

第 1 集：如何对非小细胞肺癌患者应用指南建议的广泛分子分析？

Paz-Ares 博士：

欢迎收听 ReachMD CME，我是 Luis Paz-Ares 博士。

Gubens 博士：

我是 Matt Gubens 博士。

Paz-Ares 博士：

NCCN 指南建议对晚期非小细胞肺癌患者进行广泛分子检测。那么，**Matt**，当您接诊一位被诊断为转移性非小细胞肺癌的患者时，您现在如何进行生物标志物检测？

Gubens 博士：

肺癌有大量可操作的基因组靶点，因此，尤其是非鳞癌患者，即使是在选定的鳞癌患者中，也必须从一开始就进行广泛的分子分析。这比过去零敲碎打的方法要快。它能保存组织。它能为我们提供所需的答案。

一般来说，我会把它当作一个单一的下一代测序（或 NGS）测试。它可以基于 DNA 或 RNA。我们小组倾向于 RNA，因为它的融合捕捉效果更好一些，但实际上任何一种技术都足够了。最起码，您要检测一组突变和融合，我们有针对这些突变和融合的靶向治疗：EGFR、ALK、ROS1、BRAF、NTRK、MET、RET、KRAS、HER2。实际上，任何现代 NGS 基因组合都能捕捉到所有这些信息。

另一个问题是，我们是根据活检组织还是液体活检技术的组织来做这项工作？我认为这些可以相辅相成。当然，随着时间的推移，组织活检一直是黄金标准，现在我仍然会送去做组织活检。但如果患者的疾病负担和症状较重，或者如果我们有机会在等待活检结果出来时进行液体活检，我也会送去做液体活检。这样可以互补，也可以更快。但需要记住的关键是，当液体活检结果呈阳性时，您可以相信并根据结果采取行动。如果没有显示结果，您仍然需要等待组织活检，因为有时您的情况可能低于液体活检的检测水平。

当然，PD-L1 也必不可少。检测也许并不那么重要，但如果没有靶向治疗的机会，您也希望以此来选择要用哪一种免疫疗法或化学免疫疗法方案。这样会更快出结果。因此，尤其是在非鳞癌患者中，即使已经掌握了 PD-L1，也必须等待 NGS。

Luis，那早期非小细胞肺癌呢？在这种情况下，如何进行分子检测？

Paz-Ares 博士：

我不得不说，我现在并没有把我希望获得的晚期与早期相比的信息进行太多区分。此外，务实地说，使用广泛的基因组合进行 NGS 检测将真正缩短我们获得信息的时间，目前也将提供更多信息。当然，最起码我可能需要表皮生长因子受体 (EGFR) 和间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 分析。

因此，在我所在的机构，我们通常会进行默认检测。那么，当我的病理学家看到活检时，不管是晚期还是早期，他们通常都会进行 NGS 检测。可以说，液体活检在这方面的实用性较低，因为在早期，尤其是第一期，我们较少获得足够的 ctDNA 来进行检测。但正如您所说，这可以是互补的。

其次，我当然希望肿瘤上有 PD-L1 表达。这也有助于我决定该特定患者是否可以在手术前进行化疗 / 免疫疗法，或者在手术后先进行化疗后再进行免疫疗法。所以我认为分子检测和分子信息对于指导当今的治疗确实至关重要。

Gubens 博士：

我完全同意。再说一次，我认为您是对的，如果能让病理学家进行反射测试，就能真正缩短时间范围，让患者尽快得到适当的治疗。

我们最近正在考虑的一项新兴的、令人关注的额外检测，是与肿瘤类型无关的德曲妥珠单抗的批准。除了在 NGS 中寻找 HER2 突变外，我现在还寻找 HER2 表达，因为如果我们碰巧发现 3+ 表达，即使没有突变，我们也可以在二线及二线以后进行另一种治疗。

Paz-Ares 博士：

当然。我敢肯定，在未来几年里，我们还将增加许多其他生物标志物，为患者的治疗提供真正的指导。但最重要的是，如果没有正确的分子信息，我认为我们就无法对患者进行各种正确的治疗。

我认为，这是一次简短但精彩的讨论。因此，我希望我们的讨论能引起您一些思考。非常感谢您的收听。

第 2 集：在新辅助和辅助治疗中，哪些临床证据推动着免疫疗法指南的制定？

Yu 博士：

欢迎收听 ReachMD CME，我是 Helena Yu 博士。

Paz-Ares 博士：

我是 Luis Paz-Ares。

Yu 博士：

欢迎。近年来，免疫疗法已被纳入早期非小细胞肺癌的治疗范式。

Luis，您能告诉我，在新辅助和辅助治疗中，有哪些临床证据推动着免疫疗法指南的制定？

Paz-Ares 博士：

好的。那么，我的意思是，它从历史顺序开始。我们首先证明了辅助免疫疗法在这种情况下发挥的作用。那些在化疗后实际接受切除术的患者确实从使用 PD-L1 抑制剂（如阿替利珠单抗）的免疫疗法中获益，这一点已在 IMpower010 试验中得到证实。该试验显示，对于有 PD-L1 阳性表达的 II 期和 III 期患者，无病生存期明显改善，危险比约为 0.71，这似乎对生存率实际产生了影响，特别是对于 PD-L1 表达水平较高的患者，其细胞中 PD-L1 表达水平超过 50%，危险比为 0.42。

我不得不说，在这种情况下，帕博利珠单抗显示了一致的数据，但根据 PD-L1 表达，获益并不明显。在新辅助治疗中，我们也掌握了大量数据。事实上，在开始接受 3 个周期的化疗联合纳武单抗治疗之前接受治疗的患者，其病理完全缓解率更高，达到 24%，而单独接受化疗时仅为

2%。实际上，这也证实了在无事件生存期方面的益处，危险比在 0.62 范围内。这些数据似乎也确实与总生存期的改善有关。

重要的是，这种获益与 PD-L1 表达有关，所以 PD-L1 在肿瘤中阳性表达的患者似乎比阴性表达的患者获益更多，但实际上仍有一些获益。

所以事实是，在对辅助和新辅助治疗这些方法进行研究之后，已经有许多试验在围手术期治疗中实际研究免疫疗法的作用。那么，Helena，在这些具体情况下，有什么证据推动了免疫疗法指南的制定？

Yu 博士：

是的。我们在围手术期治疗中确实有很多新数据。Luis，正如您提到的，我们最初有辅助免疫疗法，后来又有新辅助免疫疗法，最近我们又在围手术期治疗领域获得了批准。在这一领域，我们可以使用三种药物：帕博利珠单抗、度伐利尤单抗，以及最近的纳武单抗。所有这些研究在研究方案上都以相同的主干为重点，即患者接受新辅助化疗并使用相应的 PD-1 抑制剂，然后继续接受手术切除，然后接受为期约一年的辅助免疫治疗并使用帕博利珠单抗、度伐利尤单抗或纳武单抗。

实际上，所有这三种方案都显示出卓越的疗效，我们看到主要病理缓解率和完全病理缓解率都有明显、显著的改善，无事件生存期也有改善。所以我认为这些都是值得考虑的好方案。我认为，我们还没有直接数据来真正说明单纯的新辅助治疗与围手术期治疗相比是否真的更胜一筹。对于有完全病理缓解的患者，是否有必要进行辅助治疗也存在一定的疑问。但所有这些当然仍是方案，我认为在未来，我们很可能会看到新的研究，这些研究将考虑病理缓解，以帮助我们在辅助治疗中决定护理。

好了，我们今天的讨论就到这里。Luis，感谢您的精彩讨论，也感谢听众的聆听。

第 3 集：如何在围手术期治疗中纳入符合指南的免疫疗法？

Gubens 博士:

欢迎收听 ReachMD CME, 我是 Matt Gubens 博士。

Yu 博士:

我是 Helena Yu 博士。

Gubens 博士:

我们来看一个病例, 开始我们的讨论。我最近接诊了一位 69 岁的健康女性, 她有 30 包年的吸烟史, 在诊断出 COVID-19 感染后出现了持续咳嗽。计算机层析成像扫描 (CAT) 显示, 左上叶有一个 5.4 厘米的肿块和一些轻微的淋巴结肿大。我们做了正电子发射断层扫描 (PET)。结果显示, 左上叶肿块中存在氟脱氧葡萄糖 (FDG) 亲和力。她接受了使用气道内超声的支气管镜检查。左上叶肿块显示为鳞状细胞癌, 但幸运的是, 所有淋巴结样本结果均为良性。PD-L1 的表达率为 95%, 没有可操作的突变, 所以我们将其分期为 2B 期 T3N0M0。她的肺功能检查 (PFT) 结果有利于切除手术, 我们的外科医生同意进行新辅助治疗的计划。我们继续使用帕博利珠单抗以及卡铂和吉西他滨 4 个周期。手术前的 CAT 扫描结果显示有部分缓解。她接受了手术, 术后病理结果显示有主要病理缓解。残留的肿瘤存活率为 5%。

我们当时讨论了各种方案, 她选择在手术后继续使用帕博利珠单抗, 总共完成 1 年疗程。所以我们对她的前 4 个周期治疗给予肯定, 然后她完成了一年疗程。

Yu 博士, 您对这个病例的印象如何, 您如何看待围手术期治疗这个非常令人兴奋的新兴领域?

Yu 博士:

是的, 我认为这是一个不断变化的领域, 我们先有辅助治疗, 然后是新辅助治疗, 现在, 实际上还有围手术期治疗方案。我的意思是, 这听起来像是我们很多人在实践中都会遇到的基本病例。我认为, 如果肿瘤体积较大, 进行新辅助治疗显然是有意义的, 而这正是我会做的。我想, 也许我会稍微倾向于使用紫杉类药物, 所以我会给予这种药物。但我认为使用帕博利珠单抗绝对是有意义的。

我想对您很好奇。当您看到病理报告，了解某人是有主要病理缓解、完全缓解还是无缓解时，您的治疗管理是否有任何改变？这是否会改变您在辅助治疗中的做法？

Gubens 博士：

这是一个很好的问题，遗憾的是，我们在这个领域还没有太多针对这些机会的直接数据。因为我认为，真正的两大选择是围手术期治疗，我们三个不错的选择，但也有单独进行新辅助治疗的机会，以及美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准的方法，当然还有纳武单抗联合化疗，但我们总是可以在合适的情况下在手术后停止治疗。我承认，在我的实践中，我被动摇了，认为当患者有完全病理缓解时，我确实会在共同决策的情况下，当时讨论停止治疗，并表示您有显著的免疫治疗反应；您已经进行了适当的切除手术；也许放弃正在进行治疗实际上是可以的。然而，如果还有存活组织或没有主要病理缓解，我倾向于也许想采取谨慎、全面的方法，提供更多的治疗，但我认为这是一个新兴领域，可以尝试了解需要哪些额外的治疗，尤其是当病理缓解不强烈时。

您的方法是什么？

Yu 博士：

是啊，我的想法和您差不多。我认为挑战在于我们拥有能够看到手术切除样本的新数据，您说得非常对。我认为，当有人有残留肿瘤时，就说您的治疗结束了，这种感觉并不好。不过，这也不一定是在证据指导下进行的，因为我确实认为单独进行新辅助治疗是合适的。我想，我们的下一代围手术期研究肯定会考虑到多平面重建 (MPR) 和完全病理缓解，以及 ctDNA 并研究微小残留病变 (MRD)。我认为我们即将迎来下一次迭代。但是，如果没有前瞻性的数据作为指导，我就会像您说的那样去做。我认为，如果[手术后]有任何残留肿瘤，我肯定会与患者讨论继续接受那一年治疗的想法。

Gubens 博士：

我很好奇。NCCN 中提到，除了检查 PD-L1 外，我们至少还应该检查表皮生长因子受体 (EGFR) 和间变性淋巴瘤激酶 (ALK)。我很好奇您对此的看法，以及您如何将其用于您所在机构的决策中。

Yu 博士:

这也是一个很好的问题。幸运的是，我认为我们机构确实有 EGFR 和 ALK 的快速检测，我肯定会对所有病例进行该项检查。我认为，我们有不同的临床试验方案，如果患者有驱动突变，那么他们可能有资格参加。

如果有人肿瘤委员会讨论后确实需要新辅助治疗，而且恰好有 EGFR 突变，在没有 NeoADAURA 或其他数据的情况下，我们现在通常的做法是实际先进行化疗，然后在适当的情况下进行手术切除。然后，根据 ADAURA，我会在之后给予奥希替尼辅助治疗。

您呢，Matt?

Gubens 博士:

完全同意。

不过，我们的时间到了。我们希望本次简短的病例回顾能对您有所帮助，非常感谢您的收听。

第 4 集：在转移性非小细胞肺癌的一线治疗中，有哪些数据支持对 PD-L1 阳性患者采用基于免疫疗法方案的治疗指南？

Paz-Ares 博士:

欢迎收听 ReachMD CME，我是 Luis Paz-Ares 博士。

Yu 博士:

我是 Helena Yu 博士。

Paz-Ares 博士:

对于 PD-L1 阳性的转移性非小细胞肺癌患者，免疫疗法联合或不联合化疗是标准的一线治疗。

Helena，有哪些数据支持在非鳞状非小细胞肺癌中使用免疫疗法的指南？

Yu 博士:

是的, Luis, 我认为在过去 10 年里, 有一些开创性的研究确实改变了我们对非小细胞肺癌的一线治疗。所以, 实际上, 非鳞癌领域的重大研究是 KEYNOTE-189 研究, 该研究当然是使用化疗联合或不联合帕博利珠单抗, 结果显示总生存期 (危险比为 0.6) 和无进展生存期 (0.50) 均有明显改善。我们确实看到了最新的 5 年期数据, 这些数据确实表明, 随着时间的推移, 这种生存获益得以保持。

所以, 对于 PD-L1 表达不明确 (0 至 100%) 的患者, 您可以考虑 KEYNOTE-189。我想我们中的很多人都关注, 对于 PD-L1 表达超过 50% 的患者, 我们关注 KEYNOTE-024 的数据, 该研究选取了 PD-L1 表达超过 50% 的患者, 并将他们随机分组为使用帕博利珠单抗与使用化疗。这再次显示出一致的总生存期获益, 危险比为 0.63。

然后我认为, 还有数据表明, 如果我们加强护理会怎样? 那么, 免疫检查点抑制剂 (ICI) / ICI 联合化疗的方案之一是 [CheckMate] 9LA 研究, 该研究招募了患者, 并给予他们伊匹单抗、纳武单抗和 2 个周期的化疗, 对比 4 个周期的化疗, 该研究也显示出明显的危险比获益, 这可能是我们可以讨论的一种方案, 但前提是考虑潜在的高风险患者或肿瘤负荷高的患者。

Luis, 您能给我概述一下支持在鳞状非小细胞肺癌中使用免疫疗法之指南的数据吗?

Paz-Ares 博士:

当然, Helena。我认为, 实际上, 鳞状细胞肺癌和转移性疾病的数据与非鳞癌领域的数据非常相似。我们对非鳞癌患者进行了脑转移或姑息性试验, 在某些情况下, 这些试验也包括鳞状非小细胞肺癌患者。

所以, 在目前我们有适应症的试验中, 免疫疗法作为单药可用于高表达 (超过 50%) 的患者, 而这是基于 KEYNOTE-024 或 042 等试验。此外, 西米普利单抗数据也显示了类似的获益, 甚至 IMpower110 试验也显示了在这种情况下下的获益。

对于 PD-L1 小于 50% (即 1% 至 49% 或小于 1%) 的肿瘤患者, 我们有使用不同化疗组合的数据, 通常是卡铂联合紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇, 配合不同的免疫疗法, 如帕博利珠单

抗。我们也有使用其他药物（如西米普利单抗）的数据，除此之外，我们还有您提出的使用双重免疫疗法伊匹单抗 / 纳武单抗联合或不联合化疗的数据。根据患者的情况，我们有多种替代方案可供选择。重要的是，看到这些长期生存数据，也许对于 PD-L1 阴性的患者来说，他们可能有一些特定的基因组畸变，如 KEAP1 或 LKB1 突变，其中一些双重免疫疗法组合可能是一个合理的替代方案。

Yu 博士：

当然。这些患者也许真的愿意承担风险，忍受更多的毒性，因为可能会有潜在的益处，而且我们知道，STK11 和 KEAP1 患者对标准疗法确实没有强烈的反应。

Paz-Ares 博士：

好了，本次讨论虽简短，但很精彩。希望我们的讨论能引起您一些思考，感谢收听。

第 5 集：对于转移性非小细胞肺癌的一线治疗选择，尤其是在有可操作突变的患者中纳入靶向治疗方面，有哪些指南建议？

Yu 博士：

欢迎收听 ReachMD CME，我是 Helena Yu 博士。

Gubens 博士：

我是 Matt Gubens 博士。

Yu 博士：

Gubens 博士，对于患有转移性非小细胞肺癌和有选择性可操作突变的患者，靶向治疗已真正成为标准的一线治疗。Matt，对于有常见的表皮生长因子受体 (EGFR) 突变或间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 融合的患者，有哪些指南建议？

Gubens 博士：

当然，对于 EGFR 而言，奥希替尼早已成为护理标准。中位总生存期为 18 个月，耐受性极佳。但今年，除了奥希替尼外，我们还在指南中增加了 2 个新方案。其中一个方案来自 FLAURA2。

有机会给予奥希替尼联合化疗，与单独使用奥希替尼相比，显示出无进展生存期，不过尚无总生存期获益。

另一项试验提供了抗 EGFR 和上皮间质转化 (MET) 的双特异性抗体埃万妥单抗，以及第三代酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 拉泽替尼，同样，与单独使用奥希替尼相比，显示出无进展生存期，但尚无总生存期获益。

这确实丰富了对话内容。这需要与患者进行更长时间的交流，因为这些都是真正可行的治疗。我们确实必须考虑患者特有的因素。他们是否患有更高风险的疾病，如明显的脑转移、多种并发突变，尤其是 TP53，甚至考虑外显子 19 与 L858R。我们还必须考虑排序，因为关于 EGFR 的一点是，如果我不在一线给予埃万妥单抗，我总是可以在二线给药。如果我不一开始就进行化疗，我可以在二线或三线进行化疗。

当然，对于 ALK，我们的 TKI 方案也已推出多年。我们先有克唑替尼，然后是第二代药物艾乐替尼和布格替尼，现在又有了洛拉替尼。任何第二代和第三代药物都是合适的首选一线方案，但务必要注意到去年在 ASCO 2024 出现的数据，即洛拉替尼对比克唑替尼的 CROWN 数据，该数据向我们表明，该人群的中位无进展生存期在 5 年时甚至还没有达到。所以我认为，我们很多人一直以来都是在对艾乐替尼和布格替尼产生耐药性时在二线给予洛拉替尼，现在正积极考虑将其用于一线治疗。

Helena，您能告诉我们，对于有其他一些可操作突变的患者，有哪些指南建议吗？

Yu 博士：

是的，很难一一列举，所以我们将重点介绍几个。这些都是罕见的驱动突变。就拿 ROS1 来说。目前，在 NCCN 指南中，有 3 种首选的 ROS1 抑制剂。第一种是克唑替尼。这是我们最初的 ROS1 抑制剂，我们对该药物非常熟悉，过去我们曾在 ALK 和 MET 外显子 14 领域中使用过该药物。

随后又出现了恩曲替尼和洛普替尼。两者都对 ROS1 有更强的特异性，但也对神经生长受体酪氨酸激酶 (NTRK) 有抑制作用。我认为这与副作用有关。我认为恩曲替尼和洛普替尼都是很好的药

物，它们的疗效比克唑替尼略有增强，尤其是中枢神经系统 (CNS) 穿透力更强，所以能很好地控制颅内疾病。当然，在另一方面，它们也会产生一些神经毒性。所以，有时这些药物对于我们的患者来说可能有些难以控制。同样，减少剂量在这方面也很有帮助。但在这两个新药物之间，确实具有均势性。

那么对于转染重排 (RET) 融合，我们实际上有 2 种方案：普拉替尼和塞尔帕替尼。这两种 RET 抑制剂都有很好的颅内和颅外活性，中位无进展生存期约为 14 到 16 个月。我认为 RET 抑制剂也有独特的毒性。可能会出现腹泻、高血压、口干，肝功能检测也会有一些升高，但一般都能很好地耐受。最后，对于 MET 外显子 14 跳跃突变，NCCN 指南中同样有 2 种首选的 MET 抑制剂：卡马替尼和特泊替尼。我认为，这两种药物在一线 TKI 初治领域都有更好的疗效，所以会更倾向于将它们用作一线治疗。在使用 MET 抑制剂时，我们确实也会看到一些独特的毒性，下肢水肿和低白蛋白血症会对我们的患者产生很大影响。

Matt，您讨论了我们对常见 EGFR 突变的方案，那么，如果患者出现常见 EGFR 突变，您现在的做法是什么？您是采用一种标准治疗，还是针对不同人群采取不同的方案？

Gubens 博士：

我再次与大家交流，我想分享我们所掌握的数据。我想说的是，对于很多患者来说，我仍在一线使用奥希替尼。也许，有特殊疾病负担的患者除外。即使是脑转移也不会让我惊慌失措，因为我们真的可以单纯使用奥希替尼或通过定向立体定向放射外科手术来控制脑转移。

您呢？

Yu 博士：

一样。我认为，在没有总生存期数据的情况下，我承认这些数据可能会迫使我改变我的做法，我确实一直将奥希替尼作为我的默认治疗方案，然后也许在对特定患者进行共同决策后，选择升级护理。不过，我也非常喜欢在后线治疗中拥有多种方案。

好了，我们今天的讨论就到这里。**Matt**，感谢您的精彩讨论，也感谢听众的聆听。

第 6 集：在转移性非小细胞肺癌的二线治疗中，指南中基于分子改变的治疗方案有哪些？

Yu 博士:

欢迎收听 ReachMD CME, 我是 Helena Yu 博士。

Paz-Ares 博士:

我是 Luis Paz-Ares 博士。

Yu 博士:

目前, 靶向治疗已被纳入转移性非小细胞肺癌的二线治疗。

Luis, 在二线治疗中, 对于出现常见致敏表皮生长因子受体 (EGFR) 突变或间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 重排的患者, 有哪些指南建议?

Paz-Ares 博士:

对于出现 EGFR 突变的患者, 在病情进展时, 我们通常会研究他们的初始治疗。如今, 在大多数情况下, 我们使用第三代酪氨酸激酶抑制剂 (TKI), 如奥希替尼。所以在复发时, 如果可行的话, 我们倾向于做某种类型的活检, 液体或固体, 或者根据检查结果一个接一个地做。如果我们真的能够发现有一种基因组畸变是可靶向的, 并且是导致耐药性的原因, 我们就可以考虑给予特定的治疗。如果我们无法做活检, 如果我们没有发现任何明显的进展机制, 我认为目前的护理标准可能是 MARIPOSA-2 类型的方案, 即埃万妥单抗联合化疗。在这种情况下, MARIPOSA-2 试验结果表明, 缓解率的提高非常明显, 而且确实对时间依赖性结果 (如无进展生存期) 产生了影响, 危险比为 0.48。这就意味着您的复发风险降低了 50% 以上。

至于 ALK 重排, 如今我很确定大多数患者都会开始使用洛拉替尼, 但也可能有些患者正在使用其他 ALK 抑制剂, 如艾乐替尼, 那么在复发时, 这取决于您在一线治疗时使用的疗法; 在未使用洛拉替尼的情况下, 通常我们会在复发时使用洛拉替尼。在使用洛拉替尼治疗的情况下, 有很多机会可以使用化疗等疗法, 但也有一些新型药物, 其数据前景看好, 但尚未被相关机构正式接受。

好的。那么, Helena, 我的问题是, 在二线治疗中, 对于有其他一些可操作突变的患者, 有哪些指南建议?

Yu 博士:

是的。Luis，我认为您提出了一个很好的观点，我们过去在一线治疗中只有一种方案，第二种方案是什么也很清楚，但现在，对于所有这些来说，真正取决于您在一线治疗中得到了什么，这决定了您在二线治疗中可以得到什么。

那么对于 KRAS G12C 改变（当然，这是最常见类型的 KRAS 改变），大多数患者将在一线治疗中接受化疗和免疫疗法。然后在二线治疗中，两种获批药物是索托拉西布和阿达格拉西布。我认为，就疗效而言，它们的表现其实很相似。两者的总体缓解率都在 35% 至 40% 左右。无进展生存期在 6 到 7 个月的范围内。所以我认为，这些都是我们可靠的二线适应症。

对于 HER2 改变，我们有德曲妥珠单抗。这是一种经美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准的 NCCN 建议用于有 HER2 突变患者的二线治疗。然后，我们还在进行一项研究，看看是否能将其转移到一线。我们将拭目以待，因为它在二线治疗中具有出色的疗效。至于 ROS1，比较罕见，约占所有肺癌的 1% 至 2%，有不同的方案。我认为，过去也许这些患者可能已经接受了克唑替尼，那么洛拉替尼或洛普替尼都是适用于患者的方案。当然，如果他们一开始就接受了化疗，我们就可以给予洛普替尼，作为第一种 TKI。

好了，本次讨论虽简短，但很精彩。我希望我们的讨论能引起您一些思考。感谢收听。

Paz-Ares 博士:

谢谢。

第 7 集：如何将符合指南的护理与分子靶向治疗纳入二线患者的管理？

Yu 博士:

欢迎收听 ReachMD CME，我是 Helena Yu 博士。

Gubens 博士:

我是 Matt Gubens 博士。

Yu 博士:

那么, Matt, 我们从一个病例开始讨论。我有一位 67 岁曾经有吸烟史的患者, 起初表现为 IV 期疾病, 右上叶有一个 8 厘米大的原发病灶, 并转移到淋巴结和骨骼。他的初步分子检测发现了 KRAS G12C 突变, 同时还发现了 KEAP1 突变。肿瘤中 PD-L1 表达率为 40%。

那么, 对于这种初步表现, 您与患者就全身治疗进行了哪些讨论, 无论是现在还是在我们发现 KRAS 突变的二线治疗中?

Gubens 博士:

找到可靶向的突变总是令人兴奋的, 但我们需要与患者进行讨论, 告诉他们, 尽管我们有治疗这种疾病的药物, 但它确实是一种二线药物, 所以我们必须从标准的全身治疗开始。我确实谈到了免疫疗法、化学免疫疗法、双重免疫疗法等标准方案。从本质上讲, 您的患者出现了并发突变, 我认为有一些非常令人关注的数字, 但就我们选择单独免疫疗法还是化学免疫疗法而言, 也许并不完全确定。我至少会进行化学免疫疗法。我也会考虑为您的患者使用纳武单抗 / 伊匹单抗, 然后再将 KRAS 抑制剂保留到二线治疗。

您会对患者使用哪种治疗方法?

Yu 博士:

是啊, 没错。有关 STK11 和 KEAP1 的新兴数据非常引人注目, 您说得非常对。对于这位患者, 我会考虑 9LA 或 POSEIDON 方案。但就目前而言, 或者至少就这位患者而言, 我们确实讨论过不同的方案。我认为双重检查点、免疫疗法/免疫疗法联合让他有些害怕, 所以我们开始使用卡铂、培美曲塞和帕博利珠单抗, 按照 KEYNOTE-189 试验方式, 他的原发性肿块和淋巴结缩小了, 骨病变也出现了一些硬化, 这对他来说确实有很大的临床获益。

在大约 10 个月的时间里, 他的情况良好, 但后来确实出现了呼吸急促加重的情况, 并出现了新的右侧积液。进行了胸腔穿刺术, 证实新的积液是恶性的。然后我们讨论开始使用其中一种 KRAS 抑制剂。所以, 我们同时拥有阿达格拉西布和索托拉西布这两种潜在方案。

您更喜欢哪一种方案，还是您认为这两种方案之间具有均势性？

Gubens 博士：

目前还没有直接的数据。不要指望很快就会有。最近，我一般都会选择阿达格拉西布。我认为，就获益而言，数据更可靠一些。如您所知，索托拉西布未能完全跨过在二线治疗中强有力地击败多西他赛这个障碍，这令人失望。但我认为两者都合适。我碰巧选择了阿达格拉西布作为我的二线治疗方案。不过，我必须警告患者，并主动让他们认识到我们必须注意的肝毒性以及其他副作用，如水肿、胃肠道毒性、肌酸磷酸激酶 (CPK) 升高、肌酐升高。实际上，这些疗法并不像我们在靶向治疗中使用的其他一些口服疗法那么简单。

您呢？

Yu 博士：

当然。我认为挑战并不那么简单。虽然有一定的疗效，但显然不如我们看到的其他一些针对表皮生长因子受体 (EGFR) 和间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 的靶向治疗的疗效强。我也有点倾向于使用阿达格拉西布。他们展示的一些中枢神经系统 (CNS) 数据也让我印象深刻。当然，这位患者并没有原有中枢神经系统转移，但我一般都会遇到这种情况。但同样，我认为在这方面没有直接的数据则具有均势性。

于是，我开始给他使用阿达格拉西布，每天两次，每次 600 毫克。他对阿达格拉西布的反应确实也相当快。我们不得不为他插上 PleurX 猪尾型导管，但实际上，他在接受治疗 1 到 2 个月后，积液确实减少了，肺部的一些病变也减轻了。所以，这是良好的部分缓解。

就副作用而言，正如您所说的那样。他的肝功能检测结果确实有些升高，因此我们最终减少了剂量，同时还出现了一些胃肠道毒性。但同样，我认为我们善于控制的许多毒性确实可以通过减少剂量来缓解。实际上，他仍在接受阿达格拉西布治疗。

我想我们已经有了第一代 KRAS 抑制剂，但我想您和我，可能还有很多其他人，都在期待着下一代。在 KRAS 领域，有哪些新疗法让您感到兴奋？如果患者问：“医生，您接下来会为我安排什么治疗？”，您该如何回答？

Gubens 博士:

NCCN 指南的首页就明确指出，临床试验是我们治疗这些患者的关键组成部分。我真的告诉患者，我们有很多方法。

我们也发现了这种多年来一直很难靶向的突变。我们正在努力寻找答案，我认为除了这些令人兴奋的 G12C 抑制剂外，泛 KRAS 抑制剂也会对 KRAS 的其余部分产生积极影响。所以，请继续关注。的确，二线及二线以后的治疗仍在进行，但我们会看到一些一线使用化疗 / 化学免疫疗法的联合方法，以及一些新型泛 KRAS 药物。

Yu 博士:

是的，这是一个非常令人兴奋的领域，我想未来还会有更多。不过，我们的时间到了。我们希望本次快速病例回顾能对您有所帮助，非常感谢您的收听。

第 8 集：非小细胞肺癌围手术期和局部晚期治疗中有哪些新兴的、改变实践的方向？

Paz-Ares 博士:

欢迎收听 ReachMD CME，我是 Luis Paz-Ares 博士。今天，我将简要概述非小细胞肺癌围手术期和局部晚期治疗中的新兴、改变实践的方向。事实上，我将特别讨论 CheckMate 77T 和 LAURA 试验。如您所知，这两个适应症最近都获得了美国食品药品监督管理局 (FDA) 的批准。

从 CheckMate 77T 试验开始，这是一项在围手术期治疗中的随机试验，将患有可切除的 IIA 期至 IIIB 期非小细胞肺癌、无表皮生长因子受体 (EGFR) 或间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 重排的患者随机分为两组，一组接受 4 个疗程的化疗联合安慰剂 (对照组)，另一组接受 4 个疗程的纳武单抗联合化疗，然后在两个治疗组中进行手术，之后纳武单抗组的患者继续使用纳武单抗一年。

我们现在有大量数据表明，该试验的主要终点已经达到，纳武单抗组的复发率明显降低，无事件生存期明显改善，危险比为 0.58，而这实际上影响到了该试验中的所有相关亚组患者。重要的是，病理完全缓解率也有所增加，对照组为 5%，而实验组为 25%。主要病理缓解也有所增加，12% 对比 35%。

所以总体而言，这些数据与其他围手术期试验的数据在某种程度上是一致的，如 KEYNOTE-671 试验、AEGEAN 以及其他一些已在此背景下进行的试验的数据。

关于 LAURA 试验，这是一项非常相关的试验，在患有不可切除疾病并接受放化疗的 III 期患者中进行。无论如何，这些患者应该有 EGFR 突变，并且在放化疗后如果没有进展，就会被随机分为两组，一组接受奥希替尼，标准剂量为 80 毫克 / 天，而另一组则接受安慰剂。

记住，随机分配比例为 2:1，而治疗实际上影响了这些患者的无进展生存期，大大降低了复发风险，危险比为 0.16。事实上，使用奥希替尼治疗后，出现远端转移但未出现进展的患者人数明显减少。我想在这里指出的是，一项子分析表明，通过正电子发射断层扫描 (PET) 进行分期的患者和未通过 PET 扫描进行分期的患者都能从中获益。重要的是，我们在研究复发时间时发现，复发率明显降低，不仅是局部复发率，而且远处复发率也有所下降，正如我们所提到的。重要的是，接受奥希替尼治疗的患者中枢神经系统 (CNS) 进展的发生率明显下降。

所以，综合这些数据，我认为明天在您的诊所里就会出现一些治疗局部晚期疾病患者的新机会。如果患者有 EGFR 突变，又不适合手术治疗，他们可以接受放化疗，放化疗后如果病情没有进展，那他们真的非常适合接受奥希替尼。

对于那些确实患有野生型疾病并处于 II 期或 III 期的患者来说，他们可能是接受围手术期治疗的理想人选，并有多重可能性。在这些方案中，您可能在未来继续进行 CheckMate 77T 类型的方案，在新辅助治疗中使用化疗联合纳武单抗，术后继续使用纳武单抗。

好了，我的时间到了，希望这篇概述能对您有所帮助。非常感谢您的收听。

第 9 集：针对转移性非小细胞肺癌患者的新兴靶向治疗策略背后的临床证据

Gubens 博士：

欢迎收听 ReachMD CME，我是 Matt Gubens 博士。在本次简短的讲座中，我将带您了解一些临床数据，评估针对晚期非小细胞肺癌患者的新兴靶向治疗策略。

首先，我们来谈谈 **c-MET**。在约四分之一的非鳞状表皮生长因子受体 (**EGFR**) 野生型非小细胞肺癌患者中，**c-MET** 过度表达。我们已经听到了一些关于维汀-特立妥珠单抗（或 **Teliso-V**）的数据，**Teliso-V** 是第一类靶向 **c-MET** 的抗体药物偶联物。在这里，单克隆抗体与微管抑制剂有效载荷相连。至少在 1 期研究中，**Teliso-V** 显示出了良好的活性和安全性。

所以，在今年的美国临床肿瘤学会 (**ASCO**) 大会上，**Camidge** 博士公布了 **LUMINOSITY** 试验的结果。这项试验招募了既往接受过全身治疗，且通过免疫组织化学 (**IHC**) 检测发现 **c-MET** 过度表达的晚期转移性非小细胞肺癌患者。主要终点是总缓解率。队列包括非鳞状 **EGFR** 野生型和 **EGFR** 突变型患者，也有鳞状患者。

所以，鳞状队列和 **EGFR** 突变队列符合停止标准，但野生型队列符合在第 2 期扩展的标准。数据显示，对于已经接受过治疗的患者群体来说，总缓解率非常可观。**c-MET** 高的缓解率为 **35%**，中间值为 **23%**。缓解持续时间在 **7 至 9 个月** 范围内。无进展生存期在 **5.5 至 6 个月** 范围内，总生存期在 **14.2 至 14.6 个月** 范围内。

对于这种药物的安全性，我们需要注意的是外周感觉神经病变（约有 **30%** 的患者出现这种病变）和一些眼部相关症状，如视力模糊、角膜炎等。此外，我们一直在关注这些抗体药物偶联物中的间质性肺病 (**ILD**) 发生率，约有 **10%** 的患者出现了这种情况。所以，在我们所有的抗体药物偶联物（包括 **Teliso-V**）中都必须关注这种情况。

值得注意的是，这是在美国食品药品监督管理局 (**FDA**) 和生物制品许可申请 (**BLA**) 之前根据这些数据进行的。此外，还有一项三期研究正在进行中，该研究招募了一线治疗后的类似患者群体，他们将以 **1:1** 的比例被随机分配接受 **Teliso-V** 或接受护理标准多西他赛。我们期待着这些结果，其中共同的主要终点将是无进展生存期和总生存期，希望能对注册有所帮助。

话说回来，**HER3** 是一个非常重要的靶点。总体而言，这在绝大多数非小细胞肺癌中过度表达，约 **83%**。但在 **EGFR** 突变型肿瘤患者中，表达更高，达 **85% 至 100%**。记住，**EGFR** 是 **HER1**，所以这里有一种天然的家族联系，而 **HER3** 与 **EGFR** 酪氨酸激酶抑制剂 (**TKI**) 耐药性有关。德帕瑞妥单抗（或 **HER3-DXd**）是一种与拓扑异构酶抑制剂相连的 **HER3** 抗体。一期数

据非常可观，在经过大量预处理的 EGFR 突变型非小细胞肺癌中，缓解率为 39%，对 EGFR TKI 存在多种耐药机制。

于是就有了 HERTHENA-Lung01。研究设计的对象为晚期进展期 EGFR 突变非小细胞肺癌患者。已经接受过 TKI 治疗，也接受过铂类化疗。他们接受了德帕瑞妥单抗，主要终点是总缓解率。同样，三线及三线以后治疗的总缓解率为 30%，中位无进展生存期为 5 个半月，总生存期为 11.9 个月。同样重要的是，当我们研究这些抗体药物偶联物时，看看是否对中枢神经系统 (CNS) 有益始终是非常重要的。经证实，中枢神经系统的缓解率为 33%，因此对于患有脑转移性疾病的患者群体来说，这非常具有启发意义。

安全性方面，正如我们之前看到的那样，存在一些副作用，如恶心、疲劳等。实际上，我们唯一会考虑的实验室检测异常就是血小板减少。同样，我们一直在寻找 ILD。在这里，经裁定的 ILD 发生率约为 5%，但其中大部分为 1 级和 2 级。

值得注意的是，这种药物已提交给 FDA 进行审查，目前的数据实际上被认为足以获得批准，但在生产方面还存在一些问题，这些问题正在解决之中。所以，我们希望 FDA 能尽快批准该药物，尤其是我们还看到了 HERTHENA-Lung02 随机三期试验的一些数据。

这些患者曾接受过 EGFR TKI 治疗，并被随机分配接受 HER3-DXd 或铂类化疗。主要终点为无进展生存期。我们还没有看到数据，但根据 2024 年 9 月的一份新闻稿，这项试验已经达到了其主要终点无进展生存期。所以，在这个非常重要的需求领域，有可能成为二线方案。

好了，我的时间到了。我希望我的讲座能引起您一些思考。非常感谢您的收听。

第 10 集：全球关键意见领袖对优化非小细胞肺癌患者护理有何见解，特别是针对其所在地区监管和指南的细微差别？

Gubens 博士：

欢迎收听 ReachMD CME，我是 Matt Gubens 博士。

Paz-Ares 博士：

大家好。我是 Luis Paz-Ares 博士。

Gubens 博士:

由于指南的差异，不同地理区域对非小细胞肺癌的管理策略也不尽相同。Luis，您能从欧洲的角度谈谈您的见解吗？有哪些您用于优化患者护理的监管和指南的细微差别？

Paz-Ares 博士:

嗯，我认为欧洲在指南方面有一些特殊性，比方说，主要是由欧洲药品管理局 (EMA) 批准推动的，而 EMA 的批准并不总是相似的，这很遗憾，因为归根结底，我们是根据证据而不是劣质的监管事实来治疗患者的。但事实上，它们有时会以某种方式重塑我们的决定。我给您举几个例子。

很多时候，我们无法对基于二期试验经过证明疗效显著的药物开处方。这种情况通常发生在一些低发病率的疾病中。他们确实要求我们经常从随机试验中获得数据。这并不总是容易获得，我们有很多这样的例子，如 BRAF 突变、外显子 14 MET 突变等。此外，还有一层因素在某种程度上阻碍了我们开出正确的治疗处方，那就是国家层面的偿付问题。如您所知，在我们的领域，治疗和患者护理往往是基于国民医疗服务体系 (NHS) 服务，在定价方面存在一些监管问题，有时我们可以使用或不使用这些服务。一个很好的例子是，我可以使用化疗加双重抑制，CTLA-4 加 PD-1，比如化疗联合伊匹单抗 / 纳武单抗，即 9LA 方案，但我不能使用伊匹单抗 / 纳武单抗。我不能使用 CheckMate 227。还没有获得批准。我的意思是，从数据上看，我看不出有什么大的区别，但这就是我必须遵守的规则。

那么，Matt，您对用于优化患者护理的美国监管和指南的细微差别有何看法？

Gubens 博士:

首先，众所周知美国没有国民健康保险；这是另一个政策问题。但有一个好处是，无论您是享受 Medicare、Medicaid 还是私人保险，至少 NCCN 指南中批准或显示的疗法通常都能获得保险批准。但有几件事情是有细微差别的，首先，越来越多地使用路径，这可能会说，即使它列入 NCCN，也不会按照路径进行。就像您举的例子一样，纳武单抗和伊匹单抗可能不会被批准，而另一种大致相同的方案可能会被批准，即使您可能有理由根据患者的具体情况进行选择。

当然，另一个大问题是，尤其是一些口服靶向治疗，虽然神奇，但价格昂贵。即使这类治疗在保险的承保范围内，患者也往往需要承担高额的共付额。幸运的是，有一些拼凑的方法可以解决这个问题。许多药品公司和赞助商，还有慈善机构，他们都会提供共付额援助。但是，这往往需要时间，需要填写表格，需要进行经济情况调查，这些都会让人非常困惑，并可能延误治疗。这也涉及到工作人员的时间，因为我们的团队正在帮助患者获得这些援助。即使是在面向所有老年人的 Medicare 中，也存在所谓的“甜甜圈洞”，即许多患者接受口服治疗时，承保范围出现缺口，需要自费。如果您财力有限，这就很有局限性。

但总的来说，我们确实能够获得保险的批准；问题在于如何将这些药物及时送到患者手中。

Paz-Ares 博士：

我认为，来自欧洲肿瘤学学会 (ESMO) 等科学学会或 NCCN 等其他组织的指南，确实有助于我们跟上所有即将到来的创新的步伐，也有助于我们减轻与监管机构进行讨论的负担。所以，这些指南真正支持我们的决定，帮助我们真正为患者提供最佳治疗。

Gubens 博士：

我完全同意。在美国，当我们与保险公司人员会面，试图获得治疗批准时，将其列入 NCCN 指南是我们最好的资产之一。这是通话中非常重要的一个工具。

好了，我们今天的讨论就到这里。Luis，感谢您的精彩讨论。感谢听众的聆听。