

吴一龙团队领衔最大的 ROS1 阳性非小细胞肺癌临床 II 期试验
非小细胞肺癌精准治疗中国新研究亮相克唑替尼针对 ROS1 阳性 NSCLC
有效率达 72%

吴一龙 教授

3月29日，广州省人民医院吴一龙教授团队领衔开展了一项口服克唑替尼治疗东亚人群 ROS1 基因筛查阳性非小细胞肺癌（NSCLC）II 期临床研究，结果显示，至数据截止时，仍有 49.6% 的患者继续治疗。通过克唑替尼口服治疗的 ROS1 阳性 NSCLC 患者客观缓解率为 71.7%（95% CI: 63.0% ~79.3%），其中 17 例完全缓解，74 例部分缓解。（J clin onco.3月29日在线版）

据中国国家癌症中心 2015 年数据，我国肺癌发病率、死亡率在各癌种中均居首位。NSCLC 约占全部肺癌病例的 85%，ROS1 阳性 NSCLC 是的一种独特分子亚型。据估计，全球每年新增 150 万 NSCLC 病例，其中约有 1.5 万病例可能由致癌性 ROS1 基因重排所驱动。ROS1 融合是继

表皮生长因子受体（EGFR）突变、间变性淋巴瘤激酶（ALK）融合之后又一明确的 NSCLC 驱动基因。

吴一龙团队领衔的这项研究在日韩和中国台湾地区共 37 家医院开展，于 2013 年开始，共历时 3 年完成。该研究证实，无论患者之前经历过几线治疗，通过口服克唑替尼治

疗的 ROS1 阳性 NSCLC 患者客观缓解率（ORR）均相似，且反应持久（中位缓解持续时间 19.7 个月）。

纳入研究 ROS1 阳性 NSCLC 患者 ORR 为 71.7%（95% CI: 63.0% ~79.3%），其中 17 例实现了完全缓解，74 例达到部分缓解。

ORIGINAL REPORTS | Thoracic Oncology

Phase II Study of Crizotinib in East Asian Patients With ROS1-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer

Yi-Long Wu, James Chih-Hsin Yang, Dong-Wan Kim, Shun Lu, Jianying Zhou, Takashi Seto, ...

Show More

<https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.5587>

基于该研究 CFDA 已增加克唑替尼新适应证

吴一龙团队的结果表明，在具有 ROS1 阳性的晚期 NSCLC 的东亚患者中，克唑替尼有效且反应持久，总体耐受性良好，安全性特征与以前报道的一致。克唑替尼对于 ROS1 阳性 NSCLC 的有效率高达 72%，13% 的患者肿瘤完全消失。

该研究结果首次于 2016 年的中国临床肿瘤学会上报告，基于该研究，2017 年 CFDA 批准了克唑替尼在我国 ROS1 阳性的晚期 NSCLC 中的适应证。该研究为 ROS1 阳性肺癌患者的靶向治疗补充了有力的数据。

NSCLC 的临床诊疗已进入了 EGFR 突变、ALK 融合、ROS1 融合联合检测的新时代，中国学者功不可没。此次，吴一龙团队还将中国本土研发的试剂盒带到了国际的舞台，为 NSCLC 的诊断治疗提供了中国思路！

据悉，克唑替尼治疗 ROS1 阳性 NSCLC 患者的治疗费用是每月 5 万余元，符合条件的患者可以在治疗一段时间后进入慈善援助项目。目前，克唑替尼治疗 ROS1 阳性 NSCLC 患者这一治疗方式已进入成都市、佛山市、苏州市和浙江省的大病医保目录。

晚期 NSCLC 患者无进展生存期可延长

近几年临床研究对 NSCLC 特别是局部晚期的 NSCLC 单一的治疗手段效果不满意，多学科的综合治疗是改善病人预后的手段之一。

传统的治疗方法有两种：化疗与放疗序贯进行、化疗与放疗同期进行。而传统的化疗方式治疗 ROS1 阳性的晚期 NSCLC 患者的生存时间仅为 7 个月。虽然精准医学的价值

曾有争论，但作为精准医学理念进展最快、患者获益最明确的肿瘤领域之一，肺癌从诊断到治疗日新月异快速进展和确定的疗效及生存获益，令人目不暇接。

本次吴一龙团队领衔的研究是迄今为止关于克唑替尼用于 ROS1 阳性 NSCLC 治疗的最大非盲、单臂临床 II 期研究。1000 多例患者通过试剂盒筛选

后，最终纳入 127 例（中国患者 74 例）ROS1 阳性且 ALK 阴性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者接受克唑替尼口服治疗，250 mg, bid。

至数据截止时，仍有 49.6% 的患者继续治疗。中位无进展生存期达 15.9 个月（95% CI, 12.9~24.0 个月），研究中未观察到新的不良事件发生。

张力教授团队开展的队列研究发表

共存突变会对 EGFR-TKI 的疗效产生不良影响



张力 教授

近日，中山大学附属肿瘤医院张力教授及团队开展了一项随机对照 III 期临床试验证实：对于 EGFR 基因突变的晚期 NSCLC 患者，EGFR-TKI 的疗效显著优于传统化疗。然而对于这些患者有 20%~30% 出现原发耐药、甚至快速进展，其具体的机制并未完全清楚。该队列研究旨在探讨共存突变（Concomitant mutation）对 EGFR-TKI 疗效的影响。（JAMA Onco.3月29日在线版）

开展基于二代测序液体活检的队列研究

既往研究认为，EGFR 突变 NSCLC 是单个癌基因驱动的肿瘤，因此，关闭驱动基因活化的关卡，便可精准杀灭肿瘤细胞。对于 EGFR 驱动基因突变的晚期 NSCLC 患者，EGFR-TKI 已经是国际指南推荐的一线治疗方案。然而多个研究结果发现，即使携带敏感突变，仍有部分患者初始疗效差，表现为原发耐药，严重限

制了患者的长期生存。为了揭示 EGFR-TKI 原发耐药的分子机制，张力教授团队开展了这项基于二

代测序液体活检的队列研究，详细分析了循环肿瘤 DNA（ctDNA）突变谱与 EGFR-TKI 疗效的关系。

共存突变削弱 EGFR-TKI 疗效

该研究纳入 58 例 EGFR 突变并接受 EGFR-TKI 治疗的晚期 NSCLC 患者，利用高通量二代测序技术，检测 TKI 治疗前 ctDNA 的突变状况，重点分析了共存突变与患者临床病理学特征、疗效及生存期的关系。研究结果发现，58 例患者中，有 13 例（22%）患者存在 EGFR 多重突变，其中合

并 EGFR T790M 突变者 8 例（14%）。

进一步分析发现，55% 的患者存在 EGFR 基因以外的基因改变（共存突变）。共存突变在 EGFR 21 号外显子突变的患者中的频率显著高于 EGFR 19 号外显子缺失突变者（69% 与 41%，P=0.04）；在吸烟患者中的发生率也显著高于不吸烟的患者（91%

与 7%）。疗效及生存分析发现，合并共存突变的患者，其客观缓解率（44% 与 77%）、中位无进展生存时间（6.20 与 18.77 个月）和中位总生存时间均显著差于不合并共存突变的患者。经多因素分析校正 EGFR 突变亚型及患者的临床病理学特征后，共存突变仍然是预后的独立预测因子。

由于既往肺癌 TCGA 测序研究是在早期患者（手术标本）中进行，研究结果普遍认定 EGFR 突变与其他驱动基因互斥。但肿瘤的异质性及在晚期患者高度基因组学不稳定的情况下，EGFR 基因是否还那么“单纯美好”？张力教授领衔的这个研究告诉我们，事实并非如此。

该研究结果发现超过一半的 EGFR 突变患者合并抑癌基因及癌基因改变，并且与 EGFR-TKI 更差的疗效相关。此外，该研究还发现 EGFR 21 号外显子突变的患者合并共存突变的比例更高，可能是这部分患者疗效差于 19 号外显子缺失突变的潜在机制，值得进一步探讨。该研究揭示了多重基因测序对于 NSCLC 精准治疗的重要性。下一步需要通过设计联合或序贯治疗临床试验，以期逆转共存突变患者的不良预后。

