

Asia Conversations in Oncology 2022

Asia Conversations in Oncology 2022 高峰會於 2022 年 8 月 27 日以實體（高雄萬豪酒店）與線上同步進行，此次活動邀請了來自亞洲各國的肺癌專家，針對帶有 EGFR 基因突變的 NSCLC 亞洲患者治療的最新證據與治療策略進行討論。

OVERVIEW OF THE TARGETED TREATMENT LANDSCAPE OF NSCLC IN ASIA



Speaker
Prof. Tony Mok
The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong



Moderator
Prof. Koichi Goto
National Cancer Center Hospital East, Japan

針對上皮生長因子受體基因突變 (epidermal growth factor receptor gene mutation, *EGFRm*) 腫瘤所研發出的酪氨酸激酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitors, TKIs) 已徹底改變了 NSCLC 的治療策略。目前已有一至三代的 TKI 相繼問世，在後線的治療與使用化療相比，使用第三代 TKI 可將疾病無惡化存活期 (progression-free survival, PFS) 有效延長提高 5.7 個月¹。而在一線治療當中，第二代與第三代標靶藥物也都陸續透過大型的臨床試驗，展現優於第一代 TKI 的 PFS。

另一個在亞洲人也相當常見的間變性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 基因突變之 NSCLC，目前同樣也有一至三代的 TKI 問世，其中第三代 ALK TKI 的 lorlatinib 對抑制中樞神經系統腫瘤 (central nervous system tumors) 特別有效：在基期就有腦轉移 (baseline brain metastases) 的晚期 ALK 陽性 NSCLC 患者中，lorlatinib 組於 12 個月內中樞神經系統病灶的累積惡化發生率為 7%，crizotinib 組則為 72% (HR: 0.07; 95% CI: 0.02-0.24)²。

此外，還有大約 15% 的 NSCLC 帶有罕見突變，這些罕見突變已成為現今重要的治療目標³。目前已出現針對如 *EGFR* exon 20ins、*BRAF* V600E、*MET* ex14 skipping、*KRAS* G12C 與 *ROS1*、*RET*、*NTRK*，以及 *ERBB2* mutation 等罕見突變的標靶治療 (targeted therapy) 藥物相繼問世，幫助亞洲肺癌患者有更好的預後與生活品質。

ASIAN PERSPECTIVE: BROADEN THE HORIZON OF STRATEGIC LUNG CANCER TREATMENT



Speaker
Prof. Jin-Hyoung Kang
Seoul St. Mary's Hospital -
The Catholic University of Korea, Korea



Moderator
蘇五洲 醫師
國立成功大學醫學院附設醫院

對早期 NSCLC 患者的整體存活期 (overall survival, OS) 而言，前導性 (neoadjuvant) 與輔助性 (adjuvant) 化療帶來的益處有限^{4,5}。相較之下，免疫治療 (immunotherapy) 與標靶治療更能延長患者的存活。在病灶可完全切除 (resectable) 的 NSCLC 患者中，與單獨使用化療相比，合併 nivolumab 與前導性化療可延長無事件存活期 (event-free survival, EFS) 達 10.8 個月 (HR: 0.63; p=0.005)⁶。對已進行早期病灶切除 (early-stage resected) 的 NSCLC 患者，相較於在輔助性化療後給予改為最佳支持性照顧 (best supportive care)，接續使用 atezolizumab 治療可以改善患者的無疾病存活期 (disease-free survival, DFS) (HR: 0.66; p=0.0039)⁷。對 IB 至 IIIA 期的 *EGFRm* NSCLC 患者，以 osimertinib 進行輔助性治療相較於安慰劑組可顯著改善 DFS (HR: 0.17; p<0.001)⁸。

對於晚期 NSCLC，若腫瘤沒有驅動基因突變 (no actionable driver mutations)，不論是否選擇接受化療，腫瘤細胞 PD-L1 (programmed death-ligand 1) 蛋白的表現量多寡決定了患者是否適合接受免疫檢查點抑制劑 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 進行免疫治療⁹。當腫瘤帶有可治療的基因突變時，在經過第一代或第二代 TKI 治療後，約 60% 的患者其腫瘤會出現 T790M 突變，可使用 osimertinib 接續進行後線治療；因此，第一線使用第一代與第二代 EGFR TKI 有機會能比第三代 TKI 造成較少的異質性抗藥性 (heterogeneous resistance)^{10,11}。

值得注意的是，FLAURA 試驗顯示在未經治療的晚期 EGFRm NSCLC 亞洲患者中，與第一代 TKI 相比，第一線使用 osimertinib 治療能帶來的 OS 益處有限 (HR: 1.00; 95% CI: 0.75-1.32)，說明在亞洲族群中 osimertinib 可能更適合做為二線治療的選擇¹²。

EMERGING BIOMARKERS AS THE CORNERSTONE OF PERSONALIZED TREATMENTS IN NSCLC



Speaker
林家齊 醫師

國立臺灣大學醫學院附設醫院癌醫中心分院



Moderator
Prof. Tony Mok

The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong

如同 Prof. Kang 提到的，PD-L1 的表現量多寡，為患者是否適合接受 ICI 治療的重要生物標記 (biomarker)：目前最新的治療指引均建議腫瘤中 PD-L1 表現量 >50% 的患者應接受單一 ICI 治療，PD-L1 表現量介於 1-49% 甚至沒有表現 PD-L1 的患者應接受 ICI 合併化療、或是單一 ICI 療法⁹。

此外，腫瘤突變負荷量 (tumor mutational burden, TMB) 也是近年在免疫治療的年代另一種新興的生物標誌物；相較於低 TMB 患者，高 TMB 患者在接受 ICI 治療後會有較佳的 OS 與 PFS^{13,14}。然而，由於尚缺乏僅以 TMB 為獨立生物標記的研究試驗，且各試驗中設定的 TMB 閾值 (cut-off)、癌別、分析 TMB 的方式皆不同，TMB 的臨床價值目前仍然有限¹⁴。

另一方面，其他新興的生物標誌物包括非驅動基因的突變 (non-driver mutations, 包含 STK11 與 KEAP1,)¹⁵、腫瘤浸潤淋巴細胞 (tumor-infiltrating lymphocyte, TIL)¹⁶、T 細胞受體組庫 (T cell receptor repertoire)¹⁷ 和腸道菌 (gut microbiome) 的組成¹⁸，然而仍需要更多的臨床試驗來證實其有效性與準確性。

PANEL DISCUSSION 1



Panelists: Prof. Koichi Goto、Prof. Jin-Hyoung Kang、Prof. Tony Mok、林家齊醫師、蘇五洲醫師*

Moderator: Prof. Keunchil Park (Korea)

與會專家熱烈分享及討論分子檢測技術對 NSCLC 患者做治療決策時的應用性。Prof. Tony Mok 指出，多重聚合酶連鎖反應 (multiplex polymerase chain reaction, multiplex PCR) 和次世代定序 (next-generation sequencing, NGS) 具有不同優勢。Multiplex PCR 費用較低廉、可較快獲得結果，足以輔助第一線治療決策；然而 NGS 可提供更全面的結果，以協助進行後續的治療決策。此外，與會專家也一致認為活體組織切片 (biopsy) 通常更適合作為檢測的樣本，但若患者的身體狀況不佳或是組織在體外保存時間過久時，可考慮以侵入性較低的液態組織切片 (liquid biopsy) 取代。

DEEP-DIVE INTO TARGETING THERAPIES FOR L858R, UNCOMMON OR COMPOUND MUTATIONS IN EGFR-MUTATED NSCLC



Speaker
Dr. Akito Hata

Kobe Minimally Invasive Cancer Center, Japan



Moderator
施金元 醫師

國立台灣大學醫學院附設醫院

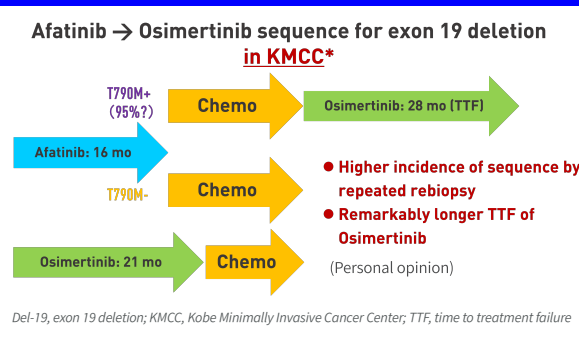
如同 Prof. Kang 所提到的，根據 FLAURA 試驗發現，晚期 EGFRm NSCLC 亞洲患者第一線使用 osimertinib 治療與第一代 TKI 相比能帶來的 OS 益處有限¹²；此外，患者經第一代或第二代 TKI 治療後，數據顯示有 60% 的患者有機會產生適合以 osimertinib 治療的 T790M 突變¹⁰。因此，第一線以第一代或是第二代 TKI 藥物治療，輔以 osimertinib 做為第二線的接續治療對於亞洲肺癌患者可能更具成效。剛在 2022 WCLC 所發表的前瞻性 Gio-Tag

*以英文姓名、中文姓名的順序分別排序。英文姓名的專家排序依照姓氏字母順序；中文姓名的專家排序依照姓氏筆畫數

Japan study 中顯示，一線使用 afatinib 的 PFS 可長達 18.4 個月，同時不論在 Del-19 (18.4 個月) 或是 L858R 突變 (15.8 個月) 皆展現一樣優異的療效。台灣的真實世界數據也進一步顯示，接受 afatinib 接續 osimertinib 治療後的中位數 OS 為 61.8 個月²⁰。此外，日本的 Kobe Minimally Invasive Cancer Center (KMCC) 針對帶有 EGFRm NSCLC 患者進行的回顧性研究顯示，T790M 突變陽性率會隨著患者重複接受切片採樣 (re-biopsy) 有機會增加至 80% 以上，而不論患者在首次 biopsy 或是 re-biopsy 時發現 T790M 基因突變，使用第三代標靶藥物的治療時間皆相似 (time to treatment failure, TTF, 分別為 22.6 個月和 20.9 個月)，顯示不論何時發現 T790M 突變，osimertinib 都能對患者提供一樣優異的療效²¹。

值得注意的是，Dr. Hata 在整理 KMCC 臨床資料時也發現，若積極重複進行 re-biopsy，帶有 Del-19 突變且使用 afatinib 的患者，在產生抗藥性時超過 90% 帶有 T790M 突變，因此積極重複進行 re-biopsy 的確有機會增加能符合 osimertinib 治療條件的患者個案數，而這群患者後續使用第三代標靶藥物的 TTF 中位數可長達 28 個月 (圖 1，此為未發表數據，僅為 KMCC 單一機構的臨床經驗分享)。

圖一、Kobe Minimally Invasive Cancer Center (KMCC) 針對帶有 Del-19 的 EGFRm 腫瘤之序列表治療策略 (未發表數據，僅為 KMCC 單一機構的臨床經驗分享)

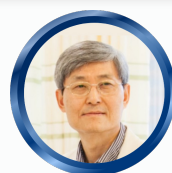


KNOWLEDGE GAPS AND MANAGEMENT OF ACQUIRED RESISTANCE TO EGFR TKIS



Speaker
Dr. Ross Soo

National University Cancer Institute, Singapore



Moderator
Prof. Keunchil Park

Samsung Medical Center, Korea

針對 EGFR TKIs 治療後產生抗藥性的治療策略，目前可分成 EGFR 依賴性及非 EGFR 依賴性兩種路徑，對於前者的治療策略主要分成第四代 TKI 及 EGFR TKI 與單株抗體的合併治療。在先前陸續發表的第一期試驗中，BBT-176²² 與 BLU-945²³ 等第四代 TKI 都已初步證實其對於 EGFR 複合突變 (compound mutations) 的療效。此外，目前已有研究探討 osimertinib 合併單株抗體 necitumumab 對使用過 TKI 發生病情惡化的患者進行療效評估；初期數據也顯示，不論 T790 基因突變陰性或陽性，這樣的合併治療皆有部分反應 (partial responses)，但 PFS 較短 (中位數分別為 1.5 和 3.9 個月)²⁴，仍需更多的臨床試驗確認其長期療效。

另一方面，治療非 EGFR 依賴性抗藥的方法包括間質表皮轉化因子 (c-mesenchymal-epithelial transition factor, MET) 抑制劑、免疫治療 (immunotherapy)、抗體藥物複合體 (antibody-drug conjugates, ADCs) 以及雙特异性抗體 (bispecific antibody) 等。在對 osimertinib 有抗藥性的腫瘤中，目前資料顯示約 15% 為 MET 基因擴增 (MET amplification)，為造成 osimertinib 抗藥性最主要的機轉之一¹¹。MET 抑制劑在第一期與第二期臨床試驗中均顯示良好的初步數據：在具有高 MET 拷貝數 (≥ 5) 或多數細胞中大量表現 MET ($\geq 50\%$ 的腫瘤細胞中 MET 表現程度達 2+) 的 TKI 抗藥性腫瘤中，客觀反應率 (objective response rates, ORR) 可達 48–68%^{25,26}。

此外，免疫治療在單獨使用時對非 EGFR 依賴性抗藥的療效有限，但第三期試驗 ORIENT-31 顯示，sintilimab 與化療加上抗血管新生劑 (anti-angiogenic agent) 合併治療相較於單獨接受化療可延長 PFS 達 2.6 個月 (6.9 個月對 4.3 個月；HR: 0.46； $p < 0.0001$)²⁷。另一方面，ADCs 在早期試驗中也顯示出潛在療效：telisotuzumab (抗 cMET 單株抗體)-vedotin 複合體與 osimertinib 的合併治療顯示 58% 的 ORR²⁸，patritumab (抗 HER3 單株抗體)-deruxtecan 治療的 ORR 也可達 39%²⁹。最後在雙特异性抗體的部分，amivantamab 為同時針對 EGFR 與 MET 的抗體，已通過第一期臨床試驗 CHRYSALIS 證實其療效，對經歷過化療和 osimertinib 合併治療的 EGFR 突變之 NSCLC 患者，以 amivantamab 與 lazertinib 合併治療的 ORR 為 36%³⁰。然而上述的治療策略大多還在前期臨床試驗的階段，仍需要更大型的臨床試驗並進行長期追蹤來證實其有效性與安全性。

EGFR-MUTATED NSCLC CONCERTO: HOW TO TAILOR TKIS FOR DIFFERENT PATIENT POPULATIONS IN ASIA?

CASE SHARING ON 3G EGFR TKIS



Speaker
梁勝鎧 醫師

國立臺灣大學醫學院附設醫院癌醫中心分院



Moderator
Prof. Jin-Hyoung Kang

Seoul St. Mary's Hospital –
The Catholic University of Korea, Korea

針對 NSCLC 患者所設定的治療目標，首重是延長患者的整體存活期。而年長患者可能會因為有較多共病，體能狀況較差，且對後續的化療耐受性也較差，因此常被排除於臨床試驗之外。因此，梁醫師認為目前的臨床研究結果並無法直接反應亞洲患者真實的治療效果。他進一步也介紹了兩個臨床案例，與大家一同探討如何改善亞洲年長 EGFRm NSCLC 患者的可能治療策略。

第一個案例為 80 歲男性，診斷為第 IVB 期 NSCLC，伴隨多處肝轉移與 EGFR Del-19 突變。該患者第一線接受 osimertinib 治療，病情穩定維持達 17 個月後，由於左心室射出分率下降 (left ventricular ejection fraction [LVEF] = 31.9%) 而不適用第二線化療治療，很快地在 2 個月後過世。第二個案例為 81 歲男性，診斷為第 IVA 期 NSCLC，伴隨肺轉移、帶有 EGFR Del-19 與 G719C 突變。患者第一線接受 afatinib 治療 27 個月後產生抗藥性，確認有 T790M 突變後改用 osimertinib 做為第二線治療，並在 9 個月後接受局部放射治療；該患者在 6 年之後仍持續治療中。

台灣真實世界數據也支持，對帶有後天 (acquired) T790M 突變的晚期 EGFRm NSCLC 患者，osimertinib 作為第二線治療有顯著療效 (OS 中位數 為 57.0–61.3 個月)³¹。同時，TKI 所產生的長期心血管副作用的影響是需要關注的。另一方面，第一線以 afatinib 治療、繼以 osimertinib 接續治療可能是治療亞洲年長 EGFRm NSCLC 患者的重要選項之一。

CASE SHARING ON 2G EGFR TKIS



Speaker
吳教恩 醫師

林口長庚紀念醫院



Moderator
Prof. Jin-Hyoung Kang

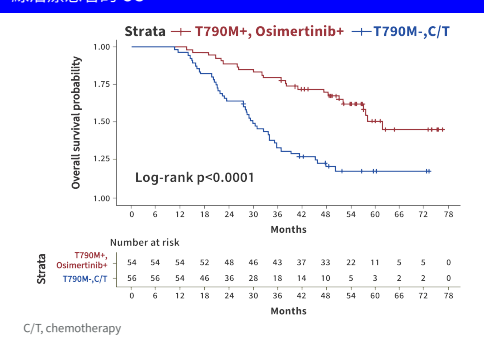
Seoul St. Mary's Hospital –
The Catholic University of Korea, Korea

吳醫師接著分享 EGFRm NSCLC 患者的整體治療策略，與第一線服用 osimertinib 相比，前線使用 afatinib 並接續以 osimertinib 治療需考慮幾項因素。首先，第一線以 afatinib 治療的患者約有 40% 未出現 T790M 突變，這些患者將不符合二線使用 osimertinib 的條件¹⁰，將改用化療或支持性療法做後續治療。其次，不同 TKI 對不同 EGFR 突變腫瘤的療效亦不同，產生的 T790M 突變比例也不相同，例如：使用第一代或第二代 TKI 治療時，具有 Del-19 突變的腫瘤將有更高機會產生 T790M 抗藥性突變³²。

此外，吳醫師也分享了長庚醫院使用 afatinib 作為一線治療的最新臨床數據分析，結果顯示對患者而言，以 osimertinib 作為後續治療的確是可行且有效的治療策略 (圖二)²⁰，整體存活期可達 61.8 個月。但如果沒有產生 T790M 也不用太擔心，長庚的大數據以及韓國的大型 RESET 試驗皆顯示亞洲患者 afatinib 後接續化療也可以有三年左右的整體存活期。

值得一提的是吳醫師在演講開始和結束時分別詢問所有與會來賓，會選擇使用 OS 為 3 年的假設性 A 治療 (類似於第一線 osimertinib 治療) 或是其中 50% 患者的 OS 為 5 年，另 50% 的患者為 2-3 年的 B 治療 (類似於第一線以 afatinib 治療、第二線接續 osimertinib 治療)。多數與會來賓皆同意選擇 B 的治療選項。

圖二、CREATE 研究：接受第一線 afatinib 後，接續不同第二線治療患者的 OS²¹



PANEL DISCUSSION 2



Panelists: Dr. Akito Hata、Prof. Jin-Hyoung Kang、Prof. Keunchil Park、Dr. Ross Soo、吳教恩醫師、施金元醫師、梁勝鎧醫師*

Moderator:

楊志新理事長
台灣肺癌研究學會、中華民國癌症醫學會

楊志新理事長詢問應該使用哪一代 TKI 作為複合 EGFRm 突變患者的第一線治療。Prof. Park 指出，基於對罕見突變和複合突變皆有療效，afatinib 會是他的首選。另外在針對少數的罕見突變，梁醫師也指出，目前已有許多體外 (*in vitro*) 研究提供了科學證據，將有助於建立完整的治療決策。楊志新理事長進一步指出，目前已有將近 1200 位 EGFRm 各種罕見腫瘤在以 afatinib 治療的真實治療數據庫可供參考 (<https://www.uncommonegfrmutations.com/>)，Prof. Park 亦同意這是目前最大的罕見 EGFR 突變資料庫，為相當推薦的資料參考來源³³。

Prof. Park 進一步說明，由於帶有 Del-19 突變的 NSCLC 出現後天 T790M 突變的頻率較高³²，顯示帶有 Del-19 突變的患者可能更適合將 osimertinib 做為第二線治療。

Prof. Park 也與楊志新理事長及與會來賓討論如何處理發生腦轉移的 Del-19 突變患者。在討論到現今台灣的健保給付規範時，Prof. Park 認為給付在 Del-19 有腦轉移的患者是件滿有趣的議題，因為 Del-19 是比較容易產生 T790M 的，因此像台灣這樣的健保設定是滿值得討論的，Prof. Park 也表示長遠的目標是希望可以去預測有哪些患者有高機率會產生 T790M，進而增加患者在二線使用 osimertinib 的機會以延長整體存活期。楊理事長非常同意 Prof. Park 的看法，如果可以有效預測有哪些患者在第一線治療後產生 T790M，就可以將第一、二代 TKI 放在一線治療來取代 osimertinib。此外，楊理事長也請教與會來賓關於 TKI 合併化療或抗血管新生藥物的看法，Prof. Park 表示他並不會在第一線使用，除了因為在韓國沒有給付之外，如何精準找到合適的病人也是未來需要努力的方向。

SUMMARY

楊志新理事長指出，過去 20 年來，醫學界已經發展出各種 EGFRm NSCLC 的治療策略，同時也還有許多新的治療策略正在發展中。與進行 Iressa Pan-Asia Study (IPASS) 臨床試驗的 2010 年相比，現今的患者已有更多的治療方案可以選擇，同時選擇治療方案時也要在延長患者壽命以及保有生活品質之間取得平衡。楊理事長也期望，會議中專家分享的寶貴經驗與新知，都能協助與會醫師在未來臨床上提供患者更妥善的治療；並期許未來的研究也能更精確的預測患者的治療結果，將有助於治療時的藥物選擇。

*排序方式以英文姓名、中文姓名的順序分別排序。英文姓名的專家排序依照姓氏字母順序；中文姓名的專家排序依照姓氏筆畫數

References

1. Mok TS, et al. *N Engl J Med* 2017;376:629-640.
2. Solomon BJ, et al. *J Clin Oncol* 2022;JCO2102278.
3. Jordan EJ, et al. *Cancer Discov* 2017;7:596-609.
4. Scagliotti GV, et al. *J Clin Oncol* 2012;30:172-178.
5. Pignon JP, et al. *J Clin Oncol* 2008;26:3552-3559.
6. Forde PM, et al. *N Engl J Med* 2022;386:1973-1985.
7. Wakelee HA, et al. *J Clin Oncol* 2021;39(15_suppl):8500-8500.
8. Wu YL, et al. *N Engl J Med* 2020;383:1711-1723.
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer. Version 4.2022.
10. Yu HA, et al. *Clin Cancer Res* 2013;19:2240-2247.
11. Leonetti A, et al. *Br J Cancer* 2019;121:725-737.
12. Ramalingam SS, et al. *N Engl J Med* 2020;382:41-50.
13. Herbst RS, et al. *N Engl J Med* 2020;383:1328-1339.
14. Ferrara R, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;4:CD013257.
15. West HJ, et al. *J Immunother Cancer* 2022;10:e003027.
16. Thommen DS, et al. *Nature Medicine* 2018;24:994-1004.
17. Han J, et al. *Cancer Immunol Res* 2020;8:146-154.
18. Routy B, et al. *Science* 2018;359:91-97.
19. Paz-Ares L, et al. *Ann Oncol* 2017;28:270-277.
20. Chen CH, et al. *Anticancer Res* 2022;42:2145-2157.
21. Ninomaru T, et al. *Thorac Cancer* 2021;12:746-751.
22. Shum E, et al. *Cancer Res* 2022;82(12_suppl):CT184.
23. Lim SM, et al. IASLC-WCLC 2022; 6-9 August 2022; Vienna, Austria. Abstract MA07.09.
24. Riess JW, et al. *J Clin Oncol* 2022;40(16_suppl):9014-9014.
25. Sequist LV, et al. *Lancet Oncol* 2020;21:373-386.
26. Wu YL, et al. *Lancet Respir Med* 2020;8:1132-1143.
27. Lu S, et al. *Lancet Oncol* 2022;23:1167-1179.
28. Goldman JW, et al. *J Clin Oncol* 2022;40(16_suppl):9013-9013.
29. Janne PA, et al. *Cancer Discov* 2022;12:74-89.
30. Shu CA, et al. *J Clin Oncol* 2022;40(16_suppl):9006-9006.
31. Huang YH, et al. *Sci Rep* 2021;11:12084.
32. Ke EE, et al. *J Thorac Oncol* 2017;12:1368-1375.
33. Uncommon EGFR Mutations Database. Available at: <https://www.uncommonegfrmutations.com/>. Accessed September 2022.