



近日，第二届中青年呼吸医师肺癌高峰论坛在杭州举办。本次大会独出心裁，设立了“精准治疗第一线”、“精准诊断第一线”及“原创性研究第一线”栏目，旨在汇聚呼吸科肺癌领域菁英力量，探讨肺癌精准诊疗前沿，打造呼吸科肺癌领域精准诊疗及原创性研究交流合作平台。

打造呼吸科肺癌精准诊疗第一线

精准治疗第一线

NSCLC 耐药后治疗策略

▲ 上海交通大学附属胸科医院 姜丽岩



姜丽岩 教授

驱动基因阳性的NSCLC靶向治疗获得性耐药后可采用TKI联合化疗、新一代靶向药物等手段进行干预。

目前，我国60%的肺腺癌患者可发现驱动基因变异，给予相应靶向治疗可使患者生存获益，然而几乎所有患者难免会在治疗后1年左右出现耐药。

靶向耐药机制 在对表皮生长因子受体（EGFR）或间变性淋巴瘤激酶（ALK）基因靶向耐药机制上，不同靶点具有相似的规律：EGFR酪氨酸激酶抑制剂（EGFR-TKI）耐药55%~65%与T790M突变有关，其他同类激活约占20%，仍有15%~20%的耐药机制未被识别；而针对ALK基因靶向治疗耐药有22%~33%与ALK激酶域二次突变有关，EGFR同类激活占30%~35%，仍有25%的机制未被识别。耐药的发生也与肿瘤异质性有关。

获得性耐药后有3种常见临床模式 对于中枢神经系统疾病进展，可继续选用TKI治疗联合局部治疗；孤立性中枢神经系统外进展，可继续TKI治疗联合局部治疗；对于广泛的中枢系统外转移灶进展，若肿瘤具有惰性生物学特征，可继续TKI联合局部治疗，若有症状的全身转移，则须改变系统性治疗策略。

传统上一般认为，TKI获得性耐药后，以停止TKI治疗改用化疗为主。然而在个体化治疗时代，大量循证医学证据提示可采用不同的策略。ASPIRATION研究提示，EGFR基因敏

感突变的亚洲患者，一线厄洛替尼治疗进展后继续使用，可延长无进展生存期（PFS）3个月。

克唑替尼CBPD研究发现，前者治疗疾病进展后继续使用，患者耐药后生存时间显著延长。因此，最新版NCCN指南建议，一线EGFR-TKI或克唑替尼治疗后，无症状进展、脑部进展、或颅外孤立病灶3种情况，可考虑继续一代EGFR或ALK抑制剂治疗。

TKI联合化疗 其是目前正在研究的个体化治疗方向之一，IMPRESS研究提示，吉非替尼联合化疗可用于T790M非突变的TKI耐药非小细胞肺癌（NSCLC）患者；而对于ALK基因抑制剂克唑替尼联合化疗的研究仍有待于SWOG1300研究的结果。

新靶向药物研发 新一代靶向药物，如针对T790M突变的AZD9291、针对克唑替尼耐药后的二代ALK抑制剂Alectinib等也获得了不错的临床数据，并获得了FDA的批准。

目前，靶向治疗耐药后治疗策略的探索及一线靶向治疗耐药后出现的耐药通路激活，从而研发新的靶向药物，以至于出现再次耐药、继续探索，从而出现无穷无尽的耐药循环与新药诞生。相信不久的将来，有越来越多的新靶点抑制剂将上市，以夯实靶向治疗耐药后进一步的治疗策略。

NSCLC 一线治疗精准问题值得关注

▲ 浙江大学医学院附属第二医院 王凯

目前，在以大量的临床研究为基础的国内外临床诊治指南指导下，我国临床诊治日益规范，患者获益明显增加。与此同时，如何在一线治疗中更加精准还值得临床医生关注。

驱动基因检测水平不高 许多基层医院不具备检测的条件，许多医生没有检测意识，大量患者错失在一线治疗接受精准治疗的机会。

选择适合药物 在一线治疗中，如何选择最适合药物还需进一步研究，对于EGFR突变的患者，一线治疗是选择一代、二代还是三代TKI存在不同的观点，CTONG0901研究未

发现一代TKI在一线治疗中的差异；LUX-LUNG7研究提示二代TKI在统计学上优于一代TKI；对比三代TKIAZ9291和一代TKI一线治疗的FLAURA正在进行中。

不同位点突变药物选择备受关注 如EGFR19和21位点突变是否为相同的疾病存在争议。LUX-LUNG3、6的研究总生存期合并分析，19 Del二代TKI较化疗明显延长OS，而在L858R位点则未观察到同样的优势。而对于ALK不同融合位点对药物的治疗反应是否不同也有研究在进行。

此外，许多少见突变



王凯 教授

由于检测方法未能普及和相应的靶向药物未能获得等原因还不能在一线给予精准治疗。

随着临床诊疗规范的推广、新治疗药物的研发、大规模临床研究结果的获得，这些问题会进一步加以明确。

NSCLC 脑转移临床研究不断涌现

▲ 第三军医大学大坪医院 何勇

脑转移是NSCLC常见的转移，25%~30%晚期NSCLC确诊时即伴有脑转移。脑转移的发生率随病程延长逐年增加，驱动基因阳性患者中ALK重排的患者和EGFR阳性的患者比较有更易发生脑转移的趋势。

第16届世界肺癌大会对89例TKI治疗NSCLC脑转移患者回顾性分析显示，不管是驱动基因阳性与否，是否存在基线脑转移，CNS进展是最常见的进展部位。TKI对脑转移患者客观缓解率（ORR）超过70%，颅内ORR超过80%，一线使用TKI ORR会更高。EGFR和ALK阳性脑转移患者接受靶向治疗PFS分别达到10.3和9.5个月，而驱动基因阴性患者PFS仅有4.8个月。

PROFILE 1005、

PROFILE 1007脑转移回顾性分析表明，基线有脑转移并接受克唑替尼治疗的患者，如果联合头颅放疗，可延长中位颅内TTP 6.2个月，ORR得到提高。

PROFILE 1014克唑替尼一线治疗脑转移亚组分析显示，基线有脑转移的患者如接受一线化疗，ORR为28%，而克唑替尼组ORR为77%，克唑替尼显著降低ITT人群、基线时有（无）脑转移人群的疾病进展风险，克唑替尼较化疗延长颅内TTP 3.2个月，克唑替尼组一线治疗患者在颅内进展后仍可达20.4周的中位持续克唑替尼治疗时间。

吴一龙教授对中国患者使用克唑替尼的分析发现，ALK阳性NSCLC出现CNS进展后继续使用克唑替尼，联合局部治疗，将提供6.3个月的PD后PFS。



何勇 教授

总体看来，驱动基因是EGFR的患者脑转移治疗及预后特征与ALK阳性患者相似。新一代的靶向药物如lorlatinib和能够克服血脑屏障的EGFR抑制剂AZD 3759或许能给驱动基因阳性的脑转移患者带来更大的希望。

因此，对驱动基因阳性的脑转移患者，一线给予靶向药物、联合头颅放疗将是有效的治疗策略。

（下转第23版）

呼吸专栏编委会

名誉主编：钟南山 王辰

指导专家：

林江涛 康健 白春学
沈华浩 陈荣昌 孙铁英
陈良安 王娟 代华平

主 编：曹彬

执行主编：

白冲 黄克武 李海潮
王玮 宋元林 应颂敏
张琅 冯靖 陈亚红

本期轮值主编：王凯

编委（按姓氏拼音排序）：

边玛措 蔡志刚 曹孟淑
陈成 陈虹 陈娟
陈磊 陈燕 陈湘琦
范晔 郭强 郭岩斐
何晓琳 何志义 何忠明
胡毅 季颖群 解立新
李和权 李敏超 李燕明
刘晶 刘国梁 刘维佳
刘先胜 卢文菊 卢献灵
马德东 孟莹 苗丽君
庞敏 苏楠 苏欣
孙加源 唐昊 田庆
王琪 王凯 王佳烈
王晓平 王效静 吴司南
肖丹 邢西迁 徐金富
许小毛 叶小群 翟振国
詹庆元 张静 张晓菊
赵俊 赵丽敏 周为
周林福 朱玲