

### Transcript Details

This is a transcript of a continuing medical education (CME) activity accessible on the ReachMD network. Additional media formats for the activity and full activity details (including sponsor and supporter, disclosures, and instructions for claiming credit) are available by visiting: <https://reachmd.com/programs/cme/the-current-and-future-role-of-immuno-oncologic-agents-in-early-stage-locally-advanced-and-metastatic-nscl/14493/>

Released: 11/30/2022

Valid until: 11/30/2023

Time needed to complete: 30 minutes

### ReachMD

www.reachmd.com

info@reachmd.com

(866) 423-7849

## The Current and Future Role of Immuno-Oncologic Agents in Early-Stage, Locally Advanced, and Metastatic NSCLC

[为清晰起见，文稿已经过编辑。]

### 主持人：

欢迎收听 ReachMD CME。本次活动名为“免疫肿瘤制剂目前和将来对早期、局部晚期以及转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 的作用”，由 Prova Education 提供。

在这项活动开始之前，请务必回顾机构与商业支持披露声明以及学习目标。

### [第 1 章]

#### Bruno 医生：

肿瘤免疫制剂改变了非小细胞肺癌的治疗前景。您是否了解目前为早期非小细胞肺癌患者提供的治疗方案，以及针对晚期患者的新兴疗法？

欢迎收听 ReachMD CME，我是 Debora Bruno 医生。今天和我在一起的有 Gilberto Lopes 医生和 Solange Peters 医生。

#### Lopes 医生：

欢迎大家参与。

#### Peters 医生：

今天很高兴和大家在一起，能够讨论这些非常重要的话题。感谢你们今天邀请我来到这里。

#### Bruno 医生：

那让我们开始吧。Peters 医生，在这次分成若干部分的课程中，您能否先介绍一些基础知识，谈谈 NCCN Guidelines 中概述的早期非小细胞肺癌的治疗？

#### Peters 医生：

免疫疗法现在推荐用于治疗符合条件的早期非小细胞肺癌患者，采用强化治疗策略结合手术。首先，现在辅助治疗包括免疫治疗和化疗；以前辅助治疗只是包括化疗。IMpower010 试验评估了阿替利珠单抗在 1B 期至 3A 期非小细胞肺癌患者完全切除后的辅助治疗中的效果。在该试验中，患者接受辅助化疗，至少 1 个周期，他们被随机分配到为期 1 年的阿替利珠单抗组和观察组。在患有 2 期和 3A 期非小细胞肺癌和 PD-L1 阳性疾病的患者中，观察到使用阿替利珠单抗针对无病生存期具有益处。非小细胞肺癌 NCCN Guidelines 建议，对于完全切除的 2 期和 3A 期非小细胞肺癌 PD-L1 阳性疾病的符合条件患者，先进行化疗，然后进行阿替利珠单抗辅助治疗。

在欧洲，该机构已经观察了每个 PD-L1 亚组的相关益处，并确定该益处实际上是由高 PD-L1 亚组驱动的，导致欧洲批准对 2 期和 3A 期非小细胞肺癌患者使用辅助性阿替利珠单抗，但仅限于 PD-L1 超过 50% 的患者。这是欧洲的情况。这是辅助性的。在辅助治疗方面，我们仍有许多试验在进行。我们还有另一项积极的试验 – PEARLS，即所谓的 KEYNOTE-091，它再次展示了在接受辅助化疗后再接受帕博利珠单抗治疗 1B 期至 3A 期非小细胞肺癌患者中对 DFS [无病生存期] 的益处，但这一次是在 ITT [意向治疗] 人群中，即 1B 期至 3A 期，与 PD-L1 无关。但在美国和欧洲，目前还没有任何关于辅助药物帕博利珠单抗的推荐或批准信息。它可能很快就会跟进。同样，未来还有许多试验。

如果你们看看其他策略，我们还有一个非常有趣的新辅助试验，即 CheckMate 816，其中 3 个周期的术前化疗联合纳武利尤单抗治疗与 3 个周期的术前化疗后进行手术对比。治疗在手术时结束，所以诱导和治疗时间很短，对吧。在该试验中，无论 PD-L1 表达如何，从 1B 期到 3 期的所有患者都观察到了无病生存期的益处。同样重要的是，完全缓解，即病理学完全缓解，从对照组的 2% 上升到实验组的 20% 以上。因此，这是一个非常大的益处，现在已经在非小细胞肺癌 NCCN Guidelines 中获得推荐，并获取 FDA 批准，但我们仍等待在欧洲获批。当然，还有许多试验将在新辅助、围手术期和辅助治疗中进行。

**Bruno 医生：**

谢谢您，Peters 医生。现在，Lopes 医生，您能否谈谈近期在早期非小细胞肺癌的辅助和新辅助治疗中进行的临床试验的一些关键终点？

**Lopes 医生：**

当然。NCCN Guidelines 建议对完全切除的 1B 至 3A 期非小细胞肺癌和某些 EGFR 突变（包括外显子 19 缺失或 L858R）的患者进行辅助化疗，然后使用奥希替尼治疗。然而，最令人印象深刻和最重要的临床进展之一是免疫疗法在非小细胞肺癌新辅助和辅助治疗中的应用。IMpower010 为化疗辅助治疗后接受阿替利珠单抗的患者制定了新的标准，终点包括无病生存期和总生存期。在新辅助试验中，我们的患者数量较少，至少在我们目前已有的试验中是这样，临床终点包括病理完全缓解和无病生存期。

**Bruno 医生：**

非常感谢您，Lopes 医生。您能否向我们解释一下 IMpower 010 辅助试验的重要发现，这个试验观察了可切除的早期非小细胞肺癌患者在接受 4 个周期的铂类化疗辅助治疗后接受阿替利珠单抗治疗 1 年的情况。

**Lopes 医生：**

在《柳叶刀》杂志上发表时以及在我们目前的介绍中，无病生存期的益处已经成熟，我们已经看到支持使用辅助药物阿替利珠单抗对完全切除 2 至 3A 期非小细胞肺癌患者的益处。这种益处临床上具有显著意义，风险比为 0.8 左右，有趣的是首先要看一下亚组，这也是我们仍然对哪些患者受益最大存在争议的地方。在 IMpower010 中，PD-L1 值大于或等于 50% 的患者似乎受益最大，其风险比非常积极。对于 PD-L1 小于 1% 的患者，我们没有看到益处。现在最大的问题是那些 PD-L1 表达在 1% 到 49% 之间的患者在辅助治疗中从阿替利珠单抗中获益多少？相比之下，我们有一项 KEYNOTE-091 研究 [PEARLS] 的数据显示，帕博利珠单抗对 PD-L1 在 1% 至 49% 之间的患者有明显的益处。那么这是这些药物真正的临床重要特征，还是仅仅因为试验本身的运气？我认为这是我们前进过程中的一次重要讨论。

**Bruno 医生：**

谢谢您，Lopes 医生。我们最近还批准了纳武利尤单抗在新辅助治疗中的应用，即在早期非小细胞肺癌患者手术切除前，与铂类化疗联合应用 3 个周期。您能描述一下 CheckMate 816 中非常重要的发现吗？

**Lopes 医生：**

在化疗的同时接受术前纳武利尤单抗治疗的那组患者病理完全缓解率和一般病理缓解率更高，在某些程度上，在单独化疗的情况下我们没有看到那么高的病理缓解率，非常令人振奋的是，这些患者在接受纳武利尤单抗治疗时的无病生存期似乎也更好。这给我们带来了一个研究和临床使用这些药物的新领域，对那些患有潜在可切除的非小细胞癌的患者，最多并且通常是单站，低容量疾病，我们现在可以选择给予化疗和免疫疗法作为新辅助疗法。在病理缓解、完全缓解和无病生存期方面的结果似乎更倾向于这种方法。现在，这会比先做手术，然后化疗，接着在辅助治疗中进行免疫治疗更好吗？老实说，我们现在不知道。

**Bruno 医生：**

谢谢您。因此，我想我们可以得出结论，在对肿瘤中也表达 PD-L1 的 2 期至 3A 期肿瘤患者进行辅助铂类化疗后，与最佳支持治疗相比，辅助阿替利珠单抗确实证明了无病生存期的改善。它使具有 PD-L1 表达的 2 期至 3A 期非小细胞肺癌患者的复发率或死亡率降低了 34%。此外，不管 PD-L1 表达如何，3 个周期的新辅助药物纳武利尤单抗联合铂类双重方案导致了较高的病理完全缓解率，并使患有直径大于或等于 4 厘米可切除肿瘤和/或淋巴结受累的患者在进展、疾病复发和死亡风险降低了 37%。因此，NCCN Guidelines 目前推荐这两种方法治疗非小细胞肺癌。这两种药物目前已获 FDA 批准用于这些治疗中，并已慢慢纳入日常实践中。

**Lopes 医生：**

毫无疑问。

**Bruno 医生：**

谢谢您。在第 2 章中，我们将讨论基于已确立的生物标志物的治疗方法以及非小细胞肺癌的新兴疗法。请继续关注。

[第 2 章]

**Bruno 医生：**

欢迎回来。我们刚刚讨论了早期非小细胞肺癌的治疗，现在我们将讨论基于已确立的生物标志物的肿瘤免疫治疗以及非小细胞肺癌的新兴疗法。Peters 医生，您能谈谈当今时代转移性非小细胞肺癌中已确立的 HER2 生物标志物吗？

**Peters 医生：**

HER2 是在研究乳腺癌同行中是众所周知的一种生物标志物，对吗？他们使用免疫组织化学或 FISH 分析观察 HER2 的扩增。在肺癌中，情况完全不同。我们也研究 HER2 [ERBB2]，但目前我们不研究表达或扩增。顺便说一下，它们在非小细胞肺癌中并没有很好的相关性。第三种修饰 HER2 的方法是突变，这同样与表达和扩增无关。我们观察 HER2 基因外显子 20 的插入，因为在肺癌中，这就是我们所说的驱动因子。因此，它导致了癌细胞恶性表型的所有特征和参数。因此，这是肺癌中一个非常有趣的靶点，HER2 突变通常在从不吸烟者和腺癌中发现，并确实导致了許多潜在针对特定疾病实体的治疗方案的选择。请记住 HER2 突变非常罕见。仅占非小细胞肺癌的 1% 到 3%。我们一直在尝试使用经典的 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂进行治疗，如达可替尼和阿法替尼，我认为它们是 ErbB 家族阻断剂，也是 HER2 阻断剂；然而，它们的反应率很低，不到 10%。我们一直在寻找像波齐替尼 (Pozitotinib) 这样的新药，这种药毒性极大。FDA 最近表示，波齐替尼 (Pozitotinib) 不能在目前的状态下获得批准。我们一直在寻找许多制剂，但他们在给药上有困难或反应率不够满意。

今天，我们有了一种新的后续治疗药物，fam-trastuzumab deruxtecan-nxki，它是 HER2 单克隆抗体的一部分。Fam-trastuzumab deruxtecan 与用于乳腺癌的曲妥珠单抗 (Herceptin) 相似。Fam-trastuzumab 与在肺癌中发生突变的 HER2 受体结合，化疗中的一个非常重要的成分是德鲁替康。这种抗体-药物偶联物在 HER2 突变的转移性非小细胞肺癌中实现缓解率约 55%。这种毒性是完全可以控制的，需要特别注意潜在的炎症性肺部疾病，但我们一直在研究如何使用它，当然，通过治疗更多的患者，我们会了解更多。有趣的是，这种治疗现在已经在常规铂类化疗加/减 IO [免疫疗法] 后的二线治疗中进行了评估，在未来，我们也可以在一线使用它。根据最初的试验设计，非小细胞肺癌 NCCN Guidelines 推荐 fam-trastuzumab deruxtecan 作为 HER2 突变转移性非小细胞肺癌患者的二线方案。

**Bruno 医生：**

谢谢您。现在，Lopes 医生，能否请您谈一下非小细胞肺癌的一些新靶点，特别是免疫疗法和抗体-药物偶联物？

[除了一种新的抗 HER2 制剂外，这些药物目前都没有在非小细胞肺癌 NCCN Guidelines 中推荐]

**Lopes 医生：**

在免疫疗法方面，我们有许多正在进行的临床试验。我们通常使用 CTLA-4、PD-1 和 PD-L1 作为主要靶点，但我们有新的、新兴的靶点和相应的制剂。例如，我们有一种抗 LAG-3，已经被批准用于黑色素瘤，目前正在肺癌中进行测试。我们也有一些抗 TIGIT 制剂，不幸的是有一些负面数据，所以我们不知道有多少这些新的制剂将向前发展。我们还进行了新的研究，研究检查点抑制剂，这些抑制剂超出了通常的淋巴细胞或抗原递呈细胞，但也研究了巨噬细胞功能等。因此，免疫治疗领域有大量新的制剂将进入临床试验，并有望最终进入临床。看到抗体-药物偶联物 [ADCs] 在肺癌中的发展也非常令人兴奋。Peters 医生谈到我们已经在乳腺癌中使用了相当长时间的抗 HER2 疗法，现在我们在美国已经有了用于转移性非小细胞肺癌抗 HER2 疗法的制剂，但是我们还有 2 个其他新兴靶点值得一提。一个是 HER3，另一个是 Trop2。

因此 HER3 已经成为我们能够克服对 EGFR 突变特异性治疗耐药性的非常有希望的途径之一，例如奥希替尼，它目前被推荐作为具有某些 EGFR 突变和转移性非小细胞肺癌符合条件患者的一线治疗选择方案。帕图单抗-德鲁替康对一线制剂奥希替尼治疗后病情恶化的患者似乎有效，缓解率在 35% - 40% 之间，这种制剂在不久的将来可能会得到更多的数据。我们非常高兴的另一个靶点是 Trop2。Trop2 在大约三分之二的腺癌、四分之三的鳞状细胞癌中表达，而在神经内分泌肿瘤中表达稍少。但是我们现在看到了以 Trop2 为靶点的抗体偶联物的发展。我们看到了缓解率，并且我们正在进行大规模的随机试验，希望最终能为我们展示抗体和药物偶联物组合所确定的作用。

**Bruno 医生：**

谢谢您，Lopes 医生。一些抗体-药物偶联物，特别是靶向 Trop2 的抗体-药物偶联物的一个有趣特征是，在无可操作基因组改变的情况下，除 KRAS 突变外，都能够对患者起作用。有趣的是，在无 EGFR 突变或 ALK 重排患者中，达托波他单抗-德鲁替康和曲妥珠单抗-戈维替康都有活性。您是否对这些药物针对特定转移性非小细胞肺癌患者的潜在作用充满热情？

[这些新制剂尚未被批准用于非小细胞肺癌]

**Lopes 医生：**

当然。这是一种非常有吸引力的创造新药的方法，通过使用特定的单克隆抗体和有效载荷，可以真正靶向癌症。如果我们将 SN-38 或其他我们实际使用的化学疗法的制剂与这些抗体-药物偶联物相结合，这些药物具有非常大的毒性，如果我们以更传统的方式使用它们，就像我们使用多西他赛和其他化疗制剂一样，它们的毒性将非常大，我们将无法获得大量活性。所以这些都是非常令人兴奋的药物，我们期待看到它们在临床上得到积极应用。

**Bruno 医生：**

那么，Lopes 医生，达托波他单抗-德鲁替康在第 1 期试验中表现出良好的缓解作用，在这方面取得了很大的进展，现在正在进入第 3 期试验。事实上，我们目前正在进行一项 3 期试验，该试验涉及接受初始化疗和免疫治疗的患者，并将他们随机分配到多西他赛组或达托波他单抗-德鲁替康组。

关于这些研究的初步结果，您了解哪些信息，或者能和我们分享些什么？

**Lopes 医生：**

关于 TROPION-Lung02 试验，我们所知道的是，我们已经看到初步数据显示，在约 6-7 个月的研究中，中位随访的三联疗法的总体缓解率在近 40% 的范围内。对于接受达托波他单抗-德鲁替康加帕博利珠单抗加铂化疗三联治疗的患者，疾病控制率为 84%。因此，这是非

常、非常有希望的早期数据，我们希望看到这些数据得到证实，并希望随着临床试验的成熟和更多数据的出现而得到扩展。

**Bruno 医生：**

感谢您。在第 3 章中，我们将讨论非小细胞肺癌治疗中的区域性考虑因素。请继续关注。

[第 3 章]

**Bruno 医生：**

刚刚加入的听众朋友们，您正在收听的是 ReachMD CME。我是 Debora Bruno 医生，今天我们邀请到了 Gilberto Lopes 和 Solange Peters 医生。我们正在讨论肿瘤免疫制剂目前和将来在早期、局部晚期转移性非小细胞肺癌中的作用。

欢迎回来。在讨论了非小细胞肺癌中已确立的生物标志物和新兴制剂的肿瘤免疫治疗后，现在让我们谈一谈治疗非小细胞肺癌时的全球考虑因素。

Peters 医生，在诊断和治疗非小细胞肺癌患者时，需要考虑哪些区域因素？

**Peters 医生：**

考虑到癌基因成瘾性，以及包括 PD-L1 在内的生物标志物，当今社会可能面临两大挑战。我现在在瑞士。许多同事在美国。我们确实觉得这些生物标志物检测不容易进行，除非我们是在学术环境中工作。重要的是要记住，即使在我们的国家，但更重要的是，在各国和各大洲，目前这种分子表征的可用性非常差。对于欧洲肿瘤医学协会，我们刚刚进行了一项调查，了解生物标志物评估的可访问性。我们观察到的是，首先，在一些国家可访问性非常差，特别是 NGS（下一代测序），更重要的是，它们经常得不到报销，这意味着只能自付费用访问，这当然使可访问性受到限制，而且本质上也可能是不平等的。因此，我们可以改进的第一件事是确保我们在欧洲工作的任何地方都可以进行做出治疗决定所需的生物标志物检测，从我们的国家开始，但也可以在其他国家开始。

第二个有趣的问题是我们应该什么时候进行这些检测？在学术环境中，我们可以获得早期诊断、生物标志物和 NGS 等。我认为，现在，在癌基因成瘾性和未突变的非小细胞肺癌中，新的、新辅助、辅助疗法的出现提出了关于反射测试的问题。即使在疾病早期，我们是否也应该在第一次活检时检测？例如，我们是否应该在术前对所有非小细胞肺癌患者进行 NGS 检测？这类问题反映了对所有患者的测试。当然，在非小细胞肺癌的所有阶段进行 NGS 检测只有在富裕的环境中才有可能进行。因此，许多此类问题都需要高质量的数据向前流动，以及调整针对所有这些可访问性目的的报销范围。

**Bruno 医生：**

是的，在诊断和检测非小细胞肺癌患者时，看到差异确实很有趣，但在某种程度上也令人担忧。我们目前有大量可操作的基因组改变，实际上，现在我们有 11 组非小细胞肺癌患者，他们有基因组改变，我们可以用 FDA 批准的药物进行靶向治疗。为了识别这些患者，我们当然需要对符合条件的患者进行生物标志物检测，目前最好的检测方法是使用下一代测序平台。

最近，我们看到美国国内的数据令人担忧。美国肿瘤学网络社区实践 (Oncology Network Community Practices) 的一项回顾性研究表明，在 2018 年至 2020 年期间接受治疗的晚期或转移性非小细胞肺癌患者中，只有不到 50% 的患者实际接受了当时推荐的 5 种生物标志物检测，以便在一线治疗时做出最佳决策。我们的小组还证明，在对 2017 年至 2020 年约 15,000 名晚期或转移性非小细胞肺癌患者的 Flatiron 数据集进行回顾性分析中，不到 50% 的患者在一线治疗前接受了 NGS 检测。

在 NGS 检测中，我们也看到了种族差异。一项具体的研究报告，36.6% 的白种人患者接受了 NGS 检测，相比之下，黑种人患者接受测试的比例为 29%。这当然非常令人担忧。

Lopes 医生，针对非小细胞肺癌患者的全面生物标志物检测，您认为主要的挑战是什么？不仅在美国，而且在全球范围内？

**Lopes 医生：**

我们现在已经做了十多年的基因组测试，它变得越来越重要，因为我们有更多的靶点和特定的疗法可以用来改善我们患者的生活质量和寿命。当我们把目光投向美国以外的地方时，情况甚至比我们今天在这里分享的还要糟糕。我们查看了几年前巴西的数据，显示只有不到 20% 的患者接受了 EGFR 突变检测，公共部门出现这种情况的主要原因是因为患者无法获得检测。即使他们进行了检测，他们也无法获得阻止 EGFR 突变的特殊疗法。我们也看到生物标志物检测的可及性正在下降，不仅仅是在巴西，在拉丁美洲和世界各地的许多国家也是如此，这一差距还在继续扩大，特别是如上所述，我们有了更多的靶点和更多的疗法时。

我们也有生物学上的差异。众所周知，亚洲患者的 EGFR 突变率通常在 40%-50% 之间。在这个国家，我们有时会忘记的是，西班牙裔的 EGFR 突变发生率约为 25%，黑人中观察到的约为白人的一半，所以大约为 5%-8%。所以我们检测病人的方式存在差异，但我们在不同人群中看到的突变发生率也存在生物学差异。毫无疑问，我们需要继续努力使基因组检测更加广泛，药物的获取也必须改善，特别是在美国以外的地区。

**Bruno 医生：**

感谢您发表意见。这次对话非常棒，非常有活力。总之，随着纳武利尤单抗和阿替利珠单抗获批分别在这些特定环境下使用，我们现在有能力在早期非小细胞肺癌患者的新辅助和辅助治疗中使用免疫疗法。正如 Lopes 医生所讨论的那样，我们很高兴看到靶向 HER3 和 Trop2 等其他改变的新肿瘤免疫制剂即将上市。Peters 医生很好地解释了曲妥珠单抗-德鲁替康目前已批准用于治疗一线治疗后 HER2 阳

性转移性非小细胞肺癌患者中的作用。

我们还在这里讨论了对晚期非小细胞肺癌患者进行广泛、全面的基因组检测的问题，不仅在美国，而且在全球范围内。

所以今天我们讨论了几种生物标志物和肿瘤免疫制剂。务必要明白这不是一个囊括所有的列表；非小细胞肺癌 NCCN Guidelines 推荐其他靶向药物和免疫疗法。

当我们谈到靶向 LAG-3、TIGIT、HER3 和 Trop2 时，我们希望确保听众明白，这些是可能即将使用的治疗方法和策略，尚未获得 FDA 批准，也没有得到非小细胞肺癌 NCCN Guidelines 的推荐。

好的，以上就是我们今天要说的全部内容。感谢各位听众，也感谢 Peters 医生和 Lopes 医生的参与，感谢你们给大家分享了宝贵的见解。很高兴今天能与您进行对话。谢谢您。

**主持人：**

您收听到的是 ReachMD CME。本活动由 Prova Education 举办。

要获得免费的 CME 学分，或下载本活动，请前往 [ReachMD.com/Prova](https://ReachMD.com/Prova)。感谢您的收听。