



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.08.023

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.08.023

• 临床诊疗指南(解读) •

2020 CSCO 非小细胞肺癌诊疗指南更新要点解读

黄岩 张力

[关键词] 非小细胞肺癌; 指南; 靶向治疗; 免疫治疗

截至 2020 年 3 月,共 4 种免疫检查点抑制剂在中国获批肺癌适应证,同时多种国产免疫检查点抑制剂正在申请国家药品监督管理局(NMPA)的适应证。为了更好地指导中国医生的临床实践,2020 年中国临床肿瘤学会(CSCO)非小细胞肺癌诊疗指南(简称本指南)及时进行了更新,本文对本指南的更新要点进行解读。关于影像与分期诊断,美国国家肺筛查试验^[1]结果显示,与胸部 X 线片比较,经低剂量螺旋 CT 筛查出的具有高危因素的人群肺癌相关病死率降低了 20%,因此,对于高危人群推荐进行低剂量螺旋 CT 筛查,不建议采用胸部 X 线片进行筛查。影像分期新增“颈部/锁骨上淋巴结 B 超或 CT”作为 I 级推荐,获取组织或细胞学技术新增“电磁导航支气管镜”作为 II 级推荐。多项研究(KEYNOTE-024^[2]、KEYNOTE-042^[3]、IMpower-110^[4])结果显示,程序性死亡受体配体 1(PD-L1)表达与免疫检查点抑制剂单药疗效呈正相关。免疫检查点抑制剂联合化疗的研究(KEYNOTE-189^[5]、KEYNOTE-407^[6])结果表明,PD-L1 表达的检测会提供有用的信息,因此,将 PD-L1 的检测上调为 I 级推荐。需要强调的是,不同免疫检查点抑制剂对应不同的 PD-L1 免疫组化平台和抗体,PD-L1 阳性的定义存在差异,临床判读和研究数据的解读需谨慎。对于治疗的更新主要分为靶向治疗的更新和免疫治疗的更新,下面将分别进行介绍。

一、靶向治疗

1. EGFR 突变阳性的晚期非小细胞肺癌(NSCLC)治疗

(1)一线治疗部分:基于 ARCHER 1050 研究^[7]结果,2019 年 NMPA 批准了达克替尼一线适应证,本指南新增达克替尼一线治疗为 I 级推荐(1A 类证据)。基于 FLAURA 研究^[8]结果,2019 年 NMPA 批准了奥希替尼一线适应证,本指南上调奥希替尼一线治疗至 I 级推荐(1A 类证据)。

(2)耐药后治疗部分:对于寡进展/中枢神经系统(CNS)病变进展患者,由于 3 代表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)奥希替尼对于 CNS 转移病灶的有效率高,本指南增加“再次活检明确耐药机制”,决定后续治疗方案,为 II 级推荐。对于广泛进展再次检测 T790M 阳性患者,基于 APOLLO 研究结果,II 级推荐部分新增阿美替尼。

2. 间变性淋巴瘤激酶(ALK)融合阳性的晚期 NSCLC 部分:ALTA-1L 研究^[9]结果显示,在亚洲和非亚洲人群中,与克唑替

尼比较,Brigatinib 均有显著无进展生存(PFS)期改善趋势,其中亚洲人群使用 Brigatinib 后疾病进展风险下降 59%,基线伴脑转移患者的颅内 PFS 期在亚洲人群较克唑替尼也均有明显改善。基于此,本指南更新 Brigatinib 一线治疗为 III 级推荐。一线应用 ALK 抑制剂进展后,根据进展部位和是否寡进展分为两种类型:寡进展/CNS 进展型和广泛进展型。对于“广泛进展”,新增 Brigatinib 限定用于“1 代 TKI 治疗失败”(3 类证据),Lorlatinib 限定用于“2 代 ALK-TKI 一线治疗或 1/2 代 ALK-TKI 治疗均失败”(3 类证据)。由于 Brigatinib 和 Lorlatinib 均未在国内上市,本指南仅更新其为 III 级推荐。注释部分新增了恩莎替尼二线治疗克唑替尼耐药 ALK 阳性患者的 II 期研究^[10]内容。

3. ROS1 融合阳性的晚期 NSCLC 治疗:基于 STARTRK-2、STARTRK-1 和 ALKA-372-001 三项临床研究的汇总结果^[11],2019 年美国食品药品监督管理局(FDA)已批准 Entrectinib 用于 ROS1 融合基因阳性晚期 NSCLC 的治疗,但国内尚未上市。因此本指南仅更新为 III 级推荐。此外,目前关于 ROS1 融合阳性患者克唑替尼进展后治疗方案的选择并无太多数据,但鉴于 ROS1 与 ALK 的同源性及其克唑替尼同样适用于 ALK 融合阳性患者,本指南推荐采用与 ALK 融合阳性患者靶向治疗进展后类似的处理模式。

4. BRAF V600E 突变/NTRK 融合 NSCLC 治疗:基于达拉非尼联合曲美替尼一线治疗 BRAF V600E 突变晚期 NSCLC 的 II 期临床研究(NCT01336634)^[12],美国 FDA 已批准达拉非尼联合曲美替尼用于 BRAF V600E 突变转移性 NSCLC 的一线治疗。若联合治疗不耐受可单用达拉非尼。鉴于国内尚未获批其一线适应证,本指南仅更新其为 III 级推荐。基于 STARTRK-2、STARTRK-1 和 ALKA-372-001 三项临床研究的汇总结果,2019 年美国 FDA 已批准 Entrectinib 用于 NTRK 融合基因阳性实体瘤的治疗。此外美国 FDA 批准 Larotrectinib 用于无已知获得性耐药突变的 NTRK 融合肿瘤患者。由于 Entrectinib 和 Larotrectinib 在国内均未上市,因此,本指南仅更新其为 III 级推荐。

二、免疫治疗

1. 可手术的 III A/III B(T3N2M0)期 NSCLC 的治疗:对于临床 N2、预期无法行根治性切除的患者,本指南将度伐利尤单抗作为同步放疗后巩固治疗推荐等级从 III 级上调至 I 级推荐。此部分更新主要参考“不可手术 III A、III B、III C 期原发性 NSCLC 的治疗”部分。注释部分增加了 CheckMate 159、LCMC3、NADIM 及 NEOSTAR 等多项免疫新辅助治疗研究,意味着未来免疫新

辅助治疗可在早期至局部晚期 NSCLC 治疗中得到更广泛应用。

2. 不可手术ⅢA、ⅢB、ⅢC 期原发性 NSCLC 的治疗:上调度伐利尤单抗作为同步放化疗后巩固治疗推荐等级至 I 级推荐。这主要是基于 PACIFIC 研究结果,由于 2019 版 CSCO 指南发布时度伐利尤单抗尚未在我国获批上市,基于指南制定的总体原则,虽然是 1A 类证据,但作为Ⅲ级推荐。2019 年 12 月 9 日, NMPA 批准度伐利尤单抗用于同步放化疗后未进展的不可切除的Ⅲ期 NSCLC 患者的巩固治疗。本指南将推荐级别上调至 I 级推荐,希望更多的Ⅲ期患者能够通过免疫治疗实现治愈。

3. IV 期无驱动基因突变的 NSCLC 的一线治疗

(1) 非鳞癌

① I 级推荐中的抗血管生成治疗:对于“贝伐珠单抗联合含铂双药化疗+贝伐珠单抗维持治疗(1A 类及 2A 类证据)”中的贝伐珠单抗新增了批注为“包括原研贝伐珠单抗和经 NMPA 批准的贝伐珠单抗生物类似物”,这主要是基于 QLI101 研究^[13],该结果显示贝伐珠单抗类似物安可达与贝伐珠单抗比较,其疗效与安全性相似。2019 年安可达被 NMPA 批准联合含铂双药化疗用于一线治疗。因此本指南对于经 NMPA 批准的贝伐珠单抗生物类似物同样予以 I 级推荐。

② I 级推荐中的免疫治疗:将去年 II 级推荐的帕博利珠单抗单药一线治疗(限 PD-L1 TPS \geq 50%)、帕博利珠单抗联合培美曲塞和铂类(均为 1A 类证据)上调至 I 级推荐(1A 类证据);新增帕博利珠单抗单药一线治疗(PD-L1 TPS 为 1%~49%)(2A 类证据)。这部分调整同样适用于鳞癌部分。

对于帕博利珠单抗单药的调整主要是基于 KEYNOTE-024 和 KEYNOTE-042 两项研究的结果。KEYNOTE-024 研究^[2]结果显示,帕博利珠单抗较化疗明显延长 PFS 期(中位 PFS 期 10.3 个月比 6.0 个月, $HR=0.50$)和总生存(OS)期(中位 OS 期 30.0 个月比 14.2 个月, $HR=0.63$),且不良反应发生率低于化疗组。KEYNOTE-042 研究^[3]结果显示,无论是 PD-L1 TPS \geq 50% 还是 PD-L1 TPS \geq 1%,帕博利珠单抗单药均能明显降低死亡风险(HR 分别为 0.70、0.82)。2019 年世界肺癌大会(WCLC)年会上公布的 KEYNOTE-042 中国拓展队列展示了与全球数据的一致性。基于此, NMPA 于 2019 年批准帕博利珠单抗单药用于 PD-L1 TPS \geq 1% (Dako 22C3 抗体)的一线治疗。基于这两项研究及中国适应证的获批,本指南上调帕博利珠单抗一线治疗至 I 级推荐,其中 PD-L1 TPS \geq 50% 为 1A 类证据,PD-L1 TPS \geq 1% 为 2A 类证据。KEYNOTE 189 研究^[4]结果显示,帕博利珠单抗联合培美曲塞和铂类较单纯化疗治疗晚期 EGFR/ALK 野生型非鳞 NSCLC 患者,能够明显改善 PFS 期(中位 PFS 期 9.0 个月比 4.9 个月, $HR=0.49$)和 OS 期(中位 OS 期 22.0 个月比 10.6 个月, $HR=0.56$),且在各 PD-L1 表达亚组均能获益。基于此, 2019 年 NMPA 批准帕博利珠单抗联合培美曲塞和铂类作为驱动基因阴性晚期非鳞 NSCLC 的一线治疗,因此,本指南更新将 II 级推荐上调至 I 级推荐。

③ II 级推荐中的免疫治疗:新增了国产 PD-1 抑制剂卡瑞利珠单抗联合培美曲塞和铂类(1A 类证据);将阿替利珠单抗联合紫杉醇+卡铂+贝伐珠单抗一线治疗从Ⅲ级推荐上调至 II 级推荐(1A 类证据);新增阿替利珠单抗联合白蛋白紫杉醇

+卡铂一线治疗(1A 类证据)。对于卡瑞利珠单抗的新增是基于 CAMEL(SHR-1210-303)研究^[14],其结果显示,卡瑞利珠单抗联合化疗组较化疗组显著延长 PFS 期[意向治疗(ITT)人群:中位 PFS 期 11.3 个月比 8.3 个月, $HR=0.61$;PD-L1 阳性人群:中位 PFS 期 15.2 个月比 9.9 个月, $HR=0.58$],3/4 级治疗相关不良反应(TRAES)发生率相似(66.3%比 45.9%)。由于在本指南更新时卡瑞利珠单抗在中国尚无肺癌适应证,因此本指南更新仅予以 II 级推荐。卡瑞利珠单抗于今年 6 月获批联合培美曲塞和卡铂用于 EGFR/ALK 阴性非鳞 NSCLC 的一线治疗。

对于阿替利珠单抗的更新是基于 IMpower150 和 IMpower130 两项研究。IMpower150 研究^[15]结果显示,阿替利珠单抗+卡铂+紫杉醇组较贝伐珠单抗+卡铂+紫杉醇组明显延长 PFS 期(中位 PFS 期 8.3 个月比 6.8 个月, $HR=0.62$)和 OS 期(中位 OS 期 19.2 个月比 14.7 个月, $HR=0.78$, $P=0.02$)。美国 FDA 批准阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗及紫杉醇+卡铂一线治疗的适应证。IMpower130 研究^[16]结果显示,阿替利珠单抗联合化疗较单纯化疗明显延长患者 PFS 期(中位 PFS 期 7.0 个月比 5.5 个月, $HR=0.64$)和 OS 期(中位 OS 期 18.6 个月比 13.9 个月, $HR=0.79$),美国 FDA 批准白蛋白紫杉醇+卡铂联合阿替利珠单抗用于无 EGFR 及 ALK 突变的转移性 NSCLC 一线治疗。但阿替利珠单抗在中国尚无 NSCLC 适应证,因此本指南更新将“阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗及紫杉醇+卡铂”和“白蛋白紫杉醇+卡铂联合阿替利珠单抗”均作为 II 级推荐。

此外在文字注释部分提到的 CheckMate 227^[17]、CheckMate 9LA^[18]和 ORIENT-11^[19]研究在本指南撰写时仅宣布达到预设的主要研究终点,未公布具体数字所以暂未写入本指南推荐。

(2) 鳞癌:将帕博利珠单抗联合紫杉醇/白蛋白紫杉醇和铂类(1A 类证据)从 II 级上调至 I 级推荐。这是由于 KEYNOTE-407 研究^[6]的阳性结果及中国适应证的获批。KEYNOTE-407 研究结果显示,帕博利珠单抗联合化疗显著延长 PFS 期(中位 PFS 期 8.0 个月比 5.1 个月, $HR=0.57$)和 OS 期(中位 OS 期 17.1 个月比 11.6 个月, $HR=0.71$),不良反应未明显增加。NMPA 已于 2019 年批准帕博利珠单抗联合卡铂及紫杉醇用于转移性肺鳞癌的一线治疗,本指南将其推荐等级上调至 I 级推荐。

4. IV 期无驱动基因突变的 NSCLC 的二线治疗:阿替利珠单抗免疫单药二线治疗从Ⅲ级推荐上调至 II 级推荐(1A 类证据),这是基于 OAK 研究^[20]亚组分析结果,阿替利珠单抗二线治疗晚期 NSCLC 患者较多西他赛显著延长 OS 期。美国 FDA 已经批准了阿替利珠单抗单药的二线治疗,但是 NMPA 尚未获批肺癌二线治疗适应证,所以仅作为 II 级推荐。

此外注释中添加卡瑞利珠单抗二线治疗晚期 NSCLC 的 II 期伞形研究内容和卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼二线治疗晚期 NSCLC 的 II 期研究内容。

参 考 文 献

- [1] Aberle DR, Berg CD, Black WC, et al. The National Lung Screening Trial: overview and study design[J]. Radiology, 2011, 258(1): 243-253.
- [2] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(7): 537-546.
- [3] Mok T, Wu Y, Kudaba I, et al. Final analysis of the phase III

- KEYNOTE-042 study: Pembrolizumab (Pembro) versus platinum-based chemotherapy (Chemo) as first-line therapy for patients (Pts) with PD-L1-positive locally advanced/metastatic NSCLC [J]. Ann Oncol, 2019, 30 (suppl_2) : ii38-ii68.
- [4] Spigel ID, de Marinis F, Giaccone G, et al. IMpower110: Interim overall survival (OS) analysis of a phase III study of atezolizumab (atezo) vs platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line (1L) treatment (tx) in PD-L1-selected NSCLC [J]. Ann Oncol, 2019, 30 (suppl_5) : v851-v934.
- [5] Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer [J]. J Clin Oncol, 2020, 38 (14) : 1505-1517.
- [6] Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, et al. LBA82 Pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) in metastatic squamous NSCLC: Final analysis and progression after the next line of therapy (PFS2) in KEYNOTE-407 [J]. Ann Oncol, 2019, 30 (Supplement_5) : mdz394.080.
- [7] Wu YL, Cheng Y, Zhou X, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomized, open-label, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2017, 18 (11) : 1454-1466.
- [8] Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced NSCLC [J]. N Engl J Med, 2020, 382 (1) : 41-50.
- [9] Ahn MJ, Kim H, Yang JC, et al. Brigatinib (BRG) versus crizotinib (CRZ) in Asian versus non-Asian patients (pts) in the phase III ALTA-1L trial [J]. J Clin Oncol, 2019, 37 (15_suppl) : 9026-9026.
- [10] Yang YP, Zhou J, Zhou J, et al. Efficacy, safety, and biomarker analysis of ensartinib in crizotinib-resistant, ALK-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, phase 2 trial [J]. Lancet Respir Med, 2020, 8 (1) : 45-53.
- [11] Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R, et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials [J]. Lancet Oncol, 2020, 21 (2) : 261-270.
- [12] Planchard D, Smit EF, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF (V600E)-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial [J]. Lancet Oncol, 2017, 18 (10) : 1307-1316.
- [13] Han B, Li K, Chu T, et al. A multi-center, randomized, double-blind, parallel, two-group phase III trial on the efficacy and safety of QL1101 or bevacizumab in combination with paclitaxel and carboplatin in first-line treatment of non-squamous non-small cell lung cancer [J]. Ann Oncol, 2019, 30 (suppl_2) : ii62.
- [14] Zhou CC, Chen GY, Huang YC, et al. A Randomized Phase 3 Study of Camrelizumab plus Chemotherapy as 1st Line Therapy for Advanced/Metastatic Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer [J]. J Thorac Oncol, 2019, 14 (10) : S215-S216.
- [15] Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Overall survival (OS) analysis of IMpower150, a randomized Ph 3 study of atezolizumab (atezo) + chemotherapy (chemo) ± bevacizumab (bev) vs chemo + bev in 1L nonsquamous (NSQ) NSCLC [J]. 2018, 36 (15_suppl) : 9002.
- [16] Cappuzzo F, McCleod M, Hussein M, et al. IMpower130: efficacy and safety from a randomised phase 3 study of carboplatin and nab-paclitaxel with or without atezolizumab in 1L advanced non-squamous NSCLC [J]. Ann Oncol, 2018, 29 (suppl_8) : viii742.
- [17] Ramalingam SS, Ciuleanu TE, Pluzanski A, et al. Nivolumab + ipilimumab versus platinum-doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: Three-year update from CheckMate 227 Part 1 [J]. J Clin Oncol, 2020, 38 (15_suppl) : 9500.
- [18] Reck M, Ciuleanu TE, Dols MC, et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs 4 cycles chemo as first-line (1L) treatment (tx) for stage IV/recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC): CheckMate 9LA [J]. J Clin Oncol, 2020, 38 (15_suppl) : 9501.
- [19] Yang Y, Wang Z, Fang J, et al. Efficacy and safety of sintilimab plus pemetrexed and platinum as first-line treatment for locally advanced or metastatic nonsquamous non-small cell lung cancer: a randomized, double-blind, phase 3 study (ORIENT-11) [J]. J Thorac Oncol, 2020. [Epub ahead of print]
- [20] Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial [J]. Lancet, 2017, 389 (10066) : 255-265.

(收稿日期:2020-07-16)

(本文编辑:周三凤)



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.08.024

http://www.lenkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.08.024

• 病例报告 •

携带一种新的 FANCI 基因突变的 Sézary 综合征一例

徐金环 关军 张义成

[关键词] Sézary 综合征; FANCI 基因突变; 家系

患者,男,29岁。因“反复皮疹伴瘙痒2年”于2018年5月16日入院。患者2年前无明显诱因出现右小腿屈侧近端一直径约2cm的圆形淡红色皮疹,不高出皮面,其上有针尖大小紫癜,压之不褪色,伴剧烈瘙痒,未予重视,后皮疹渐增多,融合成片,泛发双小腿,遂至华中科技大学同济医学院附属同济医院皮肤科门诊就诊,诊断为“湿疹”,予外用药物及口服药物治疗(具体不详),效果欠佳,皮疹仍有新发,累及双侧大腿及臀部,瘙痒无缓解。至同济医院血液科就诊,门诊以“皮疹原因待查”收入院。既往身体健康。入院体格检查:生命体征正常,心、肺、腹体格检查未见明显异常。双下肢及臀部散在红色

斑丘疹,部分融合成片,双侧颈部、腋窝、腹股沟淋巴结可触及多个约黄豆大小淋巴结,边界尚清,活动度较差。完善相关检查:血常规:淋巴细胞计数 $3.69 \times 10^9/L$ ($1.10 \sim 3.20 \times 10^9/L$, 括号内为正常参考值范围,以下相同);血常规余指标、尿常规、大便常规、血生化、自身抗体及传染病相关指标未见异常。浅表淋巴结超声检查示:双侧颈部、腋窝、腹股沟淋巴结稍大,左侧锁骨上区未见肿大淋巴结。取右小腿皮疹处皮肤行组织病理检查和免疫组化检查结果示:皮突轻度延长,可见环以空晕的淋巴细胞移入表皮,局部有聚集现象,真皮乳头可见管外红细胞,浅层血管增生,周围淋巴细胞大致呈苔藓样浸润,胶原轻度变硬。簇分化抗原(CD)3表皮及真皮浅层细胞(++++)、CD4表皮及真皮浅层细胞(+++)、CD5表皮及真皮浅层细胞(+++)、CD7表皮及真皮浅层细胞(+++)、CD8表皮内单一核细胞(+),CD20表皮内细胞(-),CD30真皮浅层散在阳性、

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院血液内科(徐金环、张义成);武汉市第一医院血液内科(关军)

通讯作者:张义成, E-mail: yczhang@tjh. tjmu. edu. cn