

肺癌靶向耐药后免疫联合或为解困诀窍

医师报讯（融媒体记者 王丽娜）表皮生长因子受体（EGFR）-酪氨酸激酶抑制剂（TKI）是晚期EGFR突变非小细胞肺癌的主要治疗手段，但几乎所有患者终因获得性耐药导致治疗失败，后续治疗陷入困境。《医师报》特邀安徽医科大学第一附属医院医院杜瀛瀛教授探讨。

EGFR-TKI与EGFR-TKI耐药

目前临床上广泛使用的EGFR-TKI主要有三代，第一代EGFR-TKI主要通过ATP竞争的方式可逆性阻断EGFR活性；第二代EGFR-TKI通过与EGFR的共价结合不可逆抑制EGFR激酶；三代TKI的特点是除了不可逆抑制EGFR活化突变外，还可以克服T790M突变诱导的获得性二代药物耐药机制。

然而接受EGFR-TKI治疗的NSCLC患者难以避免治疗后的获得性耐药。大多数患者服用一代或二代EGFR-TKI后第9~14个月后会产耐药，EGFR的20号外显子T790M突变是最常见机制，发生率高达50%。三代EGFR-TKI用于克服T790M突变介导的获得性耐药取得了显著疗效。但是患者在三代EGFR-TKI一线使用18.9个月以及二线使用约

10个月后会再次出现继发性耐药。

目前研究发现，三代药的耐药机制可以分为EGFR依赖型、EGFR非依赖型即旁路活化和组织学类型转化等其他机制，在一线应用和在T790M出现后的后线应用中，耐药机制也不尽相同。一线应用时，耐药机制较为复杂，59%的患者耐药机制并不清楚，旁路活化和组织学类型转化发生率更高，EGFR依赖性耐药途径发生率比较低。后线应用中只有25%机制不明，已经明确的机制中，EGFR依赖途径为主要的耐药机制，10%~26%出现了C797S等EGFR三次突变，比例高于一线应用；部分患者T790M突变依旧保留，而43%的患者出现了T790M丢失，T790M丢失可能更容易出现旁路活化的耐药机制。

EGFR-TKI耐药 四药联合有前景

免疫治疗在EGFR-TKI耐药后NSCLC患者中的疗效争议不断。几种针对PD-1的免疫检查点抑制剂（ICI）已获得美国食品和药品管理局（FDA）的授权，用于晚期NSCLC的临床治疗。然而PD-1/PD-L1单抗治疗仅在约20%的未经选择的NSCLC患者中有效，结果令人失望。

继而，研究者主张基于免疫治疗的联合疗法可能是一种选择。一项特瑞普利单抗联合培美曲塞和卡铂的II期研究显示良好的疗效。IMpower150研究表明，与化疗加抗血管生成药物相比，ICIs联合化疗和抗血管生成药物可延长患者PFS。尽管如此，这两项临床研究也显示出更高比例的3~5级不良事件。

ORIENT-31作为近

期一项随机、双盲、3期研究，在有或没有IBI305（贝伐珠单抗生物仿制药）加化疗的EGFR突变非鳞NSCLC患者中进行免疫治疗。中位PFS在A组中为6.9个月，在B组中为5.6个月，在C组中为4.3个月。与对照组C相比A组中的PFS显著延长（HR=0.464）。B组与C组相比显示出PFS获益趋势（HR=0.750）。确认的ORR在A、B和C组中分别为43.9%、33.1%和25.2%。≥3级治疗出现的AE发生率分别为54.7%、39.3%和51.0%。与单独化疗相比，信迪利单抗联合IBI305和化疗显著提高了PFS。

综上，研究结果发现，对于EGFR突变患者，四药联合免疫方案是可以考虑的治疗方案。

专家
解读

针对EGFR信号通路的EGFR-TKI为EGFR突变人群带来了良好的生存获益，但大多数人在治疗后一年左右不可避免地会产生耐药性。目前缺乏可用的治疗选择。因此，研究创新策略迫在眉睫。

对于EGFR-TKI耐药的患者，化疗被认为是主要的治疗方式，但疗效不理想。近年来，针对PD-1通路的免



杜瀛瀛 教授

疫治疗在EGFR突变阴性肺癌患者中取得了突破性进展，而在EGFR-TKI治疗耐药患者中免疫治疗的疗效仍争议不断，需要进一步探索基于靶向治疗耐药机制和免疫微环境分型的PD-1抗

体治疗优势人群，为EGFR-TKI耐药患者提供新的治疗方案。

免疫治疗作为肿瘤内科治疗的手段之一，目前尚缺乏对EGFR-TKI耐药的NSCLC患者进行免疫治疗的临床经验，并且不同临床试验的结果存在争议。不同亚型的EGFR突变、不同的给药顺序、时间和剂量都有可能影响免疫治疗的疗效，严格地选择高标准的人群将有利于改善免

疫治疗的结果。

鉴于免疫治疗在EGFR-TKI耐药人群中的潜在优势，了解NSCLC中肿瘤免疫介导的治疗相关生物标志物与肿瘤驱动因素之间的相关性至关重要。如何筛选免疫治疗的优势人群将是未来需要不断思考的课题。



关联
阅读
全文
扫一扫

圆桌派



徐俊卿 主任医师



潘学兵 副主任医师



马锴 主任医师



薛莹 副主任医师

多学科联合诊疗彰显集体决策力量

中国是食管癌高发国家，每年新发病例约占全球的一半，根据《食管癌诊疗指南（2022年版）》中的治疗推荐，外科手术治疗、放化疗、分子靶向治疗和免疫治疗等多学科诊疗已成为食管癌临床治疗的标准方案。此次《医师报》邀请到中国医学科学院肿瘤医院深圳医院马锴主任医师、南方科技大学医院徐俊卿主任医师、东莞市人民医院潘学兵副主任医师、东莞市康华医院薛莹副主任医师就食管癌的多学科诊疗（MDT）、免疫联合放化疗治疗的现状及前景进行探讨。

马锴 局晚期食管癌患者MDT之路

目前，外科手术治疗依然是治愈食管癌最主要的方式之一。然而，尽管手术方式进步很大，但是单纯依靠外科手术，食管癌总体五年的生存率仅为30%左右。因此，

MDT是目前学者们积极探索的一个方向，如术前新辅助放化疗联合手术治疗，能够简化手术，显著提高局部晚期食管癌患者的远期生存率和切除率，是目前国内外临

床推荐的标准治疗手段；对于恢复期患者，通过MDT管理能够减少患者出现毒副反应、并发症和营养不良等情况。因此，对于局部晚期食管癌，多学科诊疗非常重要。

潘学兵 辅助治疗新趋势

近年来，许多研究表明化疗联合免疫治疗能够显著提高局部晚期食管癌患者的总生存时间，其疗效显著优于单纯应用化疗，目前已成为国际推荐的局部晚期食管癌一线治疗方案，而国内众多医院应用化疗联合免疫治疗方案也取得了较好的治疗效果，能够获得完全缓解（pCR）。

诸多研究及实践表明，化疗联合免疫治疗方案能够显著延长晚期食管癌患者的生存期。



扫一扫
关联
阅读
全文

徐俊卿 影像学贯穿食管癌围治疗期

影像学是贯穿食管癌患者整个围治疗期的重要辅助手段，食管癌的影像学检查方法众多，但各有利弊。如X线食管钡餐检查只能观察和了解食管腔内的溃疡等情况，可用于食管癌的

分型，但无法进行临床分期。而CT和磁共振检查、经食道的超声内镜检查均能观察肿瘤是否有外部侵入及转移，故可用于食管癌的分期。

PET-CT在检测淋巴结的转移、骨骼和

肝脏转移等方面优于CT检查，但对T分期帮助并不大。超声内镜对评估肿瘤浸润深度和局部淋巴结肿大最为敏感，是诊断食管癌T分期最准确的影像检查方法。

薛莹 食管癌联合治疗日益重要

放疗在食管癌不同分期和不同阶段均发挥着重要作用。

对于食管癌联合治疗模式的选择、新辅助放疗+免疫治疗效果是

否优于新辅助化疗+免疫治疗等问题还需探索。晚期转移性食管癌，免疫+化疗已成为目前标准治疗方案。而对于不可手术的局部晚期食管

癌在进行现有标准的放化疗治疗之后能否联合免疫治疗、或者能否在放化疗时同步联合免疫治疗也是目前研究的重点方向。