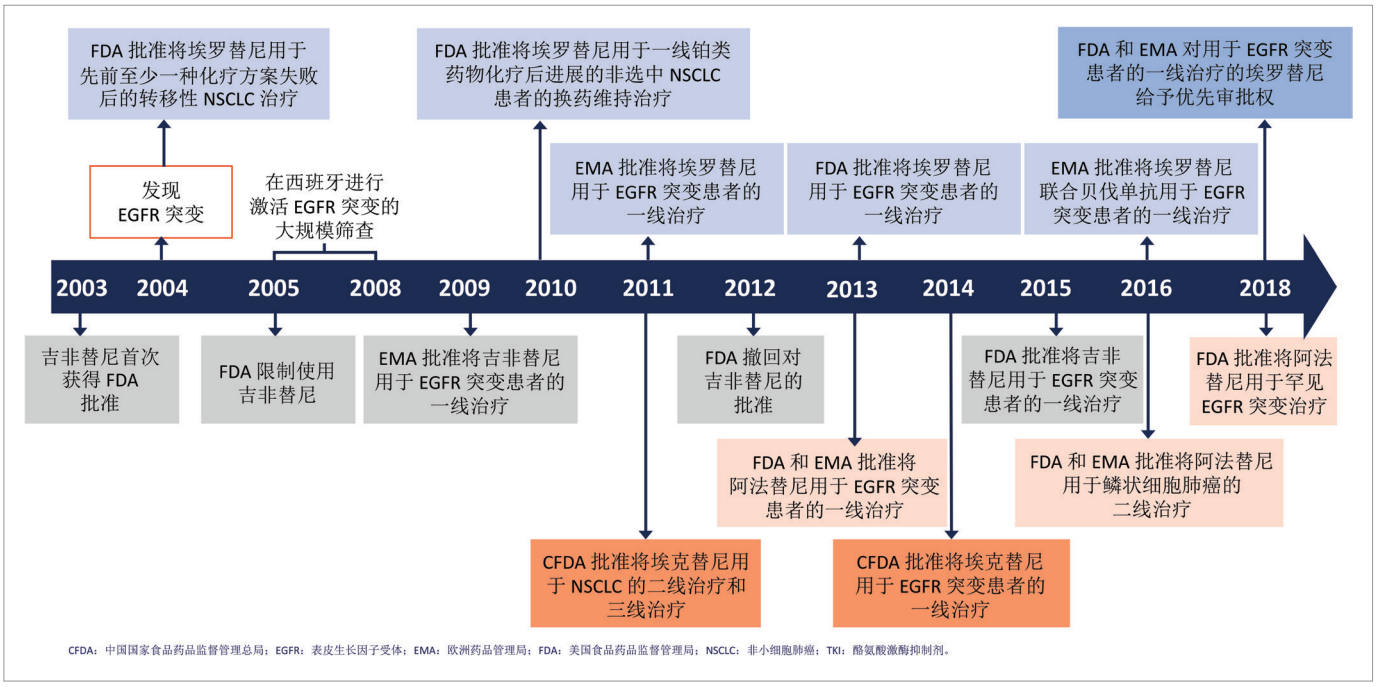
正如大家所知，在大约 15-40% 的晚期肺腺癌患者中观察到了 EGFR 突变，其中亚洲人群中该病的患病率较高，而西方人群中的患病率较低。对于我们在过去几年中了解到的患有 EGFR 突变的患者，EGFR 酪氨酸激酶抑制是转移性疾病的最佳一线治疗方法。我们有大量药品可用于这类患者人群的治疗，而且我们现在将它们称为第一代、第二代和第三代药品。第一代药品是埃罗替尼和吉非替尼，已使用了 15-17 年。第二代药品是阿法替尼和达克替尼，这两种药品也使用了好些年，其中达克替尼是最近才进入这一领域的。第三代药品中，目前只有一种经审批的药品用于常规临床实践，那就是奥希替尼。因此，让我们来谈谈如何使用这些药品以及如何改善患者的治疗效果，特别是此次会议中提出的新研究。

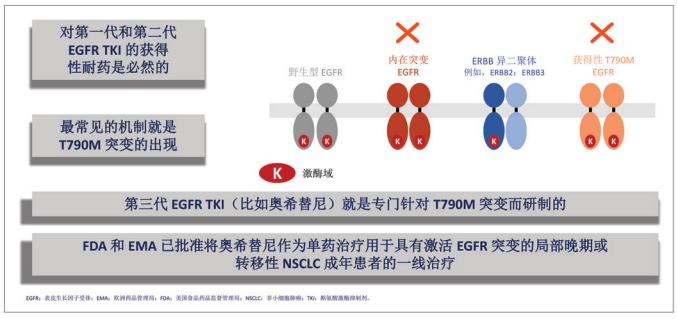
第一代和第二代 EGFR TKI

当我们考虑 EGFR 突变肺癌的情况时，我们已经走了很长一段路。对突变的首次描述见于 2004 年，当时我们通过非选中的方式使用 EGFR 抑制剂。发现了突变后，医疗领域迅速转向用 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂来治疗患有第 19 外显子和第 21 外显子突变的患者。通过这种方法，我们发现第一代和第二代药品的反应率很高 (50%-60%)，而且使用后的中位无进展生存期为 8 到 12 个月。现在的实际情况是这些药品是否在世界各地都可以买到，在世界的某个特定地方可能买到哪种药品可能会因国家或地区的不同而有所差异，但是患者应该可以使用这些药品。

第三代 EGFR TKI

第三代 EGFR 抑制剂主要是为了克服 T790M 介导的耐药性而开发的。我们知道在通过 T790M 机制

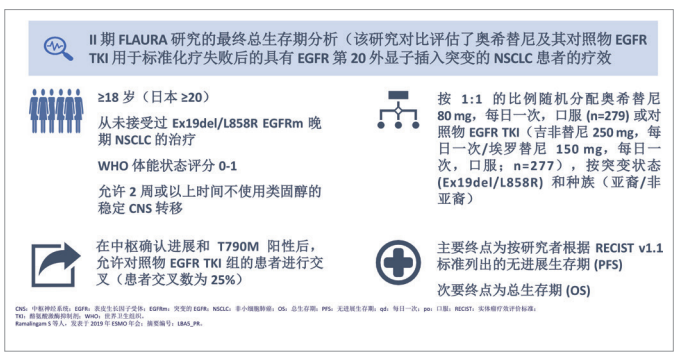


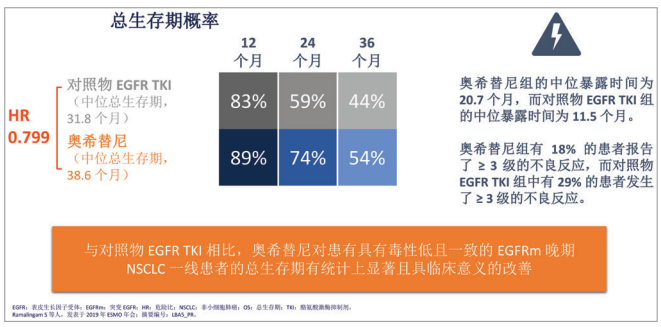


获得耐药性的患者中，奥希替尼的有效率很高，是有效的治疗方法。现在我们有数据表明，将奥希替尼用于一线治疗可延迟耐药性的出现并能提高总生存期。这是 FLAURA 研究的成果。

用作 EGFRM 晚期 NSCLC 一线治疗的奥希替尼对比对照物 EGFR-TKI（FLAURA 研究）：最终总生存期分析

S. Ramalingam





我们在此次年会上介绍了 FLAURA 研究的总生存期结果。FLAURA 研究旨在对比奥希替尼与埃罗替尼或吉非替尼在一线治疗中的疗效。我们为什么选择这么做呢？这是因为与第一代和第二代药物相比，奥希替尼有多个优势。首先，它对 EGFR 突变的受体有很高的选择性；其次，奥希替尼可以通过完全阻断 T790M 途径和阻断第 19 外显子和第 21 外显子突变来延迟耐药性的发生；最后，奥希替尼可进入大脑，因此具有抗脑转移的活性。

我们知道，与没有 EGFR 突变的患者相比，患有突变 EGFR 肺癌患者发生脑转移的频率更高。因此，拥有一种能进入大脑对抗脑转移的药物就非常有价值。

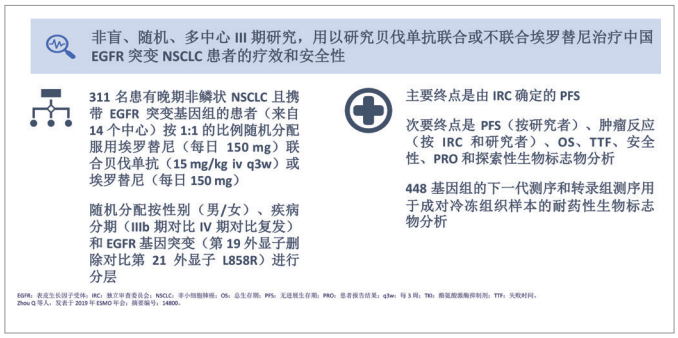
基于上述原因，我们实施了 FLAURA III 期试验，共招募了 556 名患者。我们还做了一些重要的事情，那就是，如果发生 T790M 突变，则允许服用埃罗替尼和吉非替尼的对照组患者在取得进展后交叉服用奥希替尼作为二线治疗。主要终点为无进展生存期，结果已在 NEJM（《新英格兰医学期刊》）发表。我们的研究结果表明，从统计学角度讲，中位无进展生存期有了明显改善，从对照组的 10.2 个月延长至奥希替尼组的 18.9 个月，危险比为 0.46。

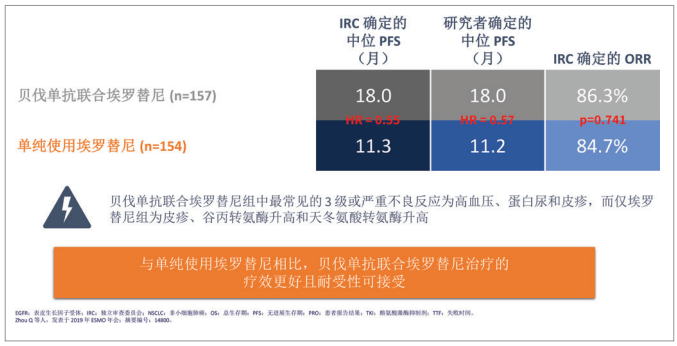
我们在此次会议上介绍的是生存结果。现在我们已有完全成熟的总生存期数据，约 60%，中位随访期接近 40 个月。我们发现，使用奥希替尼治疗的患者的总体中位总生存期在统计学和临床上均较优，使用奥希替尼后的中位生存期为 38.6 个月，而对照组为 31.8 个月，P 值显著。也就是说，使用奥希替尼治疗后患者的中位生存期延长了约 6.8 个月。我们还发现，对照组的交叉率很高。需要牢记的一点是，两个研究组中都有近 30% 的患者无法接受任何二线治疗，因为他们的疾病进展太快或他们在有机会接受二线治疗前就已经死亡。因此这 30% 的患者仅可能进行一线治疗。在能够接受二线治疗的患者中，对照组中近 47% 的患者能够在交叉时接受奥希替尼治疗，这反映出了我们在现实世界中看到的情况。值得注意的是，尽管交叉率高，但奥希替尼一线治疗组的患者总生存期更长。现在，我们可以基于这些结果得出以下结论：在一线治疗中使用奥希替尼可以改善无进展生存期，改善总生存期，而且毒性低。基于此，我们认为奥希替尼会成为 EGFR 突变肺癌一线治疗的治疗标准。

CTONG 1509：贝伐单抗联合或不联合埃罗替尼治疗患有晚期 EGFR 突变 NSCLC 但未经治疗的中国患者的 III 期研究

Q. Zhou

我们还从与肺癌 EGFR 抑制作用相关的其它研究中获取了一些新信息。中国的 CTONG 研究对埃罗替尼联合贝伐单抗进行一线治疗和单纯使用埃罗替尼进行一线治疗做了对比研究。我们以前曾经看到过来自亚洲的类似研究。



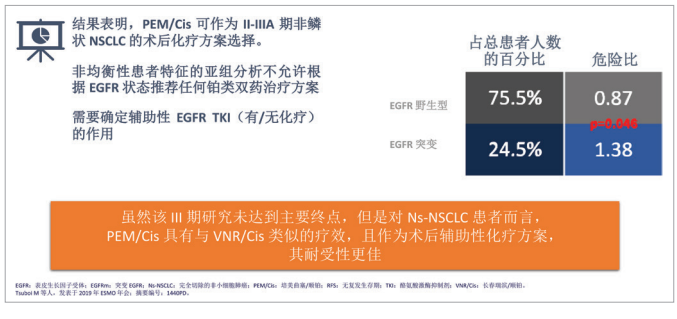


在该试验中，联合使用埃罗替尼和贝伐单抗后的中位 PFS 约为 18 个月，而单纯使用埃罗替尼组的 PFS 约为 11 个月。

再次表明贝伐单抗联合埃罗替尼用药对 PFS 有益处。我们还没有生存数据，所以我们将热切地等待获取这些数据结果。

JIPANG 研究：用于完全切除的 p-阶段 II-IIIA 非鳞状非小细胞肺癌（Ns-NSCLC）的培美曲塞/顺铂（PEM/Cis）和长春瑞滨/顺铂（VNR/Cis）随机 III 期对比研究：基于 EGFR 突变状态的结果

M. Tsuboi

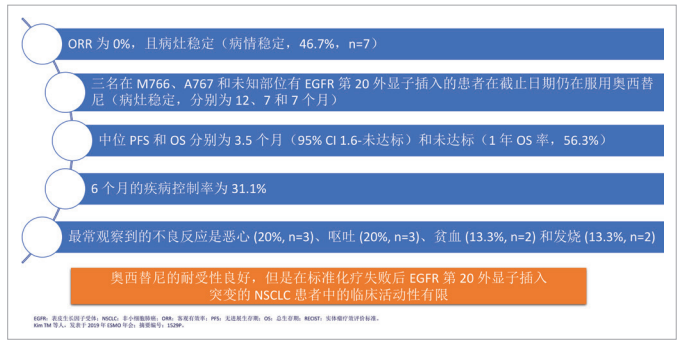


我们在大会上了解到的另一个研究是关于对 EGFR 突变患者使用辅助化疗。JIPANG 试验是在 2019 年 ASCO 大会上提出的，该试验专门提出了哪种化疗方案最适用于手术切除的早期非小细胞肺癌的辅助治疗这一问题。该试验对比了铂类与培美曲塞联合用药和铂类与长春瑞滨联合用药。此次大会上，研究者们报告了基于 EGFR 突变状态的数据。

他们的研究表明，对于患有 EGFR 突变阳性疾病且接受过手术的患者而言，铂类联合长春瑞滨的辅助性化疗方案似乎有更好的效果。但是对于没有 EGFR 突变的患者，铂类联合培美曲塞治疗后似乎疗效更好。此时，这些结果应被视为对我们知识库的有效补充，但是在我看到其它验证性分析前，我不认为这会改变我的做法，因为这不是该试验的主要问题。

关于奥希替尼用于 EGFR 第 20 外显子插入突变的 NSCLC 患者后疗效的 II 期研究：韩国癌症研究组的多中心试验 (LU17-19)

T.M. Kim



最后，此次大会上还有一篇关于奥西替尼在第 20 外显子插入突变治疗中作用的摘要。正如大家所知，第 20 外显子插入突变是一种非常罕见的 EGFR 突变，可能占所有 EGFR 突变的 3-5%。该组患者对第一代和第二代 TKI 的治疗反应不是很好。在此次大会上，我们发现了奥西替尼数据，该组患者被每日给予 80mg 奥西替尼。

这是一个 II 期单组试验。据来自韩国的研究者报告称，尽管少数患者病情稳定，但是没有客观反应。就

这一点而言，我想说这仍是研究的主题，我不会在常规临床实践中使用奥西替尼治疗第 20 外显子插入突变患者。

对临床实践的意义

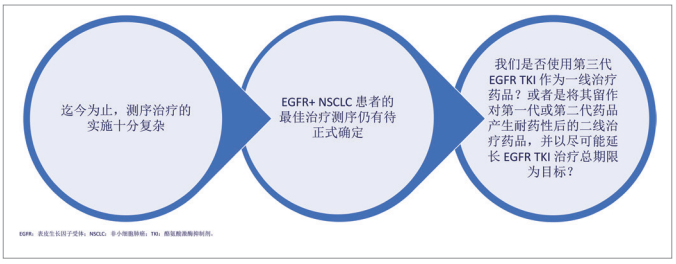
纵观此次大会上提供的关于 EGFR 抑制作用的数据，我想说的是，基于 FLAURA 研究结果，每天 80mg 的奥西替尼可改善 PFS 和总生存期且毒性安全度更高，因此对于 EGFR 突变患者的一线治疗而言是最佳治疗方案。

2019 年欧洲肿瘤内科学会 (ESMO) 年会 — 我们能否确定 EGFR+ NSCLC 患者的最佳治疗顺序？

关注具有或不具有早期药品的第三代 EGFR TKI

现在我们来讨论一个重要的临床问题，那就是，可用的 EGFR 抑制剂的最佳测序方法是什么。在 FLAURA 研究之后。我们知道，奥西替尼很可能会在世界其它地区成为一线治疗药物，在美国，奥西替尼已经成为首选的一线治疗药品。

EGFR TKI 测序

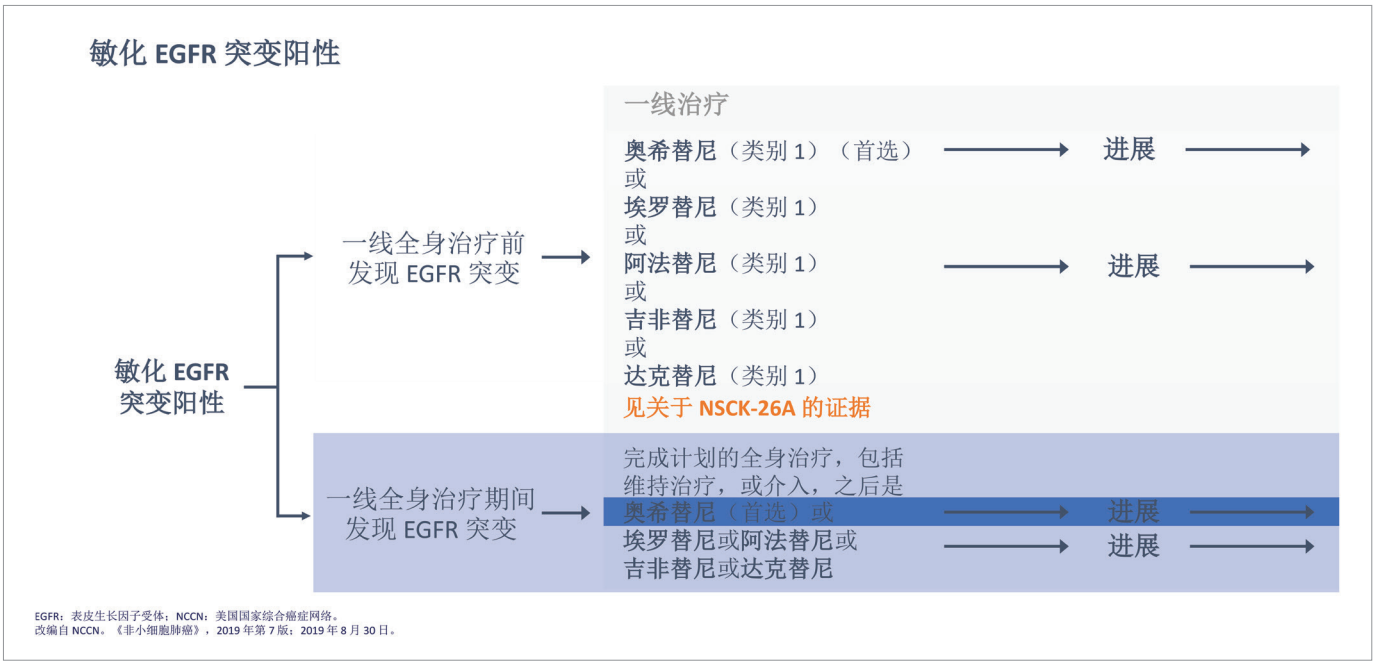


现在有人表明了看法，为什么不先使用第一代和第二代药物，然后等患者病情发展，如果患者有 T790，就继续使用奥希替尼，这不就两全其美了么。而且他们还提出针对患有 EGFR 突变的患者先测序第一代/第二代药品，再测序第三代药品的看法。因此，我们来检查一些可用于帮助我们确定最佳方法的数据。

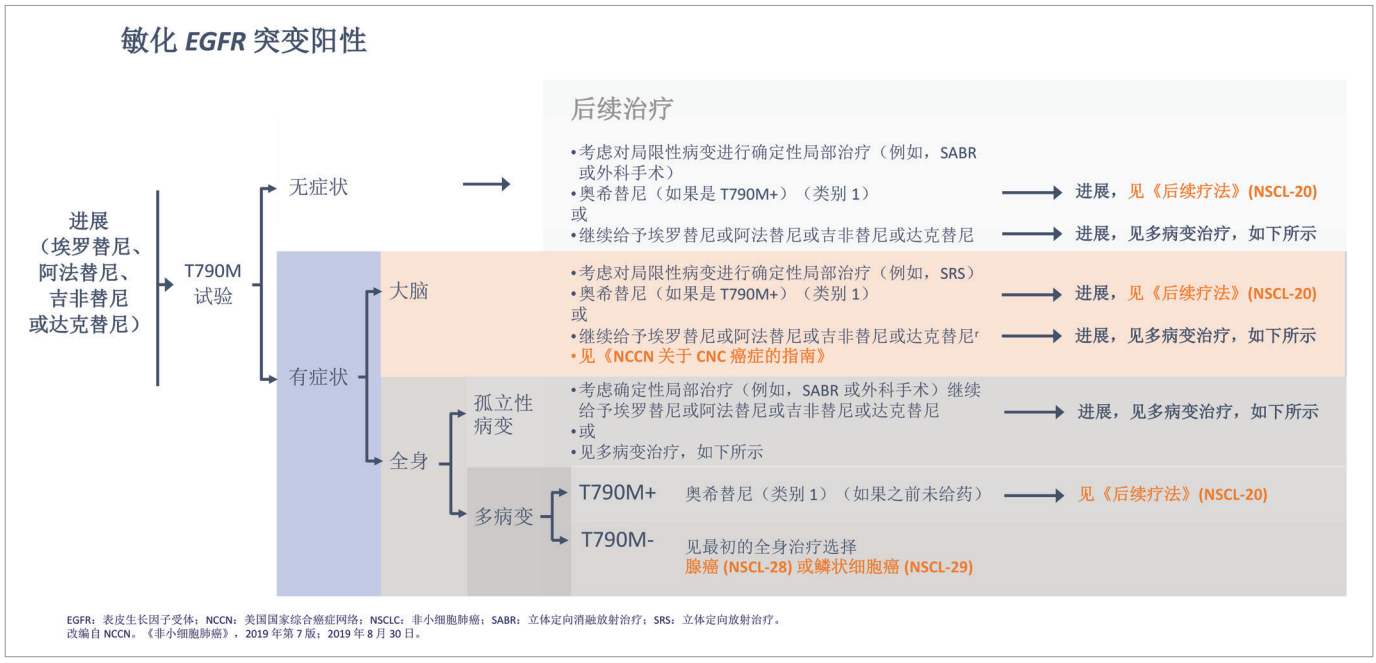
NCCN 指南 — 2019 年 8 月

我要说的第一点是，NCCN 指南已经建议使用奥希替尼作为 EGFR 第 19 或 21 外显子突变的转移性非小细胞肺癌患者的首选一线治疗方法。

如果患者接受过第一代或第二代药物的一线治疗并发展为疾病进展，则 NCCN 指南建议对血浆或肿瘤或有时两者同时进行 T790 试验，如果有 T790M 突变，则建议使用奥希替尼。

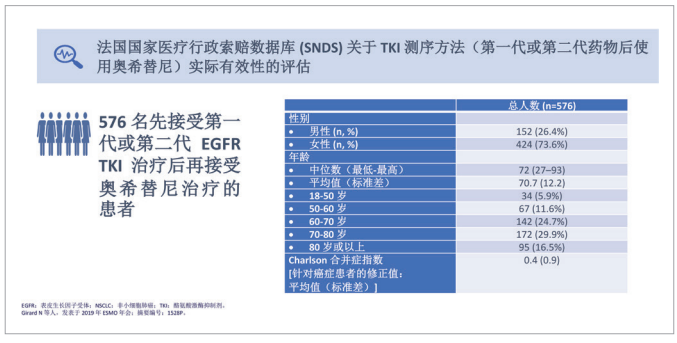


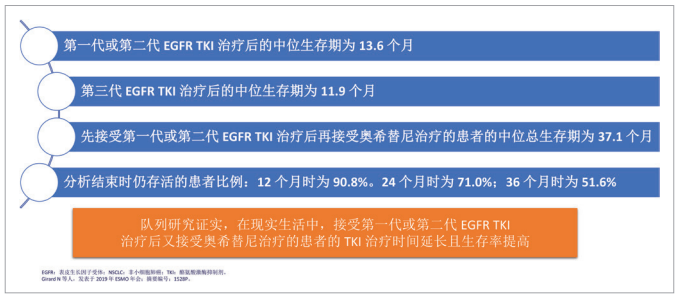
EGFR：表皮生长因子受体；NCCN：美国国家综合癌症网络。
改编自 NCCN。《非小细胞肺癌》，2019 年第 7 版；2019 年 8 月 30 日。



对 EGFR 突变阳性非小细胞肺癌（NSCLC）患者进行 TKI 测序的有效性：法国国家医疗行政索赔数据库分析

N. Girard





现在让我们回到 FLAURA 研究。我告诉过大家，与埃罗替尼或吉非替尼相比，在一线治疗中使用奥希替尼后的中位总生存期有所改善，提高了 6.8 个月。FLAURA 研究中，两组试验中均有近 30% 的患者无法接受后续治疗。因此，对于对照组的患者，如果您是那 30% 之一，那么将没有机会接受二线治疗，而对照组中接受二线治疗患者的交叉率与现实情况相当，有 47% 的患者接受了奥西替尼治疗。

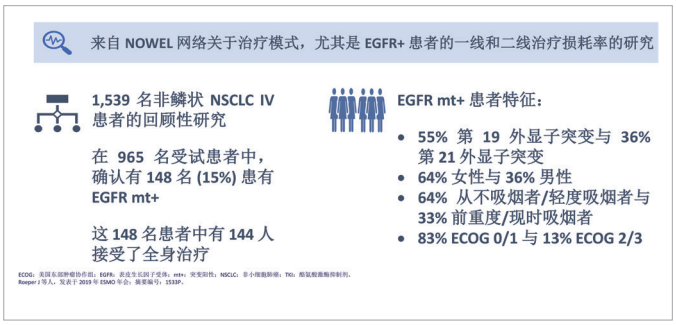
因此，在 FLAURA 试验中，对照组的患者实际上是接受了测序，也就是说，首先他们接受了埃罗替尼或吉非替尼治疗，当有病情进展时（如果总试验人数中 31% 的受试者患有 T790M），接受某种疗法的患者中 47% 的人接受了交叉奥西替尼治疗。尽管有交叉，他们的生存期仍无法赶上一线治疗奥西替尼组。我们还发现了一些实际询证，可以帮助我们更加清楚地了解这个问题。Girard 博士及其同事报告了法国的国家数据，这些信息来自于现实世界，他们研究的是接受第一代或第二代 EGFR 抑制剂一线治疗后又接受奥西替尼治疗的患者。在这个数据集中他们共有约 575 名患者。

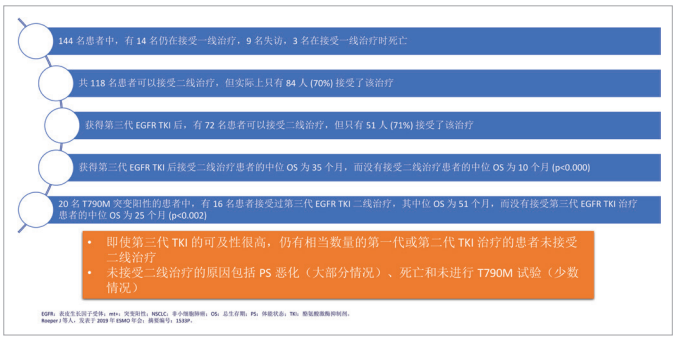
当他们观察这些患者的治疗结果时发现，一线 EGFR TKI 治疗后的中位 PFS 为约 13 个月，而二线奥希替尼治疗后的中位 PFS 为约 11 个月。该组患者的中位生存期为 37 个月，但我们必须记住的一点是，该数据集仅针对能够接受一线和二线治疗的患者，因此表明测序得出的中位总生存期为 37 个月。

现在这在很多方面都具有价值，一方面是，即使在最好情况下患者接受一线和二线治疗，中位生存期也仅为 37 个月。现在我们知道近 2/3 的患者不会接受二线治疗，要么是因为病情进展太快，要么是因为他们没有 T790M 突变。因此，这是一个非常重要的信息，也是为什么使用奥西替尼一线治疗可能是更有利策略的原因。

EGFR mt+ NSCLC IV 患者的治疗模式：NOWEL 网络的真实数据

J. Roeper





我们还看到了另一个关于测序法的试验。该试验研究的也是真实数据，来自于 1,200 名患者的筛选数据，研究中有 145 名患者患有 EGFR 突变，而且这些患者接受过 EGFR TKI 治疗。

现在来看看接受过较早一代 TKI 一线治疗后又接受过第三代 TKI 治疗的患者，他们的中位总生存期为 48 个月。但是在数据集中，仅约 1/4 或 1/5 的患者同时接受过一线和二线 EGFR 抑制治疗。仅接受过一种 EGFR TKI 治疗患者的中位总生存期仅约 25 个月。因此，这再次告诉我们，如果特定患者属于能够接受二线奥希替尼治疗的患者类别，他们的治疗效果更佳，但是对大部分患者而言，仅一种治疗方法可行。未接受过二线治疗的患者之所以没有接受过二线治疗，是因为他们病情进展迅速，死亡，或他们未通过最佳试验来查看其肿瘤是否发展为 T790M。

对临床实践的意义

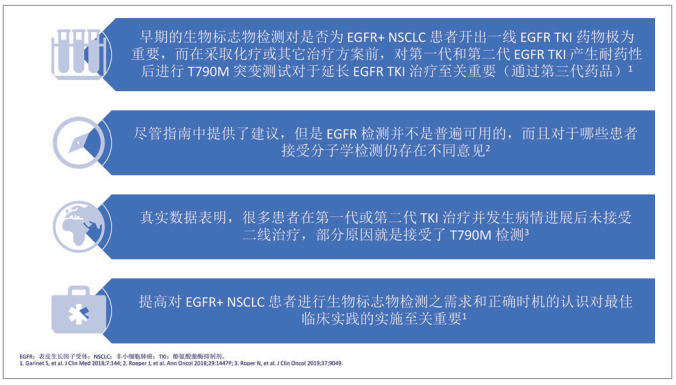
综合考虑所有这些因素，我仍然要说的是，1/3 的患者将无法在接受一线 EGFR 抑制剂治疗后接受任何二线治疗。至少因为这个原因，我们首先提供最佳药物就显得尤为重要。如果我们不首先提供最佳药物，而是延迟其使用 ，那么特定患者无法接受奥希替尼二线治疗的几率会达到几近 2/3，这是因为不是每个患者都会发展为 T790M，也不是每个患 者都有机会接受二线治疗。出于这些原因，基于关于 EGFR 突变非小细胞肺癌一线治疗的 FLAURA 研究结果，目前的治疗范例已发展为使用最有效的药物，即：奥希替尼。

2019 年欧洲肿瘤内科学会 (ESMO) 年会 — 我们如何为个人量身定制医疗护理方案？

关注 EGFR+ NSCLC 的生物标志物

现在我们来回顾一下我们在此次 ESMO 年会上了解到的关于 EGFR 突变患者的一些生物标志物相关信息。

EGFR+ NSCLC 的生物标志物

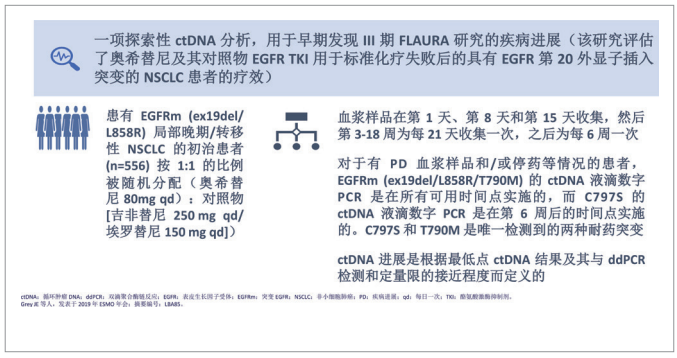


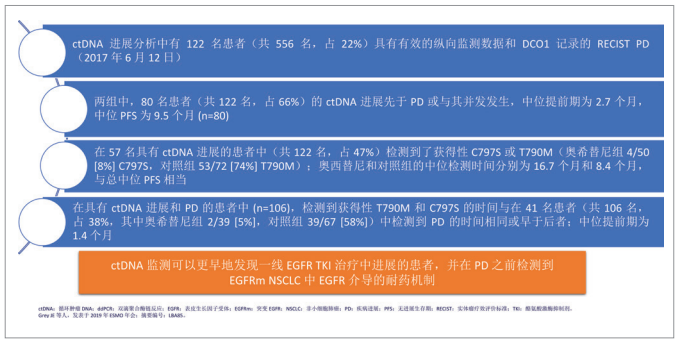
我们知道血浆可用于检测 EGFR 突变。事实上，在美国，血浆内检测到的 ctDNA 突变可用于做出治疗决定。如果你在血浆内发现第 19 外显子或第 21 外显子突变，那么仅据此就可以使用 EGFR 抑制剂来治疗患者，我们已经从多项研究中获得了数据，证实了如果您没有在组织中检测到突变，但是在血浆中检测到了突变，那么你就可以做出用 EGFR TKI 治疗患者的决定，而且其结果与基于组织的诊断结果一样好。这在检测 T790M 突变时尤其重要。当患者接受第一代和第二代 EGFR 抑制剂治疗并发生病情进展时，我们主要依靠血浆样品。如果血浆样品的检测结果为 T790 阳性，那么你可以开始为这些患者实施二线奥西替尼治疗。如果血浆检测结果为阴性，那么我们仍建议进行组织活检，以便您尽可能地检测到每个 T790M。

尽管这一技术在世界某些地方可用，但是由于各种障碍，EGFR 突变检测仍未能用于每一位患者。因此，至关重要的是，我们必须了解这些障碍并加以解决，以使每一个 EGFR 突变患者都能有机会接受适当的治疗。

用以早期发现 FLAURA 研究中晚期 NSCLC 疾病进展和耐药性的纵向循环肿瘤 DNA (ctDNA) 监测

J.E. Grey



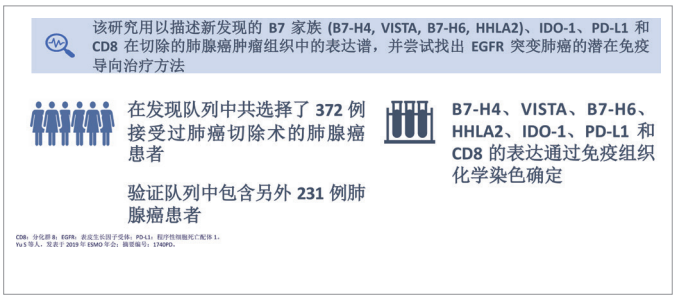


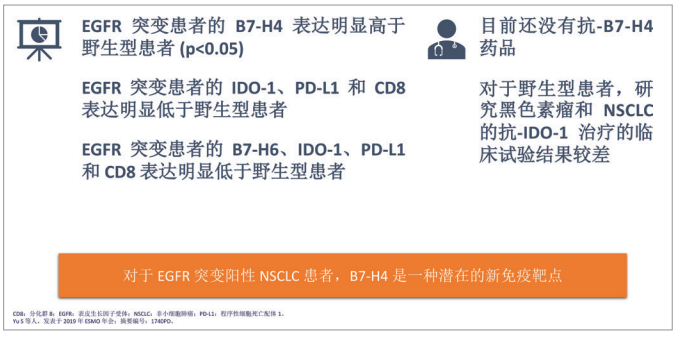
我们从 FLAURA 研究中了解到了一些关于使用血浆 DNA 检测正接受 EGFR 抑制药物治疗的患者的耐药性数据。FLAURA 研究采集了一系列患者血液样本，以查看您是否能监测与 EGFR 突变特别相关的 cDNA 的情况。来看看，A. 当您开始对某人进行 EGFR TKI 治疗时会发生什么；B. 您能否在扫描仪显示为进展性疾病前检测到耐药性的产生。

答案是它们都有用。我们已在 2019 年 ASCO 大会上表明，对于可以在基线时检测到 ctDNA EGFR 突变的患者，如果您在 EGFR 抑制过程中跟踪他们，到 6 周时将近 55% 的患者查不到 EGFR 突变，表明他们有了治疗效果。现在，如果您继续对他们进行随访研究，您是否可以研究这些突变的产生或再次产生，以确定该疾病何时消除或进展。这是此次会议上 Grey 博士及其同事发表的摘要主题。她的研究结果是，您实际上可以在扫描结果显示前在血液中发现耐药性。您可以检测到耐药性的平均时间在 2 到 3 个月之间变化，而且您还可以检测到该亚组患者的耐药性突变。C797S 是患者接受奥希替尼治疗时的耐药途径之一，这也可以在扫描显示疾病进展前约 1 或 1 个半月检测到。这些数据告诉我们，血浆可能是一个有用的工具，但是我劝奉大家在根据从血浆中看到的结果做出治疗决定时要谨慎行事。如果血浆检测结果表明产生耐药性突变，但是患者的临床表现良好时，我该怎么做。这种情况下，我会继续患者现有的治疗方案并开始在脑海中制定计划，也就是，耐药性发生时我做什么，但是我不会仅仅基于血浆信息而改变治疗方案。

B7-H4、VISTA、B7-H6、HHLA2、IDO-1、PD-L1 和 CD8 在 EGFR 突变和野生型肺腺癌中的差异表达

S. Yu





我们还了解到关于 EGFR 突变肺癌患者的免疫微环境的更多信息。我们知道诸如 PD-1 或 PD-L1 抗体的免疫检查点抑制剂对 EGFR 突变患者的效果不佳。事实上，在 EGFR 突变患者中，PD-1 单药治疗的反应率低于 5%，这就是为什么我们不向 EGFR 突变患者推荐 PD-1 抑制剂的原因。即使患者有 100% 的 PD-L1 表达，对于 EGFR 突变肺癌患者而言，一线治疗仍应使用 EGFR 抑制剂。此次会议上，我们了解到一些数据，可以帮助我们了解什么是 EGFR 突变肿瘤的免疫微环境。

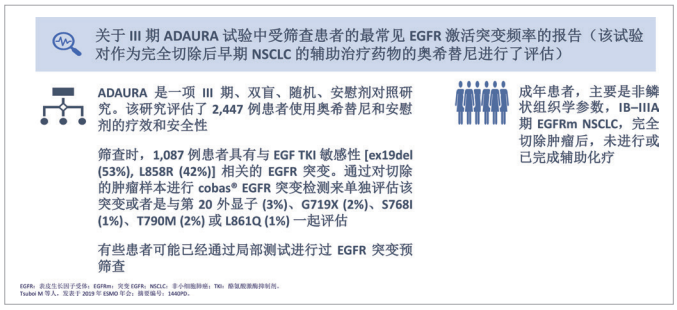
这是一项关于经手术切除的非小细胞肺癌患者的肿瘤样本的研究。该研究中有大约 230 名肺腺癌患者。具体而言，研究者们研究了用以显示免疫微环

境中各个检查点的各类标志物。他们研究了 T 细胞和一种被称为 B7-H4 蛋白的新途径。研究结果表明，EGFR 突变患者的 B7-H4 表达较高，而野生型肿瘤患者的 B7-H4 蛋白较低。该研究表明 B7-H4 可能是 EGFR 突变疾病的一个靶点。

我们可以说的是，与烟草相关肺癌患者相比，EGFR 突变疾病的突变负荷一般较低，且肿瘤在遗传学上趋于简单一些。这可能是它们的免疫微环境此时尚未响应 PD-1 或 PD-L1 抑制的原因。

完全肿瘤切除后 IB–IIIA 期表皮生长因子受体 (EGFR) 突变阳性非小细胞肺癌 (NSCLC) 的 EGFR 突变频率

M. Tsuboi

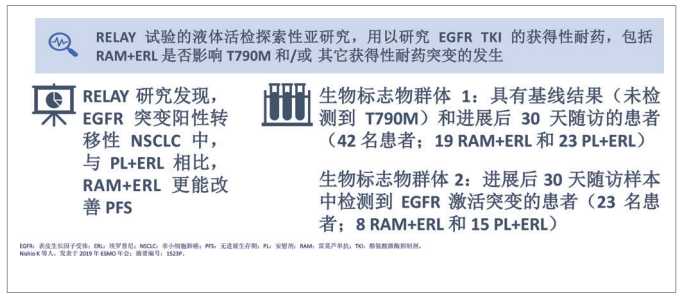


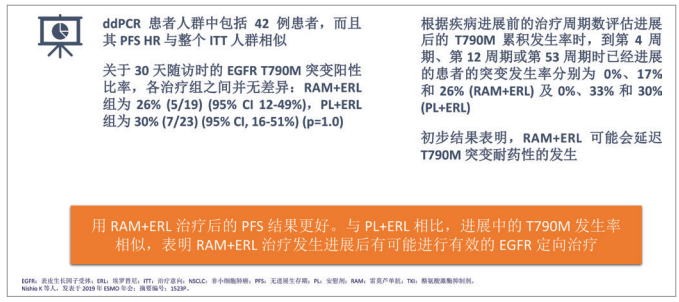
我们还了解到一些关于早期肺癌中 EGFR 突变普及程度的数据。我们知道，对于手术切除肺癌的患者而言，如果患者为淋巴结阳性或肿瘤大于 4 厘米，则建议进行辅助化疗。有一个研究将 EGFR 抑制作为辅助治疗方法的随机临床试验，该试验被称为 ADORA 试验。该试验中，手术切除肺癌患者接受辅助化疗并根据是否出现 EGFR 突变被随机分配接受奥希替尼治疗，因此随机化仅发生在患有 EGFR 突变疾病的患者中。此次会议中，我们看到了来自 ADORA 试验的一些生物标志物 EGFR 突变患病率数据。我们了解到，在早期疾病中，EGFR 突变患者的比例相对较高，这一患者群体的患病率约为 45%。

现在，对于亚洲患者而言，这一点变得更加丰富，这可以解释为什么 EGFR 突变的患病率更高。无论这项研究是否已经完成应计项目，我们都希望能在未来几年中看到结果，并且希望这项研究能够帮助我们了解 EGFR 抑制作用是否可以帮助我们治愈早期非小细胞肺癌患者。

雷莫芦单抗 (RAM) + 埃罗替尼 (ERL) 对循环肿瘤 DNA 中 EGFR 突变的影响 — 来自 RELAY 关于日本患者的生物标志物研究的第 1 份报告：关于具有 EGFR 激活突变的 1L 转移性 NSCLC 中 ERL + RAM 或安慰剂 (PL) 的全球 III 期研究

K. Nishio





我们还了解了 RELAY 研究的结果，该研究对埃罗替尼联合雷莫芦单抗用药与埃罗替尼单独用药进行了比较。雷莫芦单抗是一种 VEGFR2 单克隆抗体，从该试验中我们了解到，接受埃罗替尼联合雷莫芦单抗治疗的患者的中位 PFS 得到了改善。该研究并未考虑脑转移患者，因此与 FLAURA 试验相比，这是一个预后稍好患者的强化组。

此次会议上，研究者对 RELAY 试验中患者的 T790M 耐药数据表示支持。我们了解到，当患者对一线治疗产生获得性耐药时，两个研究组具有相当的患病率或 T790M 突变发生率，这种情况下，当产生获得性耐药时，患有 T790M 的患者随后将能够接受奥西替尼治疗。

对临床实践的意义

此次会议上有很多关于 EGFR 突变治疗的令人兴奋的进展。最大的一个亮点就是 FLAURA 研究，该研究表明奥希替尼改善了总生存期。值得注意的是，这是第一次，FLAURA 是第一个通过证明在所有肿瘤学领域均具有生存优势而证明一种 EGFR 抑制剂或任何 TKI 优于另一种 TKI 的研究。因此，我们对 FLAURA 研究的结果感到兴奋，我们很高兴这将成为 EGFR 突变肺癌患者的一个新里程碑，我们希望看到利用奥希替尼带来的收获开发出能够帮助我们将 EGFR 突变患者治疗提高到一个更高水平的新的联合用药方法。 ❐

全体教员可对未经批准的产品或未经批准使用已批准产品进行讨论；这些情况可以反映一个或多个司法管辖区的批准状态。touchIME 已建议与会教员们确保公开其对任何未标记或未经批准使用的参考。在 touchIME 活动中提及或使用这些药物产品不明示或暗示 touchIME 支持任何未经批准的产品或未经批准的使用。touchIME 对错误或遗漏不承担任何责任。

此内容仅适用于医护人员。

‘发布日期：2019 年 10 月