

**活动目标：
评估EGFR-TKI在治疗早期
NSCLC中的作用**



Stephen Liu博士
Lombardi Comprehensive Cancer Center
Georgetown University School of Medicine
美国华盛顿特区

免责声明

- 团队可能会就未经批准的产品或未经核准使用批准的产品情况进行商讨；这些情况可反映一个或多个司法管辖的批准状况
- touchIME®建议当前团队确保公开任何未标注或未经批准使用的相关参考文献
- 在touchIME®的活动中提及或使用这些产品并不意味着或暗示touchIME®认可这些未经批准的产品或未经核准的使用
- touchIME®不承担因错误或遗漏而产生的任何责任

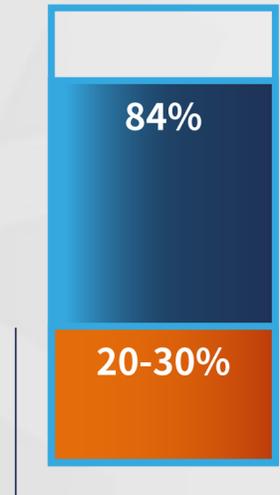
**关于靶向治疗在早期NSCLC中起到的作用，
最新数据给了我们哪些启示？**

NSCLC手术数量

肺癌是全球第二常见的恶性肿瘤¹



肺癌是死亡率最高的恶性肿瘤¹



新确诊的肺癌中的绝大多数属于NSCLC²

可接受手术治疗新确诊NSCLC²

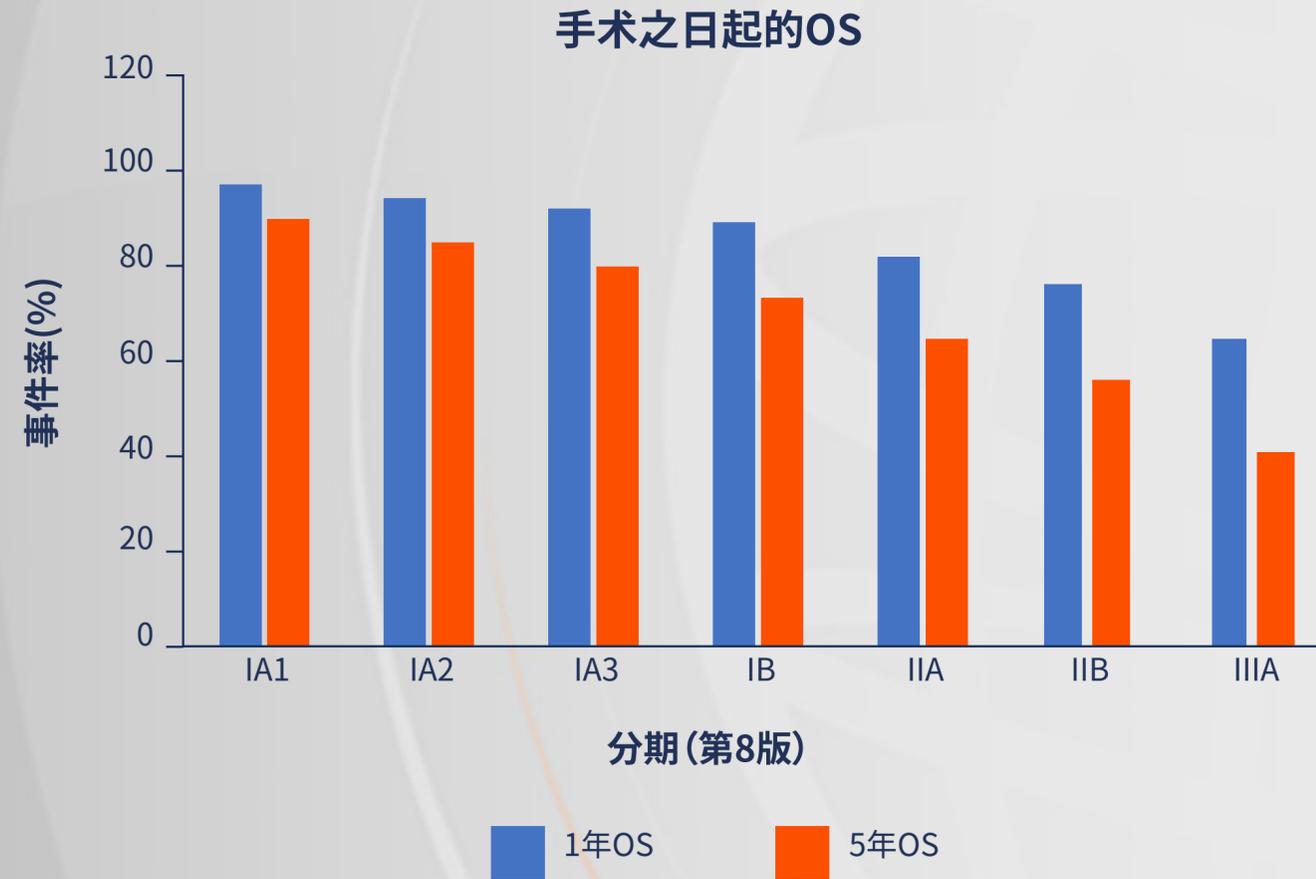
由于存在术前微转移, 25-70%接受手术治疗的NSCLC患者会出现复发²

NSCLC:非小细胞肺癌。

1. Sung H, et al. *CA Cancer J Clin.* 2021;0:1-41; 2. Bai R, et al. *Front Oncol.* 2020;10:575472.

手术和辅助化疗的作用

数据来自IASLC肺癌分期项目



尽管接受了手术和辅助治疗, 大约10-20%的I期患者、40-50%的II期患者和60%的IIIA期患者在5年内死亡

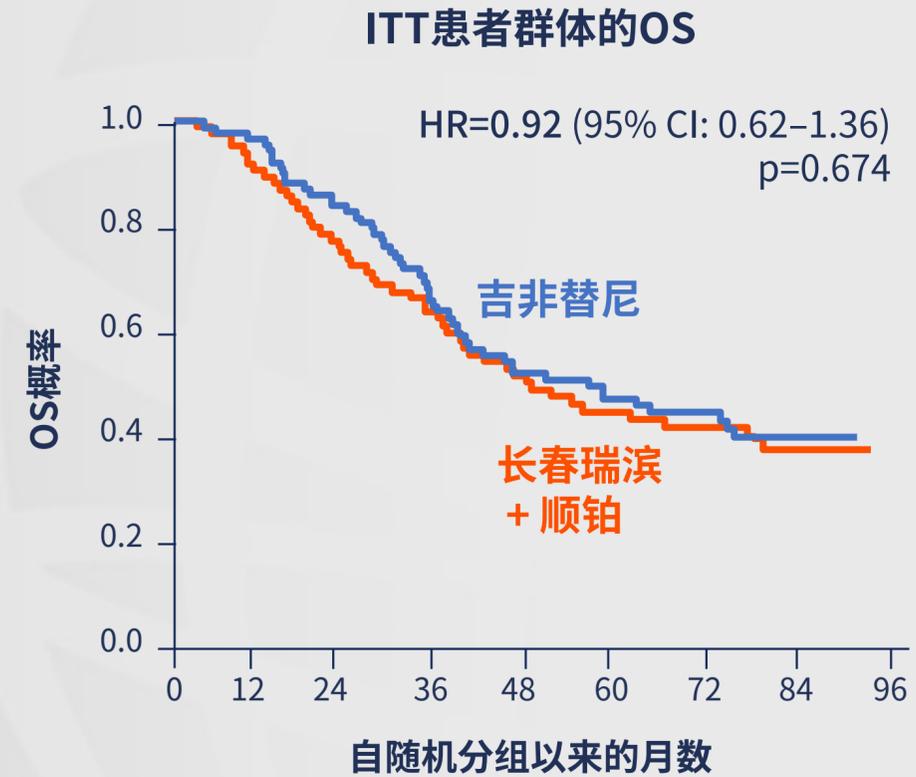
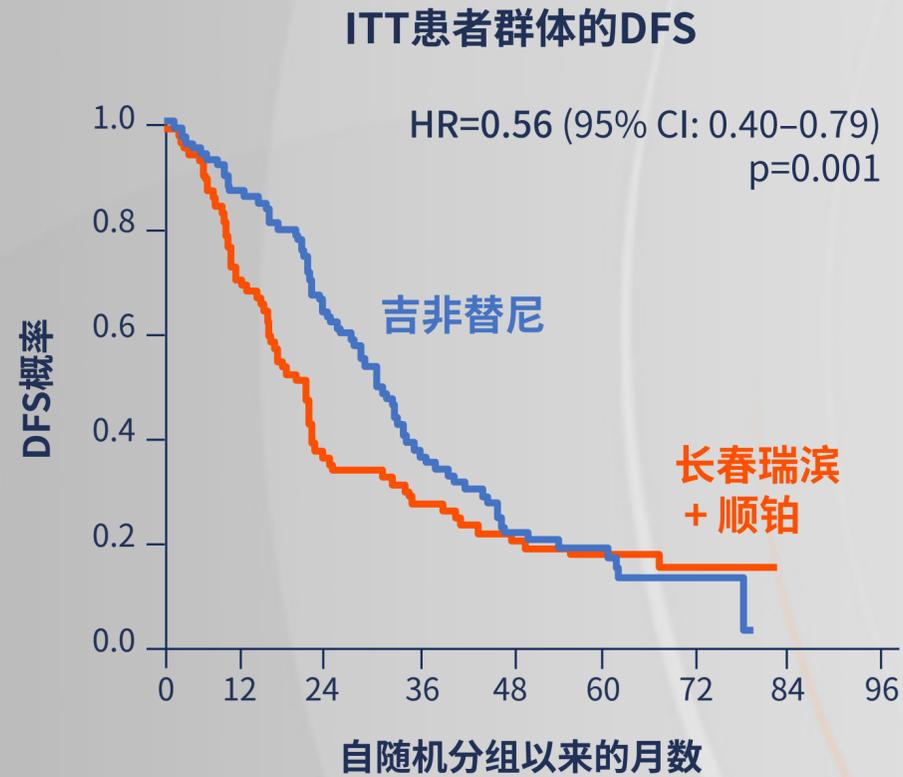
辅助靶向治疗:ADJUVANT-CTONG1104

研究设计:III期随机临床试验(NCT01405079)



辅助靶向治疗:ADJUVANT-CTONG1104

研究成果



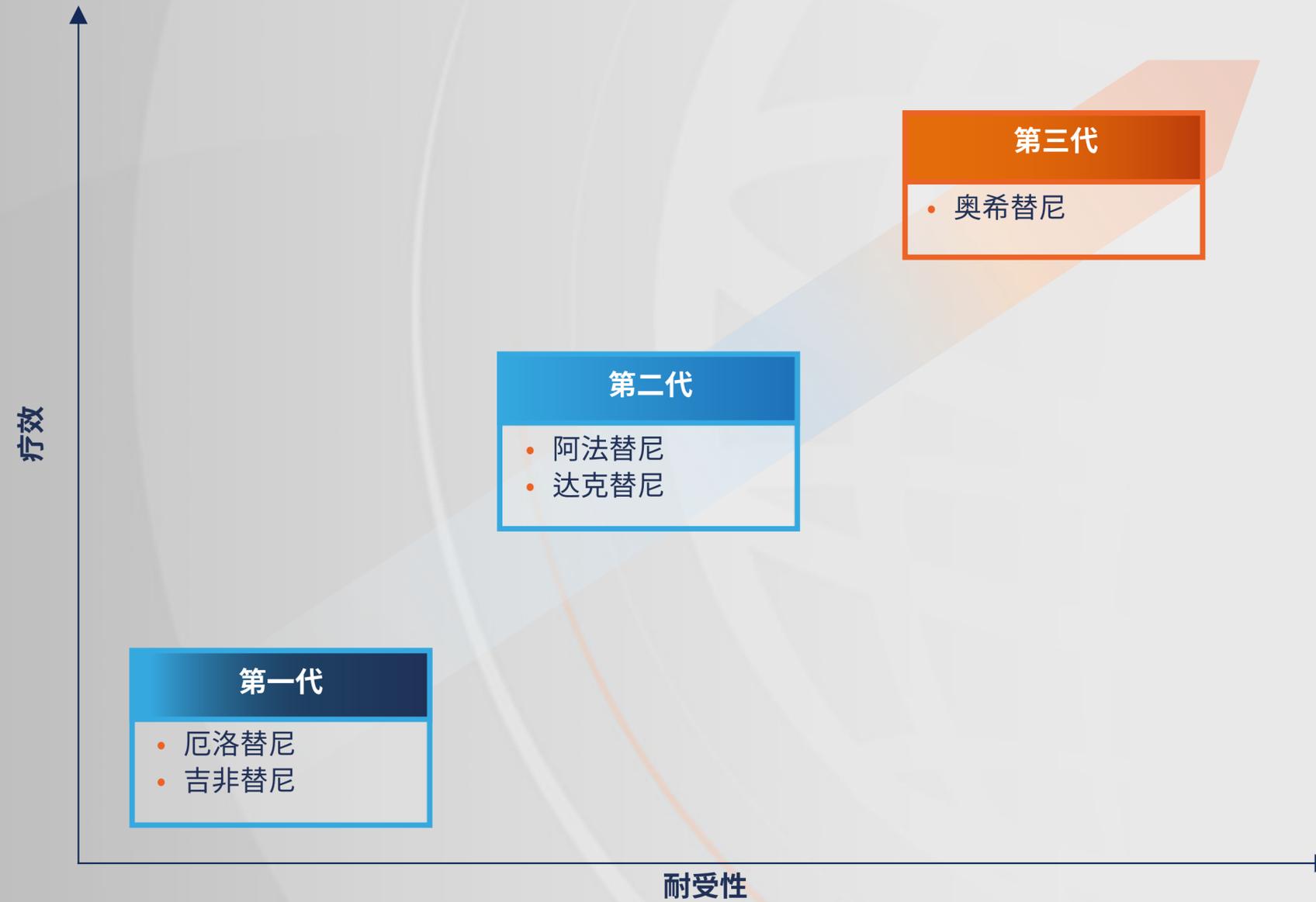
DFS优势没有转化为OS的差异

CI, 置信区间; HR, 危害比。

Wu Y-L, et al. CTONG1104: Adjuvant gefitinib versus chemotherapy for resected N1-N2 NSCLC with EGFR mutation—Final overall survival analysis of the randomized phase III trial 1 analysis of the randomized phase III trial. 发表于2020 ASCO Virtual。摘要:9005。

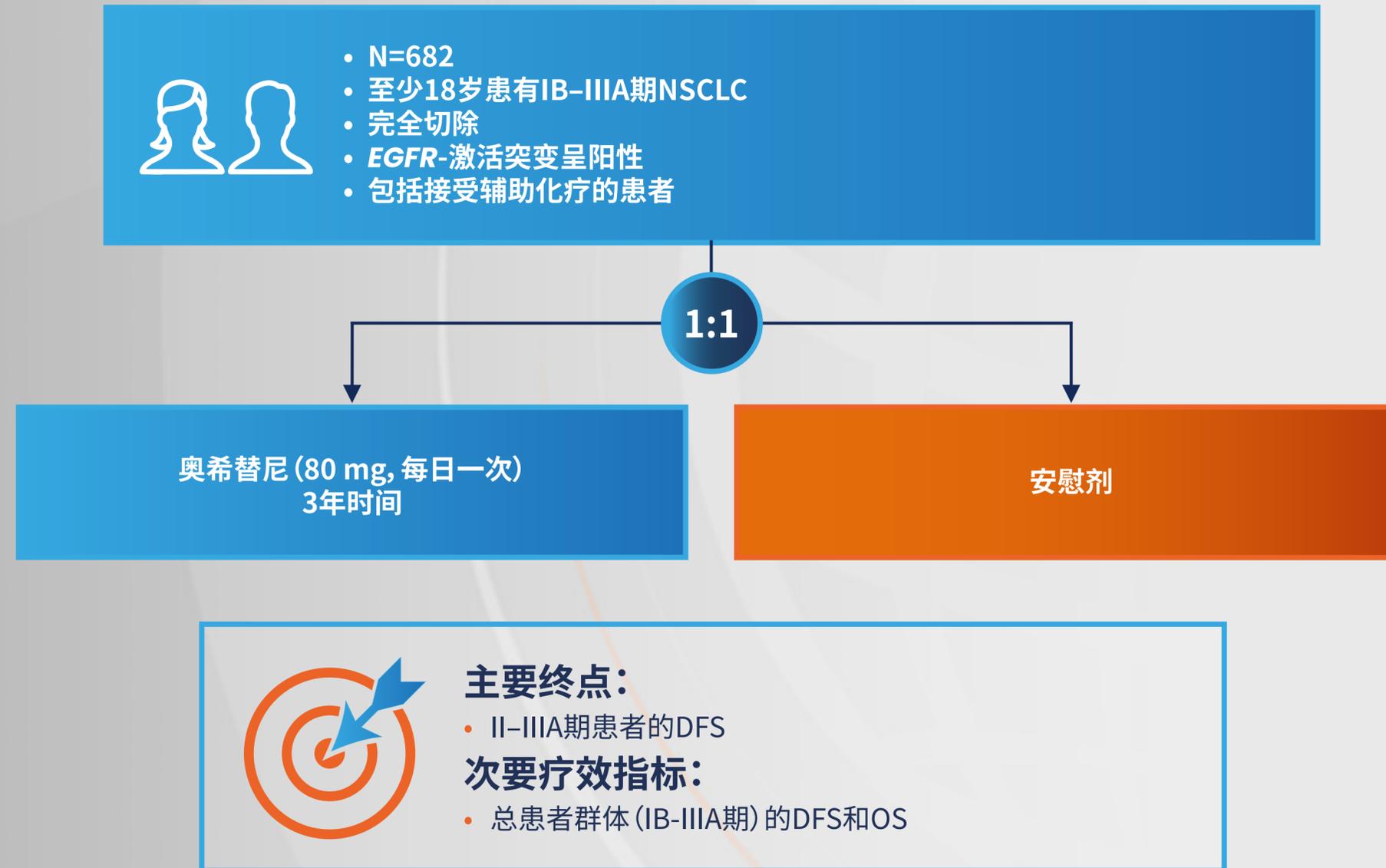
EGFR-TKI的演进

EGFR-TKI在晚期/转移情况中



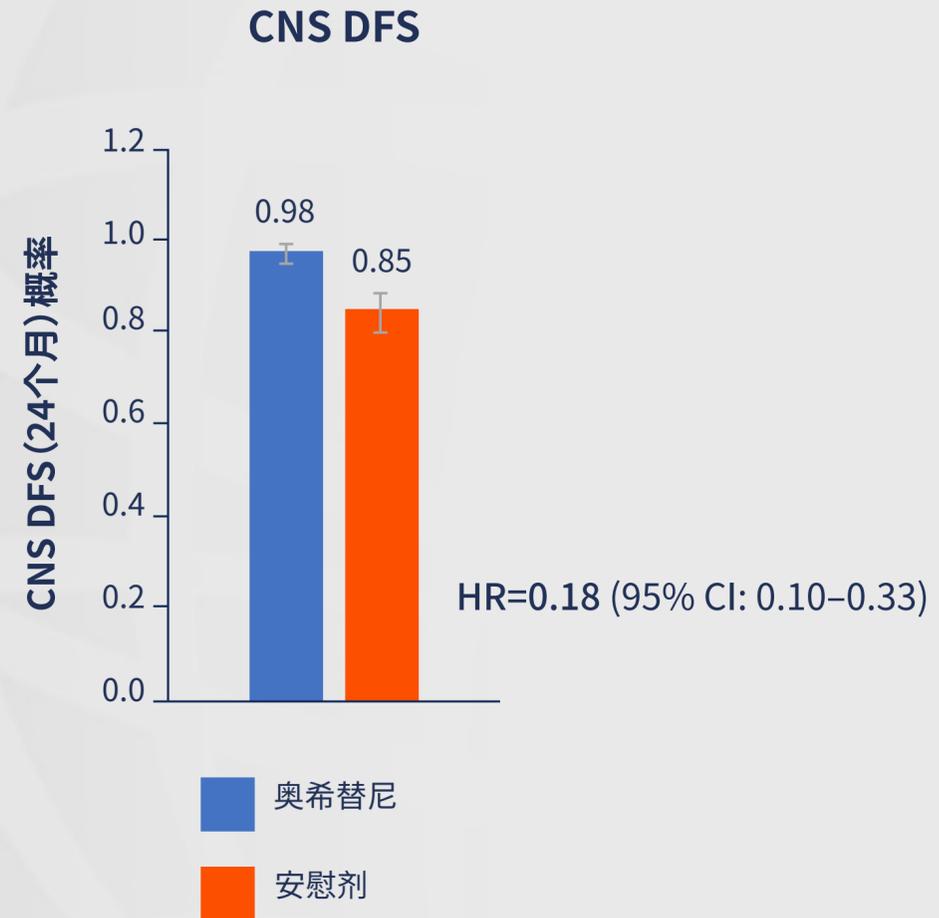
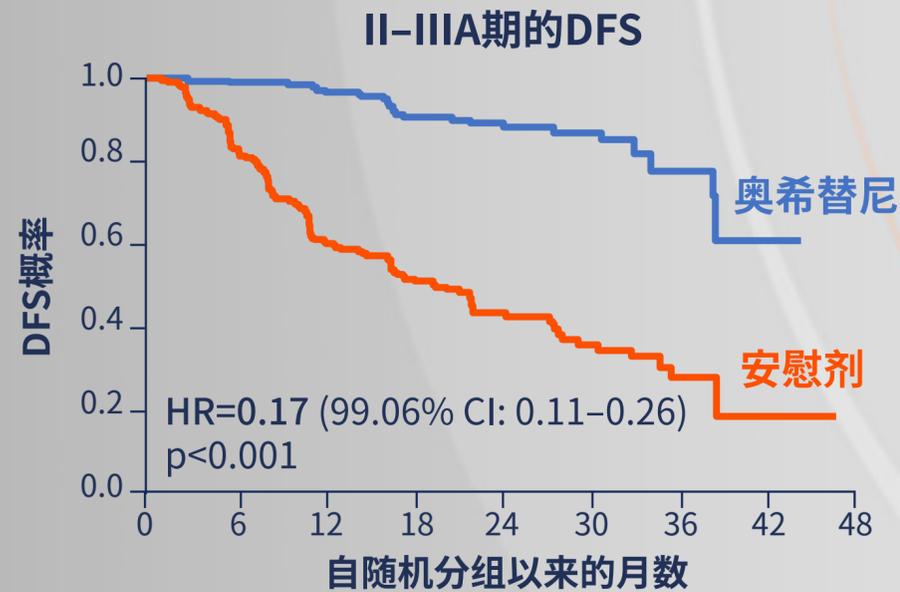
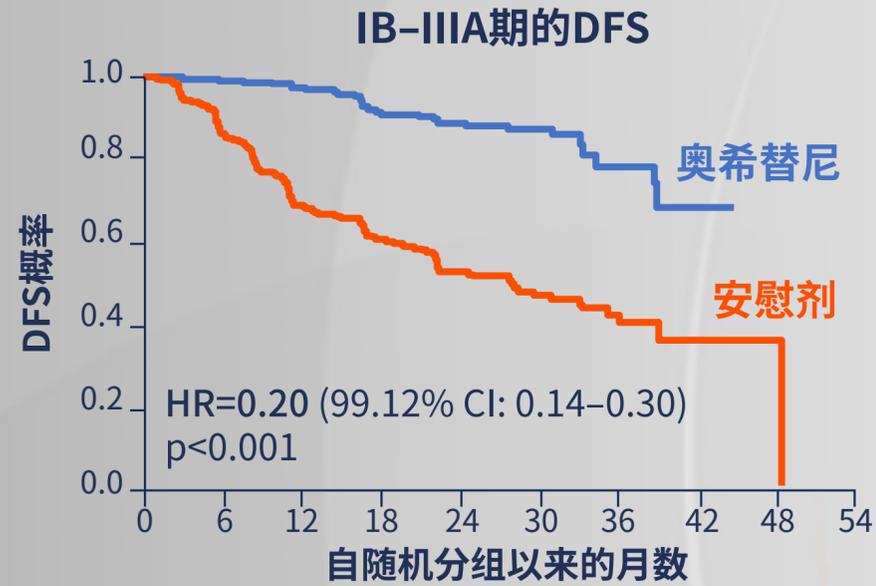
辅助靶向治疗: ADAURA

研究设计: III期随机临床试验 (NCT02511106)



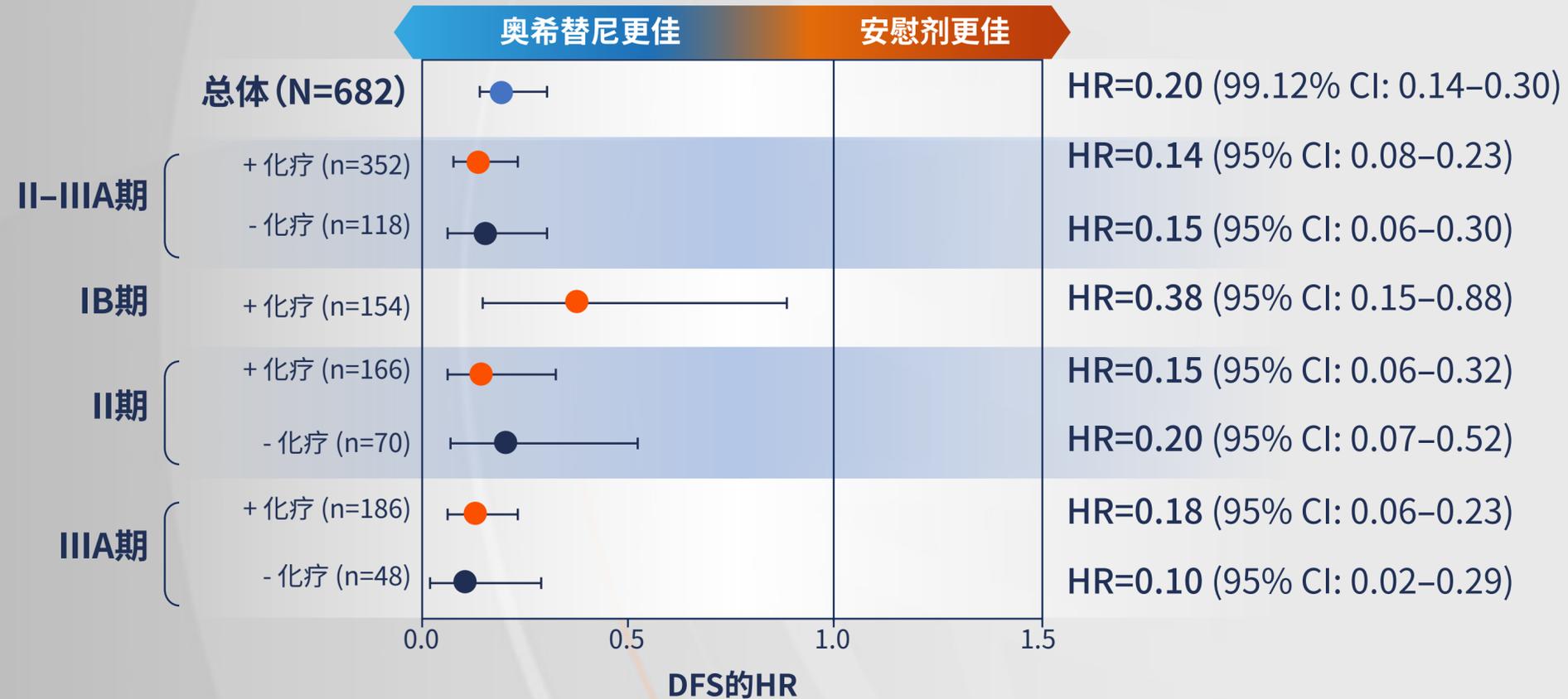
辅助靶向治疗: ADAURA

研究成果



辅助靶向治疗: ADAURA

研究成果^{1,2}



2022年12月18日, FDA批准将奥希替尼作为辅助疗法治疗肿瘤切除后EGFR外显子19缺失或外显子21 L858R突变的NSCLC患者³

FDA, 美国食品药品监督管理局。

1. Wu Y-L, et al. *N Engl J Med*. 2020;383:1711-23; 2. Wu Y-L, et al. Postoperative chemotherapy use and outcomes from ADAURA: Osimertinib as adjuvant therapy for resected EGFR mutated NSCLC. 发表于: 2020 World Conference on Lung Cancer Singapore, worldwide virtual event, 2021年1月28-31日。摘要: OA06.04;

3. FDA. Osimertinib tablets prescribing information, 2020. 请参见: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/208065s021lbl.pdf (访问日期: 2021年1月6日)。

新辅助靶向疗法:NeoADAURA

研究设计:III期随机临床试验(NCT04351555)



辅助与新辅助免疫疗法

治疗III期NSCLC正在进行的临床试验

	新辅助	新辅助/ 辅助	辅助
抗-PD-1	派姆单抗		KEYNOTE-671 (NCT03425643) ALCHEMIST 化疗-IO (NCT04267848) KEYNOTE-091 - PEARLS (NCT02504372)
	纳武单抗	CheckMate 816 (NCT02998528)	CheckMate 77T (NCT04025879) NADIM-辅助 (NCT04564157) ANVIL (NCT02595944)
抗-PD-1 + 抗-CTLA-4	纳武单抗 + 易普利姆码单抗	CheckMate 816 (NCT02998528)	
抗-PD-L1	阿特珠单抗	IMpower030 (NCT03456063)	IMpower010 (NCT02486718)
	杜鲁伐单抗		AEGEAN (NCT03800134) MERMAID-1 (NCT04385368) BR31 (NCT02273375)

CTLA-4, 细胞毒性T淋巴细胞抗原-4; PD-1, 程序性细胞死亡蛋白1; PD-L1, 程序性死亡-配体-1。

1. Bristol Myers Squibb. 新闻发表日期: 2020年7月10日。请参见网址: www.news.bms.com/news/details/2020/Opdivo-nivolumab-Plus-Chemotherapy-Shows-Statistically-Significant-Improvement-in-Pathologic-Complete-Response-as-Neoadjuvant-Treatment-of-Resectable-Non-Small-Cell-Lung-Cancer-in-Phase-3-CheckMate--816-Trial/default.aspx (访问日期: 2021年2月8日)。关于按照其标识符列出的临床试验, 请参阅: ClinicalTrials.gov (访问日期: 2021年2月16日)。

辅助与新辅助免疫疗法

治疗III期NSCLC正在进行的临床试验

	新辅助	新辅助/ 辅助	辅助
抗-PD-1	派姆单抗		KEYNOTE-671 (NCT03425643) ALCHEMIST Chemo-IO (NCT04267848) KEYNOTE-091 - PEARLS (NCT02504372)
	纳武单抗	CheckMate 816 (NCT02998528)	CheckMate 77T (NCT04025879) NADIM-辅助 (NCT04564157)
抗-PD-1 + 抗-CTLA-4	纳武单抗 + 易普利姆码单抗	CheckMate 816 (NCT02998528)	<p>CheckMate 816已经达到了主要疗效指标, 即接受新型佐剂纳武单抗加化疗患者的病理完全反应得到改善¹</p>
抗-PD-L1	阿特珠单抗	IMpower030 (NCT03456063)	IMpower010 (NCT02486718)
	杜鲁伐单抗		AEGEAN (NCT03800134) MERMAID-1 (NCT04385368) BR31 (NCT02273375)

CTLA-4, 细胞毒性T淋巴细胞抗原-4; PD-1, 程序性细胞死亡蛋白1; PD-L1, 程序性死亡-配体-1。

1. Bristol Myers Squibb. 新闻发表日期: 2020年7月10日。请参见网址: www.news.bms.com/news/details/2020/Opdivo-nivolumab-Plus-Chemotherapy-Shows-Statistically-Significant-Improvement-in-Pathologic-Complete-Response-as-Neoadjuvant-Treatment-of-Resectable-Non-Small-Cell-Lung-Cancer-in-Phase-3-CheckMate--816-Trial/default.aspx (访问日期: 2021年2月8日)。关于按照其标识符列出的临床试验, 请参阅: ClinicalTrials.gov (访问日期: 2021年2月16日)。

结论

在EGFR突变型早期NSCLC患者中, 无论是否接受过化疗,
奥希替尼靶向辅助治疗均能显著改善DFS

正在进行的临床试验以评估在新型辅助环境
中靶向疗法的安全性和疗效

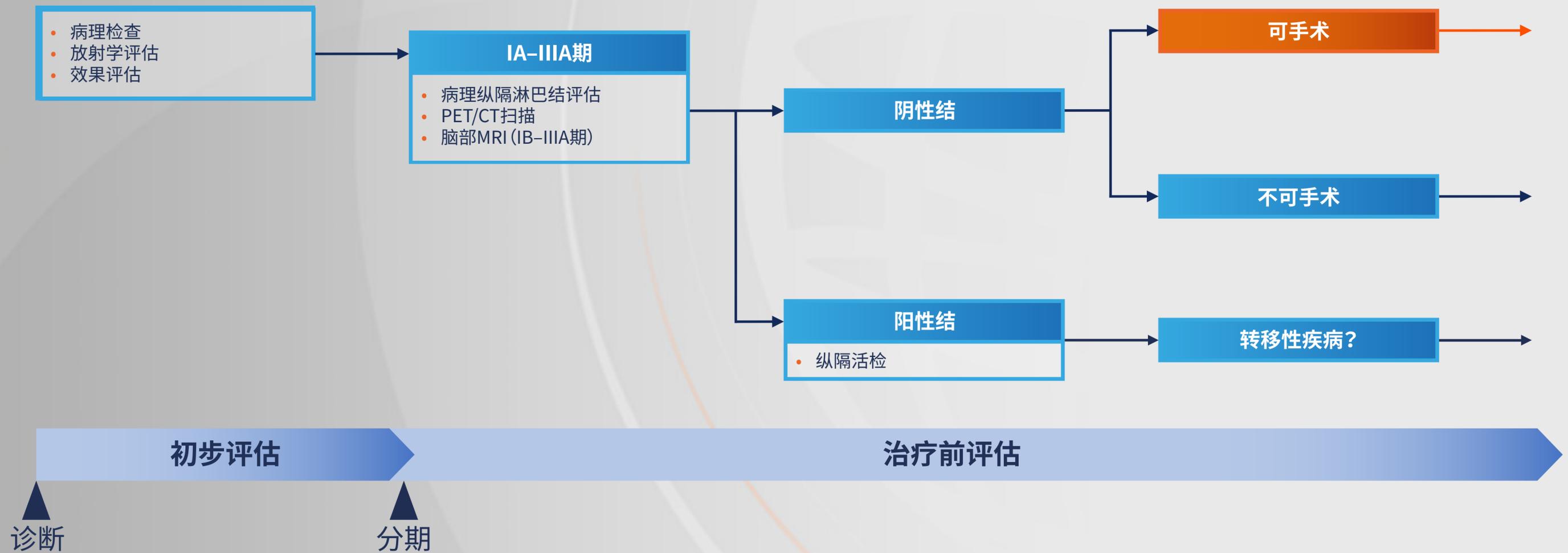
免疫疗法可能是治疗无靶向突变患者的辅助/新辅助环境
中靶向疗法和化疗的一种替代方案

最新数据对未来NSCLC 突变测试指南有何影响？

患者治疗过程：从诊断到辅助疗法

NSCLC的NCCN指南¹

第 1 部分, 共 2 部分



CT, 计算机化断层扫描; EGFR, 表皮生长因子受体; FDA, 美国食品药品监督管理局; MRI, 磁共振成像; NCCN, 美国国立综合癌症网络; NSCLC, 非小细胞肺癌; PET, 正电子发射断层扫描。

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer, Version 1.2021, 2020年11月25日。请参见网址: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (访问日期: 2021年2月10日);

2. FDA. Osimertinib tablets, prescribing information. 请参见网址: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/208065s021lbl.pdf (访问日期: 2021年2月10日)。

患者治疗过程：从诊断到辅助疗法

NSCLC的NCCN指南¹

第 2 部分, 共 2 部分



2020年12月

FDA批准奥希替尼
作为治疗NSCLC的辅助疗法²

- EGFR外显子19缺失
或外显子21 L858R突变型NSCLC

CT, 计算机化断层扫描; EGFR, 表皮生长因子受体; FDA, 美国食品药品监督管理局; MRI, 磁共振成像; NCCN, 美国国立综合癌症网络; NSCLC, 非小细胞肺癌; PET, 正电子发射断层扫描。

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer, Version 1.2021, 2020年11月25日。请参见网址: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (访问日期: 2021年2月10日);

2. FDA. Osimertinib tablets, prescribing information. 请参见网址: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/208065s021lbl.pdf (访问日期: 2021年2月10日)。

进行分子测试为辅助治疗提供依据



应接受治疗的患者：

- 如何识别高风险复发患者



应接受治疗的患者：

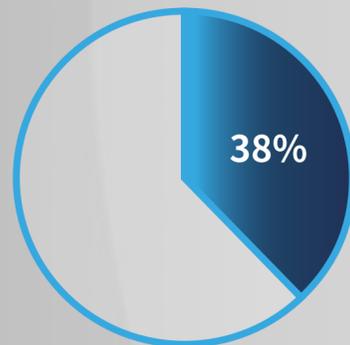
- 预测辅助免疫疗法的缓解率 (PD-L1)
- 靶向疗法的缓解率 (EGFR/ALK)

进行分子测试为辅助治疗提供依据：哪些患者应接受治疗？

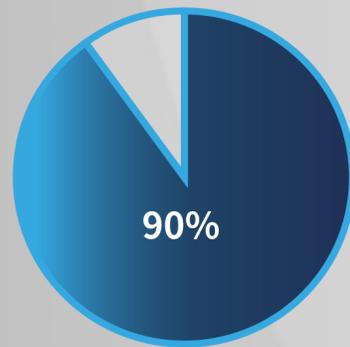
残留疾病：LUCID研究数据

- 检测患者血清中残留ctDNA
- N=90例患者
- N=350例血清样本

治疗前



I期NSCLC患者检测出的ctDNA (n=32)

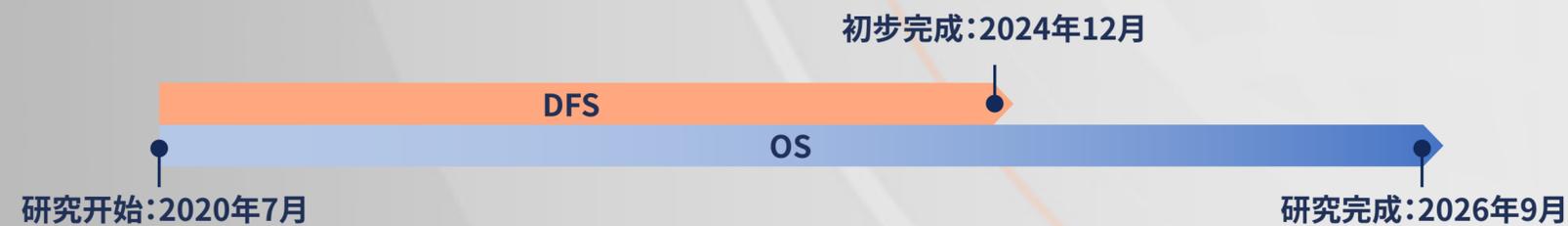


II/III期NSCLC患者检测出的ctDNA (n=21)

在治疗后采集的血清样本中, 检测出的ctDNA接近病例的50%

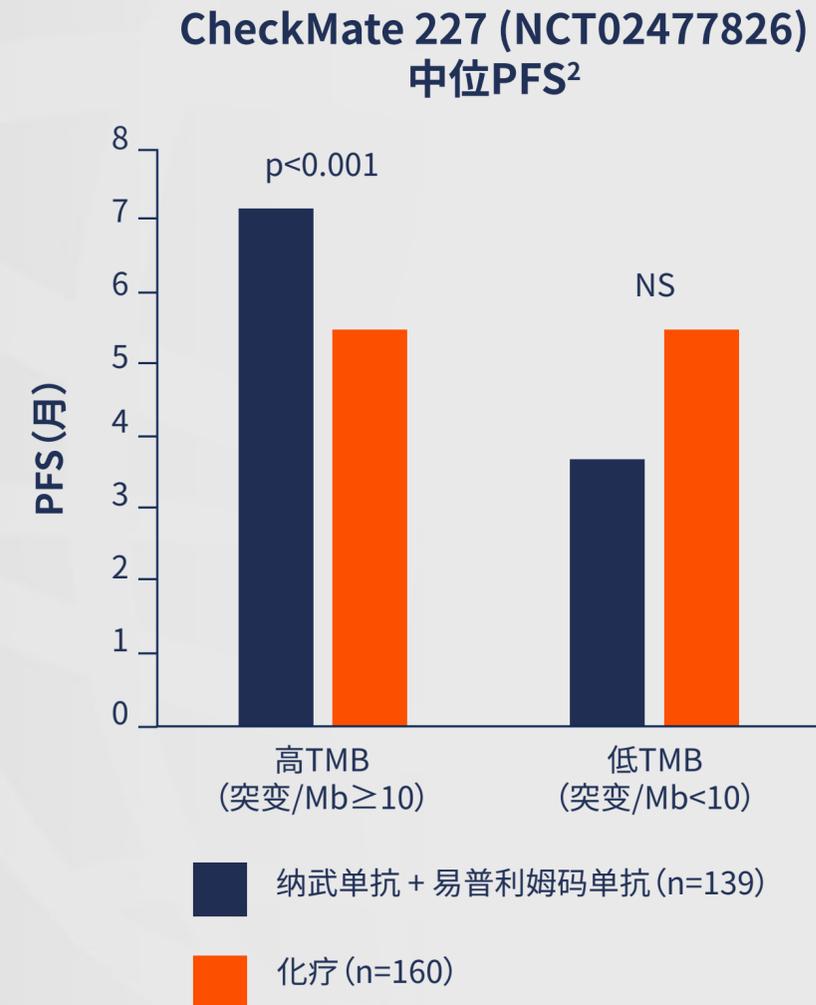
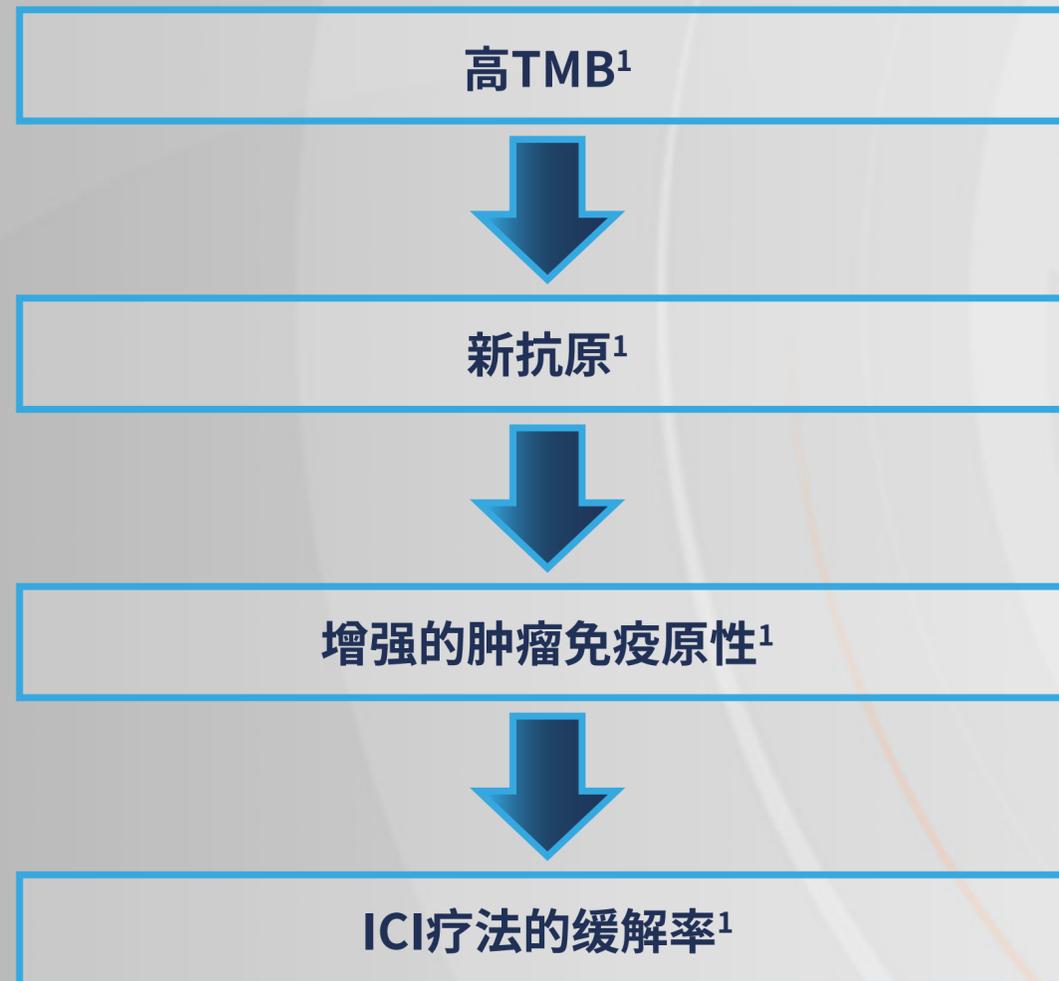
进行分子测试为辅助治疗提供依据：哪些患者应接受治疗？

微残留疾病：MERMAID-1研究设计 (NCT04385368, III期)



进行分子测试为辅助治疗提供依据：哪些患者应接受治疗？

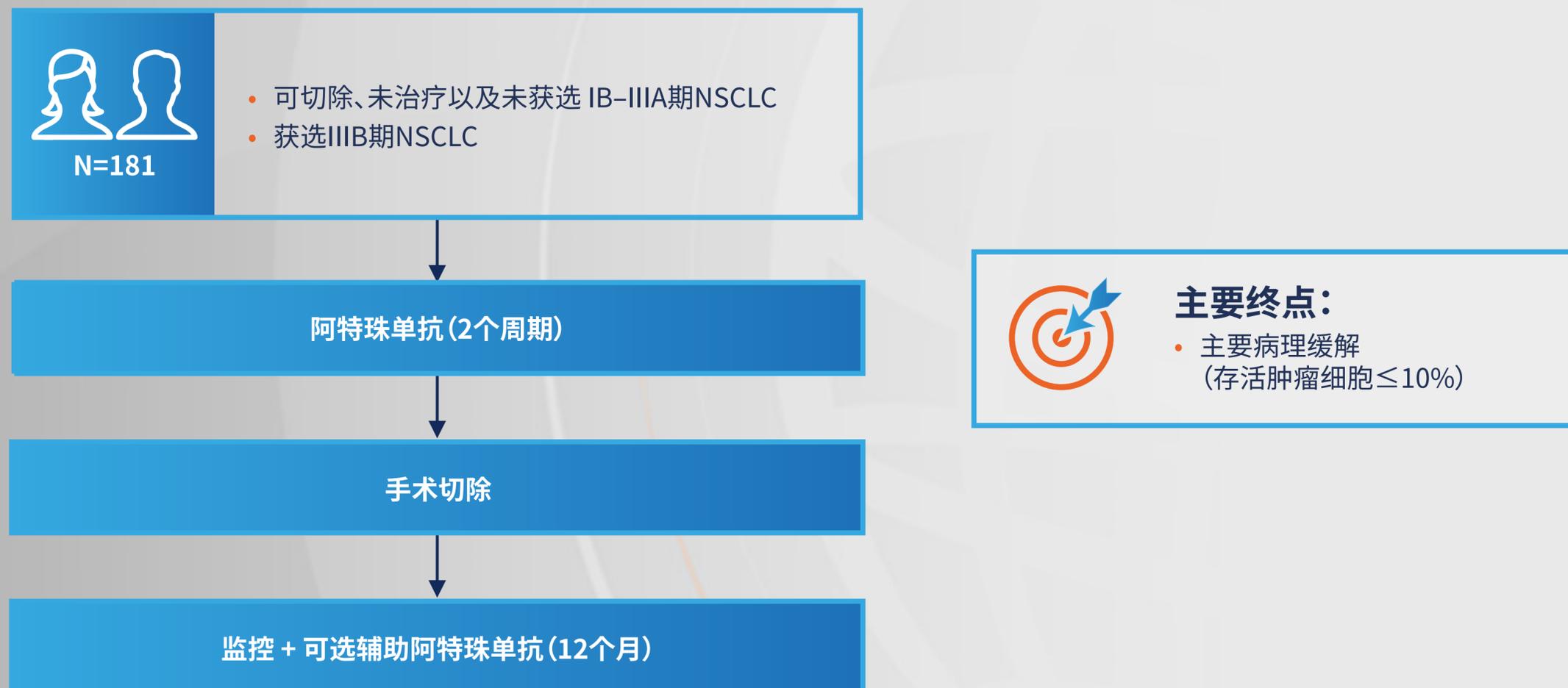
TMB作为ICI疗法缓解率的预测因子：从晚期NSCLC得出的经验教训



ICI, 免疫检查点抑制剂; Mb, 碱基; NS, 不显著; PFS, 无进展生存率; TMB, 肿瘤突变负荷。
1. Lin C, et al. *Front Oncol.* 2020;10:1-10; 2. Hellmann MD, et al. *N Engl J Med.* 2018;378:2093-104.
关于按照其标识符列出的临床试验, 请参阅: [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (访问日期: 2021年1月6日)。

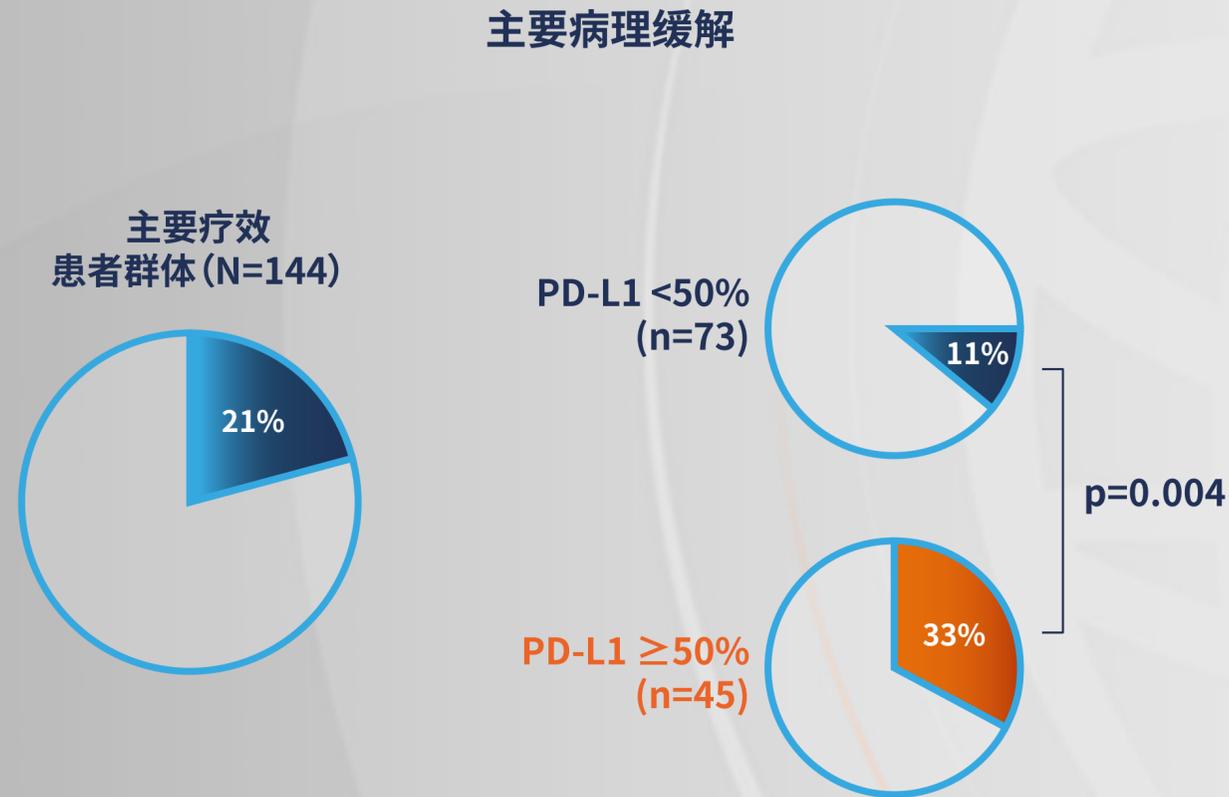
进行分子测试为辅助治疗提供依据:如何治疗?

新辅助疗法阿特殊单抗的经验教训:LCMC3 (NCT02927301) 研究设计



进行分子测试为辅助治疗提供依据:如何治疗?

新辅助疗法阿特殊单抗的经验教训:LCMC3 (NCT02927301) 结果



更佳病理缓解相关因素:

- 较高的TMB (p=0.047)
- 未出现STK11突变 (p=0.008)

高PD-L1表达与
利用新辅助疗法阿特殊单抗治疗患者的主要
病理缓解相关

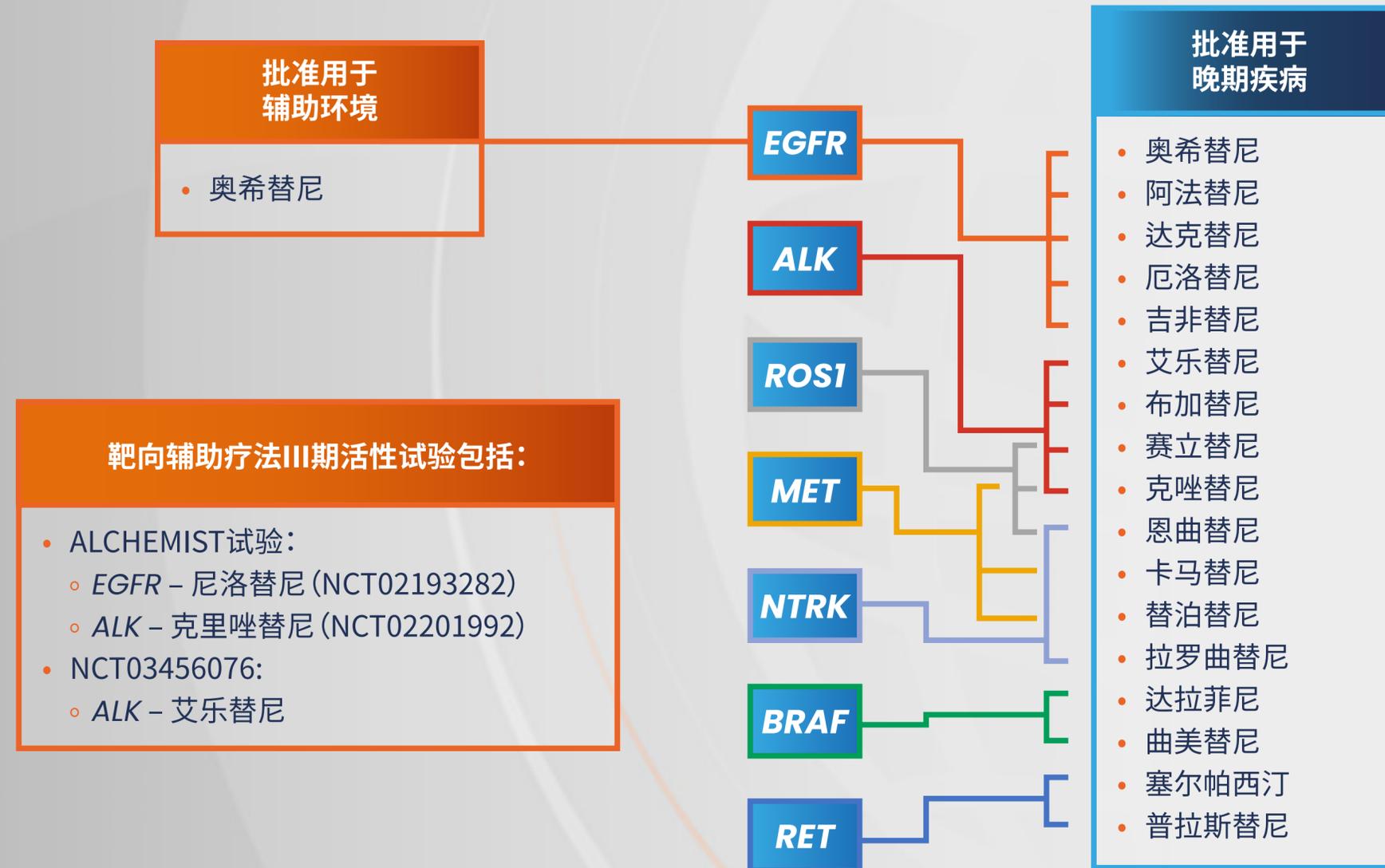
进行分子测试为辅助治疗提供依据:如何治疗?

招募III期辅助免疫疗法临床试验时进行的分子测试

	PD-L1状态		EGFR/ALK状态	
	测试	阴性排除	测试	阳性排除
抗-PD-1	派姆单抗			
	• KEYNOTE-671 (NCT03425643)	✗		✗
	• KEYNOTE-091 - PEARLS (NCT02504372)	✓	✗	✗
	• ALCHEMIST 化疗-IO (NCT04267848)	✓	✗	✓
	纳武单抗			
	• NADIM-辅助 (NCT04564157)	✗		✓
• ANVIL (NCT02595944)	✓	✗	✓	
抗-PD-L1	阿特珠单抗			
	• IMpower010 (NCT02486718)	✗		✗
	杜鲁伐单抗			
	• MERMAID-1 (NCT04385368)	✗		✓
	• D9106C00001 (NCT03800134)	✓	✗	✗

进行分子测试为辅助治疗提供依据:如何治疗?

驱动突变进行的分子测试:靶向疗法



进行分子测试为辅助治疗提供依据：如何治疗？

EGFR-TKI耐药性突变测试的潜力：从晚期NSCLC得出的经验教训

应用奥希替尼作为EGFR-突变转移
NSCLC的一线治疗可导致耐药突变的发展^{1,2}

- EGFR C797S突变
- EGFR G724S突变
- MET扩增
- 细胞周期基因突变

分子测试可用于辅助环境中以监测患者的
耐药突变发展吗？

结论

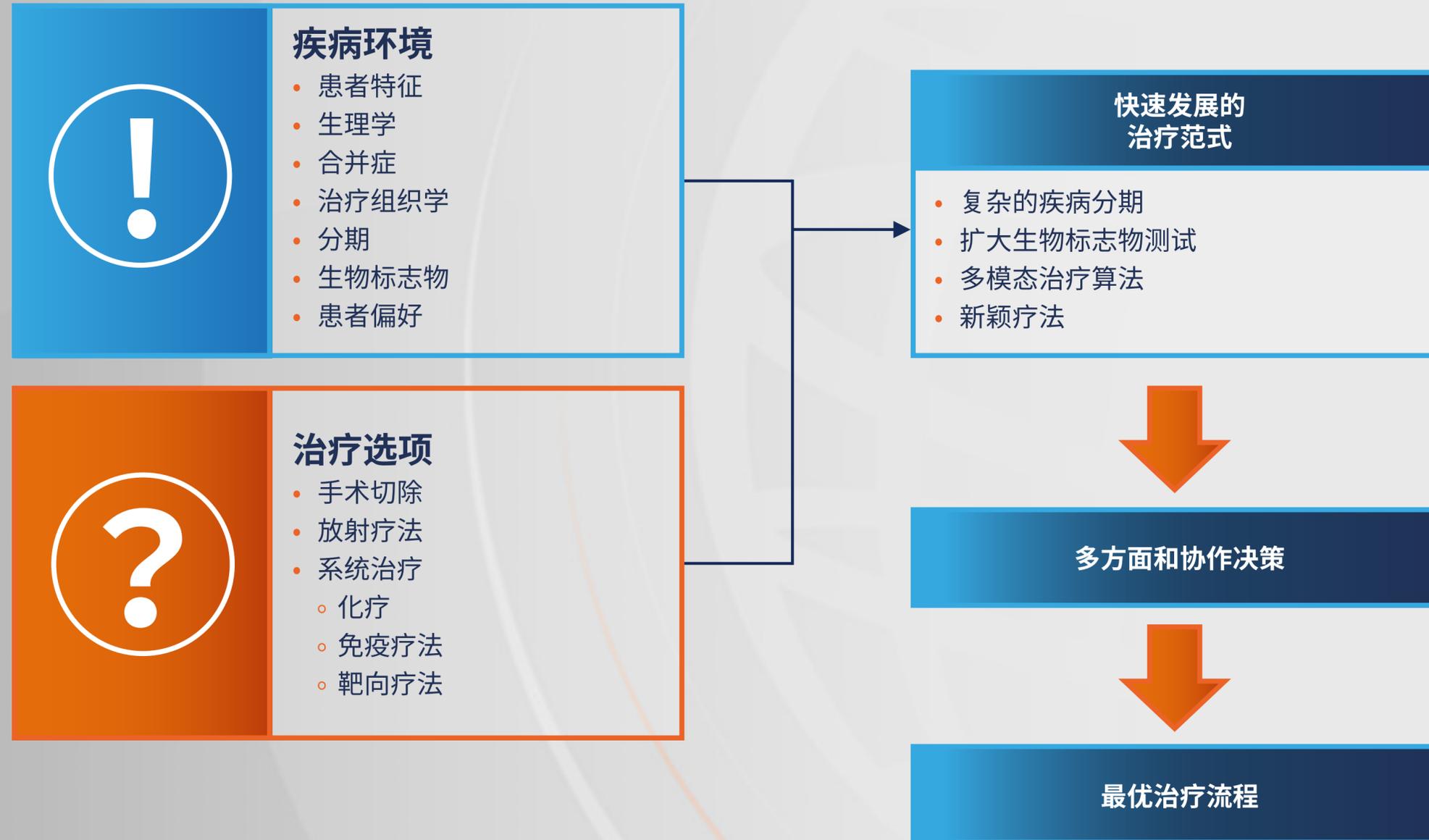
NSCLC的诊断和治疗算法需要
确定哪些患者可以从不同的
新辅助或辅助治疗选项中受益最大

肿瘤突变负荷与微
残留疾病的标志物可告知是否患者更
可能从手术前或手术后治疗中受益

对免疫疗法 (PD-L1) 或靶向疗法的缓解率标志物
(*EGFR*、*ALK*、*ROS1*、*NTRK*、*RET*、*BRAF*) 将有助
于筛选最优的辅助/新辅助治疗

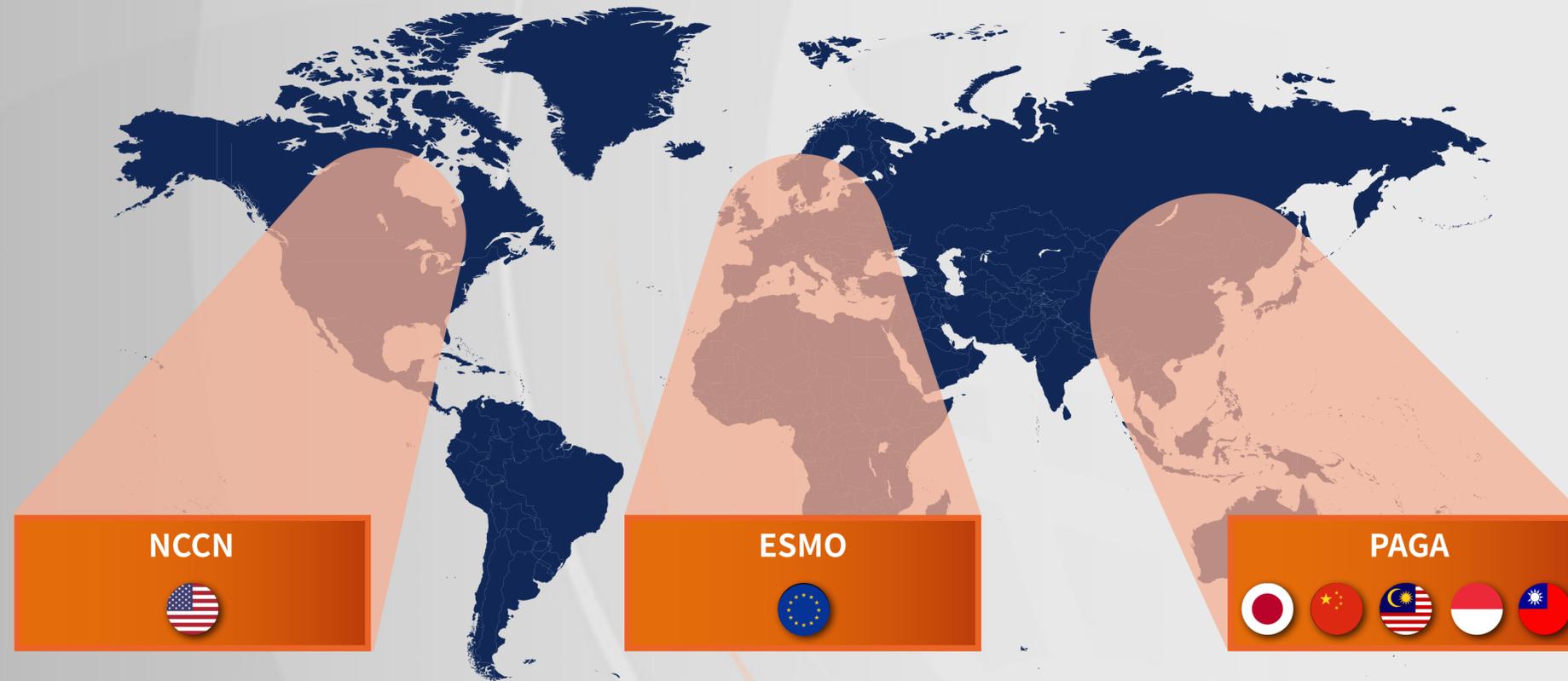
**早期NSCLC最新数据如何影响
EGFR-突变NSCLC目前的治疗途径？**

多学科管理早期NSCLC

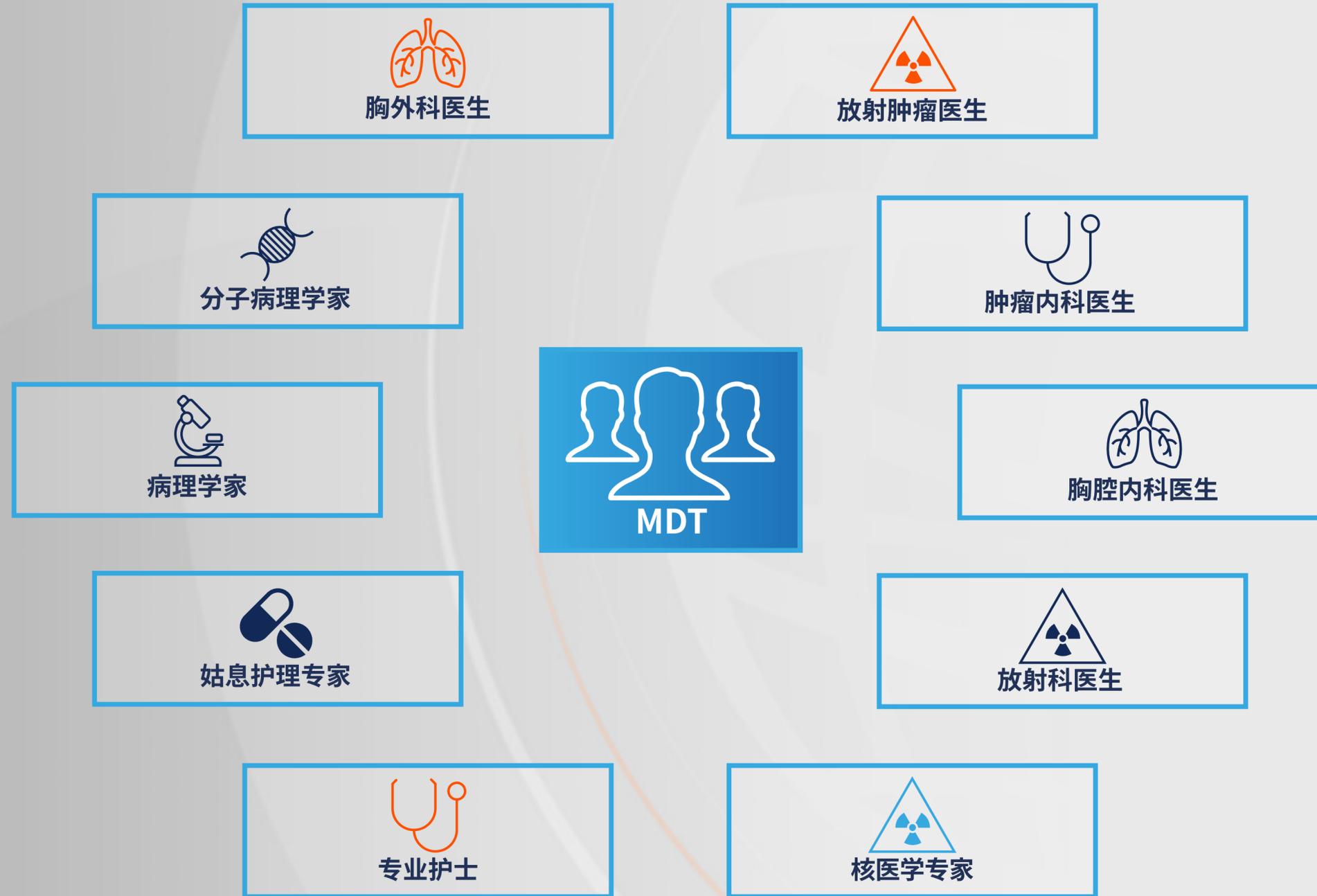


多学科管理早期NSCLC

NSCLC患者管理指南
突出了MDT集体决策的重要性



多学科管理早期NSCLC



患者治疗旅程

MDT参与治疗决策^{1,2}

第 1 部分, 共 2 部分

- 肿瘤内科医生
- 专业护士
- 病理学家
- 放射科医生
- 放射肿瘤医生
- 胸外科医生
- 胸腔内科医生
- 核医学专家

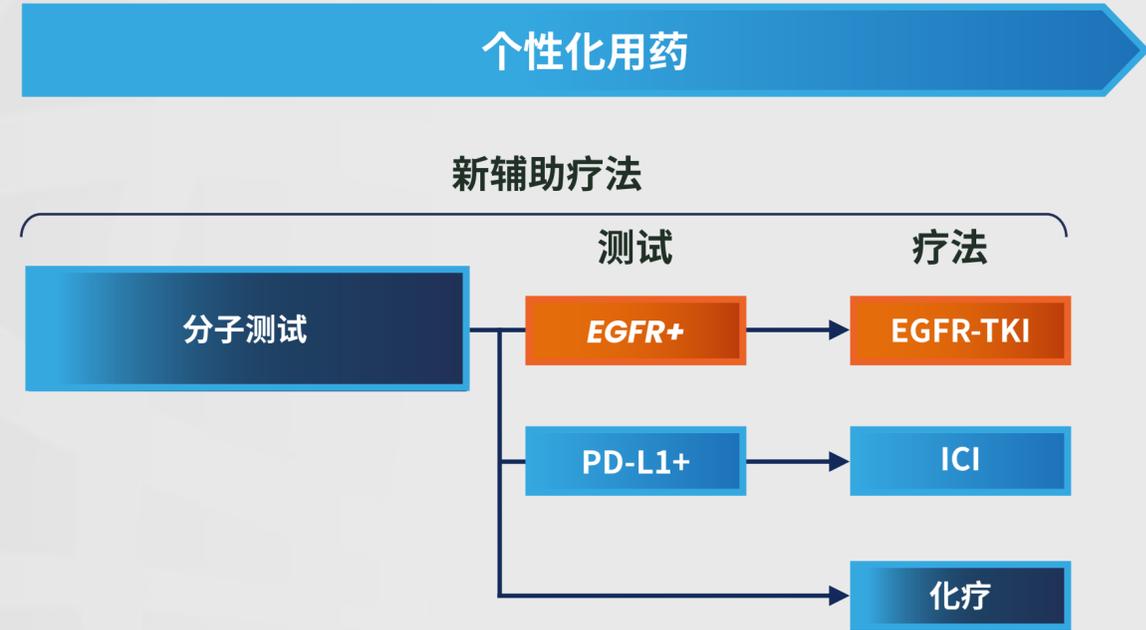
- 病理纵隔淋巴结评估
- PET/CT扫描
- 脑部MRI (IB-III A期)
- 可切除性评估

- 肿瘤内科医生
- 胸腔内科医生
- 胸外科医生
- 专业护士

可手术



临床决策



CT, 计算机化断层扫描; EGFR, 表皮生长因子受体; ICI, 免疫检查点抑制剂; MRI, 磁共振成像; NCCN, 美国国立综合癌症网络; PET, 正电子发射成像; TKI, 酪氨酸激酶抑制剂。

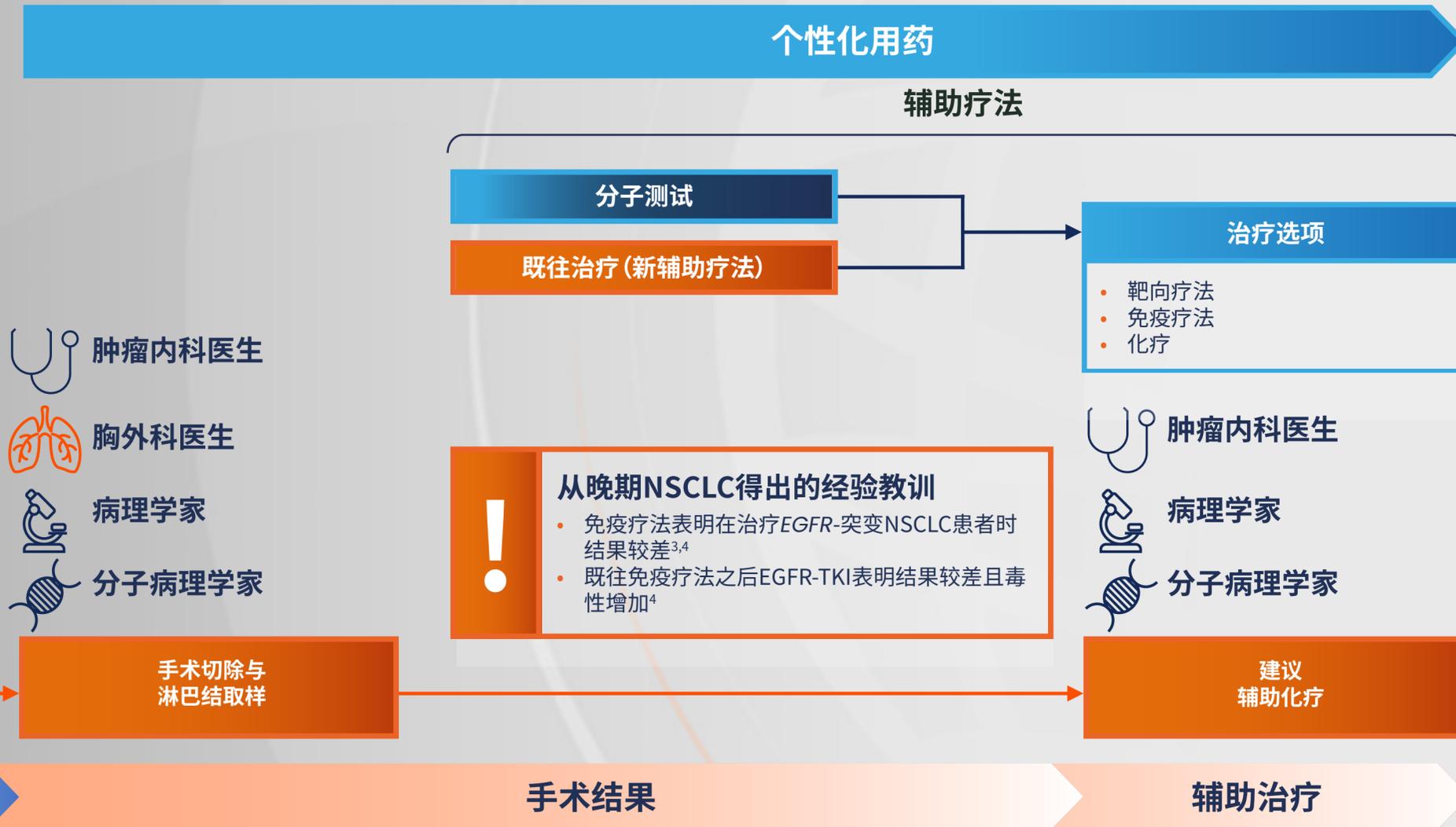
1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer, Version 1.2021, 2020年11月25日。请参见网址: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (访问日期: 2021年1月6日);

2. Popat S, et al. *Oncologist*. 2020;26: e306-e315; 3. Lisberg A, et al. *J Clin Oncol*. 2018;13:1138-45; 4. Velez MA, et al. *Transl Lung Cancer Res*. 2019;8:S339-42.

患者治疗旅程

MDT参与治疗决策^{1,2}

第 2 部分, 共 2 部分



CT, 计算机化断层扫描; EGFR, 表皮生长因子受体; ICI, 免疫检查点抑制剂; MRI, 磁共振成像; NCCN, 美国国立综合癌症网络; PET, 正电子发射成像; TKI, 酪氨酸激酶抑制剂。

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer, Version 1.2021, 2020年11月25日。请参见网址: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (访问日期: 2021年1月6日);

2. Popat S, et al. *Oncologist*. 2020;26: e306–e315; 3. Lisberg A, et al. *J Clin Oncol*. 2018;13:1138–45; 4. Velez MA, et al. *Transl Lung Cancer Res*. 2019;8:S339–42.

结论

每例患者的病情从诊断开始应由
多学科团队/肿瘤委员会进行谈论

MDT的参与本身就应该被视为
一种医疗干预

高效的MDT决策与优化的患者
管理需要专业之间使用共同语言进行高效的沟通