

· 诊疗方案 ·

难治性肺癌中国专家共识

中华医学会呼吸病学分会

通信作者: 胡成平, 中南大学湘雅医院, 长沙 410000, Email: huchengp28@126.com; 陈良安, 解放军总医院第一医学中心, 北京 100853, Email: lianganchen301@263.net

【摘要】 肺癌在我国的发病率及病死率均居恶性肿瘤之首, 严重危害人民的生命健康。难治性肺癌指对标准治疗反应低, 或尚无标准治疗, 缺乏高效低毒治疗方案的肺癌。目前对于难治性肺癌尚缺乏明确定义及治疗相关共识。为了更好地指导临床合理、安全、有效地治疗难治性肺癌, 中华医学会呼吸病学分会肺癌学组的专家, 针对我国肺癌实际诊疗情况, 参考了国内外最新研究数据、相关指南共识及专家临床实践经验, 制定了本共识。共识围绕难治性 SCLC、难治性驱动基因阳性 NSCLC、难治性驱动基因阴性 NSCLC、精准诊疗新技术方案等四个方面分别给出推荐意见, 为我国医师提供难治性肺癌的用药建议和参考。

【关键词】 肺肿瘤; 治疗; 专家共识

基金项目: 国家重大疾病(肺癌)多学科合作诊疗能力建设项目(z027002)

Chinese expert consensus on refractory lung cancer

Chinese Thoracic Society

Corresponding author: Hu Chengping, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410000, Email: huchengp28@126.com; Chen Liangan, The First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, Email: lianganchen301@263.net

【Abstract】 The incidence and mortality of lung cancer in China are the highest of all malignant tumors, seriously endangering people's lives and health. Refractory lung cancer is lung cancer that is unresponsive to standard treatment and is difficult to treat, or lung cancer for which a standard treatment has not yet been defined. However, there is still a lack of clear definition and consensus on the treatment of refractory lung cancer. In order to provide guidance for the clinically effective and safe treatment of refractory lung cancer, experts from Chinese Thoracic Society Lung Cancer Study Group have formulated this consensus, on the basis of the actual situation in the field of diagnosis and treatment in our country, with reference to the latest research data, relevant guidelines at home and abroad and experts' clinical practice experience. The consensus makes recommendations on the application of four aspects: refractory small cell lung cancer (SCLC), refractory driver gene-positive non-small cell lung cancer (NSCLC), refractory driver gene-negative NSCLC, and new technological solutions for precision diagnosis and treatment. It also provides references for Chinese clinicians on the use of drugs for refractory lung cancer.

【Key words】 Lung neoplasms; Treatment; Expert consensus

Fund program: National Multidisciplinary Cooperative Diagnosis and Treatment Capacity Building Project for Major Diseases (Lung Cancer) (z027002)

肺癌是全球发病率第二、病死率第一的恶性肿瘤。据 2020 年全球肿瘤流行病学统计数据

GLOBOCAN 报告显示, 全球肺癌新发病例数达 220.7 万, 仅次于乳腺癌; 死亡例数达 179.6 万, 居各

DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20231010-00215

收稿日期 2023-10-10 本文编辑 蔡蜀菁

引用本文: 中华医学会呼吸病学分会. 难治性肺癌中国专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2024, 47(4): 301-312. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20231010-00215.



中华医学会杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



癌种首位^[1]。在我国,肺癌的发病率和病死率均居恶性肿瘤首位^[2]。2020 年我国预估肺癌新发病例达 81.6 万,死亡病例达 71.5 万。

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌中最常见的组织学类型,占所有肺癌的 85%^[3-4]。由于 NSCLC 的侵袭性较高,且缺乏有效的早期筛查方案,导致我国 70% 的肺癌患者确诊时已是晚期,且 5 年生存率较低。小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)约占肺癌的 15%^[4],在疾病确诊时,广泛期 SCLC(extensive stage small cell Lung cancer, ES-SCLC)占所有 SCLC 的约 70%。虽然大多数肺癌对标准治疗敏感,但也存在对标准治疗反应低,或尚无标准治疗,缺乏高效低毒治疗方案的难治性肺癌。目前对于难治性肺癌无明确定义以及相关治疗共识,基于上述背景对难治性肺癌的治疗进行深入探讨,形成较为统一的共识供临床参考(见附录表)。

一、方法学

1. 共识形成过程:该共识是由中华医学会呼吸病学分会肺癌学组工作组制定的。工作组审查并讨论了难治性肺癌治疗的现有证据,并根据现有的临床证据和工作组成员的集体经验形成了共识建议初稿。根据工作组成员充分协商达成的一致意见修订了相关建议,最后形成共识终稿。

2. 文献检索:本共识的文献检索数据库包括 Pubmed、Embase、中国知网和万方数据知识服务平台,英文检索词以“lung cancer/LC”“Non-small cell lung cancer/NSCLC”“Small cell lung cancer/SCLC”为主;中文检索词以“肺癌/LC”“非小细胞肺癌/NSCLC”“小细胞肺癌/SCLC”为主。检索时间为建库至 2023 年 7 月。纳入研究涉及肺癌相关的系统性综述和荟萃分析、随机对照研究、队列研究、病例对照研究和病例报告等。

3. 声明:本共识项目组预先设定了一系列难治性肺癌治疗相关的问题,发给专家进行第一轮投票,收集每个问题的投票结果,并请每位专家提供支持问题答案的证据和相关资料。随后开展共识研讨会,参会专家对上述问题和相关循证医学证据进行充分讨论,并第二轮投票。投票设置“推荐”“不推荐”和“有条件推荐”3 个选项。根据专家投票(即选择“推荐”的专家人数比例)统计专家共识度。本共识中的文献质量评价及证据水平的划分参考 ESMO 共识证据系统^[5](表 1)。在从证据转换成推荐意见的方法上,专家组主要参考 CSCO 指南

的分级方案^[6]对推荐意见分级做了相应的修改(表 2)。最终将推荐强度分为三个等级,分别是强推荐、中等推荐和弱推荐。强推荐代表专家组对该推荐意见反映了最佳临床实践有很高的信心,绝大多数甚至所有的目标用户均应采纳该推荐意见。中等推荐代表专家组对该推荐意见反映了最佳临床实践有中等程度的信心,多数目标用户会采纳该推荐意见,但是执行过程中应注意考虑医患共同决策。弱推荐代表专家组对该推荐意见反映了最佳临床实践有一定的信心,但是应该有条件地应用于目标群体,强调医患共同决策。

表 1 ESMO 证据水平(2022 年版)^[5]

证据水平	定义
I	至少一项方法学质量良好(产生偏移可能性小)的大规模随机对照试验或对多项没有非均一性且良好实施随机试验的荟萃分析提供的证据
II	小规模随机试验或怀疑有偏移(方法学质量较差)的大规模随机试验,或对这些试验或多项有非均一性的试验的荟萃分析
III	前瞻性队列研究
IV	回顾性队列研究或病例对照研究
V	没有对照组的研究、病例报告、专家观点

表 2 本共识中使用的推荐等级

推荐等级	标准
强推荐	高质量研究证据支持,专家共识度高可作为强推荐 I 类和 II 类证据;专家共识度:投票(即选择“推荐”的专家人数比例)80%~100% 一致
中等推荐	高质量研究证据支持,专家共识度基本一致以及较好证据支持,专家共识度高可作为中等程度推荐 I 类和 II 类证据;专家共识度:投票 60%~79% 一致 III 类、IV 类和 V 类证据;专家共识度:80%~100% 一致
弱推荐	较好证据支持,循证医学证据相对不足,专家共识度基本一致作为弱推荐 III 类、IV 类和 V 类证据;专家共识度:投票 60%~79% 一致
暂不推荐	投票<60% 一致:专家未达成一致结论,暂不推荐

二、难治性肺癌定义

本共识中将难治性肺癌定义为对标准治疗反应低,或尚无标准治疗,缺乏高效低毒治疗方案的肺癌^[7]。结合肺癌的病理学分类,将难治性肺癌分为以下 3 种亚型:(1)难治性 SCLC:指一线标准治疗结束到疾病进展的时间间隔<90 d 的 SCLC;(2)难治性驱动基因阳性 NSCLC:指对标准治疗反应低[客观缓解率(objective response rate, ORR)<



30%]的驱动基因阳性 NSCLC,或驱动基因阳性 NSCLC 靶向治疗后组织学转化、广泛进展后缺乏后线靶向治疗方案;(3)难治性驱动基因阴性 NSCLC: 指标准治疗后广泛进展后的驱动基因阴性 NSCLC。

三、难治性 SCLC

广泛期 SCLC 占有 SCLC 的约 70%,铂基化疗为基础的免疫联合治疗方案目前是为一线的标准治疗方案,ORR 通常在 60% 以上,PFS 在 5 个月左右^[6]。2023 年 CSCO 小细胞肺癌诊疗指南已将广泛期小细胞肺癌的初始治疗介绍详尽^[6]。虽然大多数 SCLC 患者对于初始治疗非常敏感,但仍有一部分表现为难治性 SCLC,即一线标准治疗结束到疾病进展的时间间隔<90 d 的 SCLC。针对该难治性 SCLC,治疗方案推荐如表 3。

(一)难治性 SCLC 二线治疗方案

1. 绝大多数专家(92%)推荐,难治性 SCLC 二线治疗可选择化疗方案。von Pawel 等^[8]在一项 III 期随机多中心临床研究中证实,拓扑替康与常用 CAV 方案(环磷酰胺+多柔比星+长春新碱)治疗难治性 SCLC 的缓解率、中位总生存期(overall survival, OS)(25 周 vs. 24.7 周, $P=0.795$)几乎相同,安全性相似,且拓扑替康在控制呼吸困难、厌食和疲劳减少等症状方面有明显改善(证据水平: I 级)。O'Brien 等^[9]在一项 III 期试验中发现,与最佳支持治疗相比,拓扑替康组显著延长患者的中位 OS(25.9 周 vs. 13.9 周),改善生活质量。von Pawel 等^[10]在一项 III 期随机对照研究中证实,与拓扑替康相比,氨柔比星治疗难治性 SCLC 患者的 ORR 更高(31.1% vs. 16.9%, $P<0.001$),二者安全性相似(证据水平: I 级)。Trigo 等^[11]在一项单臂 II 期篮式研究中发现,卢比替定治疗铂类化疗失败后的 SCLC 患者,总缓解率达到 35.2%,具有可接受的安全性(证

据水平: III 级)。Lammers 等^[12]开展的 II 期单臂试验发现,苯达莫司汀治疗复发性 SCLC 患者的中位疾病进展时间(time to progression, TTP)为 4.0 个月,中位 OS 为 4.8 个月,17% 的化疗耐药患者对治疗有反应,化疗耐药患者中位 TTP 为 3.4 个月,中位 OS 为 4.1 个月(证据水平: V 级)。2023 年 CSCO 小细胞肺癌诊疗指南^[6]对拓扑替康、氨柔比星、卢比替定和苯达莫司汀分别进行了推荐。

2. 多数专家(68%)推荐,难治性 SCLC 二线治疗可选择抗血管生成药物联合化疗方案,部分专家认为,在能够耐受化疗或满足药物可及性的患者中可使用该疗法。2023 年 ASCO 会议报道的一项 II 期单臂研究^[13]发现,安罗替尼联合伊立替康或多西他赛治疗一线治疗后 6 个月内复发的 SCLC 患者,ORR 为 58.3%,疾病控制率(disease control rate, DCR)为 89%,中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)为 4.4 个月,中位 OS 为 7.9 个月,具有明显的临床获益(证据水平: V 级)。

3. 多数专家(62%)推荐,难治性 SCLC 二线治疗可选择免疫联合抗血管生成药物治疗方案。2021 年 ASCO 会议报道一项多中心 II 期研究^[14],派安普利单抗联合安罗替尼治疗一线含铂化疗失败的 SCLC 患者,ORR 为 50.0%,DCR 为 75.0%,中位 PFS 为 4.7 个月(证据水平: III 级)。显示出良好的抗肿瘤活性和可接受的安全性。一项 II 期多中心单臂研究^[15]采用索凡替尼联合特瑞普利单抗治疗一线全身化疗失败的晚期 SCLC 患者,ORR 为 10.5%,DCR 为 94.7%,中位 PFS 为 2.96 个月,中位 OS 为 10.94 个月,改善生存质量(证据水平: III 级)。Fan 等^[16]在一项多中心 II 期研究中提出,卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗化疗敏感和化疗耐药的 ES-SCLC 患者,总体 ORR 达到 34.0%,中位 PFS 为

表 3 难治性 SCLC 治疗方案推荐

分层	强推荐	中等推荐	弱推荐
难治性 SCLC(二线)	化疗: 拓扑替康(I) 氨柔比星(I)	化疗: 卢比替定(III) 苯达莫司汀(V)	抗血管生成药物联合化疗: 安罗替尼联合伊立替康或多西他赛(V) 免疫联合抗血管生成药物: 派安普利单抗联合安罗替尼(III) 特瑞普利单抗联合索凡替尼(III) 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼(III) 信迪利单抗联合安罗替尼(V) 免疫联合化疗: 帕博利珠单抗联合紫杉醇(V)
难治性 SCLC(≥三线)	抗血管生成药物: 安罗替尼(I)	抗血管生成药物: 阿帕替尼(V)	

注:括号内为证据水平级别



3.6 个月,中位 OS 为 8.4 个月,具有显著的临床获益(证据水平:Ⅲ级)。2022 年 ASCO 会议报道,一项Ⅱ期前瞻性单臂研究采^[17]用信迪利单抗联合安罗替尼二线治疗 SCLC 患者,中位 PFS 为 6.01 个月,中位 OS 为 16.7 个月,耐受性良好(证据水平:V 级)。

4. 多数专家(62%)推荐,难治性 SCLC 二线治疗可选择免疫联合化疗治疗方案,部分专家认为,在既往一线未用过免疫治疗或 PD-1 表达阳性的患者中可考虑该疗法。Kim 等^[18]开展的一项多中心Ⅱ期研究发现,帕博利珠单抗联合紫杉醇用于铂类或依托泊苷治疗进展的难治性 ES-SCLC 患者,ORR 为 23.1%,DCR 为 80.7%,中位 PFS 和 OS 分别为 5.0 个月和 9.1 个月,改善生活质量(证据水平:V 级)。

此外,一些国内外未获批适应证的新药在治疗难治性 SCLC 方面具有一定的潜力,如 AMG757^[19]、BMS-986012^[20]、DS-7300^[21]、或 Berzosertib^[22],均显示出持久的抗肿瘤活性,耐受性良好。

(二)难治性 SCLC 三线及三线以上治疗方案

1. 绝大多数专家(96%)推荐,难治性 SCLC 三线及以上治疗可选择抗血管生成药物治疗方案。Cheng 等^[23]开展的一项随机多中心Ⅱ期研究结果显示,安罗替尼在我国 SCLC 患者的三线或后续治疗方案中,PFS 和 OS 均优于安慰剂,且具有良好的安全性。与安慰剂相比,PFS(4.1 个月 vs. 0.7 个月, $P<0.0001$)和 OS(7.3 个月 vs. 4.9 个月, $P=0.0029$)均显著延长(证据水平:Ⅰ级)。2019 年国家药品监督管理局(NMPA)批准安罗替尼用于既往至少接受过 2 种化疗方案治疗后进展或复发的小细胞肺癌患者的治疗。2023 年 CSCO 小细胞肺癌诊疗指南对安罗替尼进行了推荐^[6]。Xu 等^[24]开展的单臂Ⅱ期临床研究结果显示,阿帕替尼单药治疗二线/三线化疗后的复发性 ES-SCLC 患者,中位 PFS 和 OS 分别为 3.0 个月和 5.8 个月,具有良好的疗效和可接受的毒性(证据水平:V 级)。

2. 专家未达成一致结论而暂不推荐(46%),难治性 SCLC 三线及以上的双免疫治疗方案。

3. 专家未达成一致结论而暂不推荐(46%),难治性 SCLC 三线及以上的免疫单药治疗方案。

四、难治性驱动基因阳性 NSCLC

肺癌驱动基因主要包括表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)酪氨酸激酶、间变性淋巴瘤激酶融合基因(anaplastic

lymphoma kinase, ALK)及其他少见或罕见基因类型。尽管大多数驱动基因阳性 NSCLC 对靶向治疗敏感(ORR 通常 $>60\%$),但仍有一部分罕见驱动基因阳性 NSCLC(如 EGFR 20ins、HER2 突变等)缺乏有效的靶向治疗,而参考驱动基因阴性 NSCLC 给予一线标准治疗^[25]但反应低(ORR $<30\%$)。此外,还有一部分驱动基因阳性 NSCLC 靶向治疗后发生组织学转化,或广泛进展后缺乏后线高效低毒治疗方案。针对以上难治性驱动基因阳性 NSCLC,治疗方案推荐如表 4。

(一)对标准治疗反应低的难治性驱动基因阳性 NSCLC

1. EGFR 20 外显子插入突变:EGFR 20 号外显子插入突变(Exon 20ins)在 EGFR 非常见突变中占比约 17%,在所有 NSCLC 患者中占 2%~3%,在 EGFR 突变患者中占 11%~14%^[26]。(1)绝大多数专家(96%)推荐,EGFR Exon20ins 突变的难治性 NSCLC 可选择二线靶向治疗方案。2023 ASCO 会议报道的一项开放单臂多中心Ⅱ期注册研究显示^[27],舒沃替尼治疗 EGFR Exon 20ins NSCLC,ORR 为 60.8%,DCR 为 87.6%,安全性与先前报道的结果一致(证据水平:V 级)。舒沃替尼目前在国内已获批上市,用于治疗已进行过含铂化疗但疾病持续恶化,或不能耐受含铂化疗,且确诊存在 Exon 20ins 变异的局部晚期或转移性 NSCLC 患者。(2)绝大多数专家(84%)推荐,EGFR Exon20ins 突变的难治性 NSCLC 可选择二线双抗治疗方案。Park 等^[28]开展的一项Ⅰ期试验(CHRYSLIS 试验)结果表明,Amivantamab 治疗铂基化疗进展后的 EGFR Exon 20ins 突变患者,ORR 为 40%,中位 PFS 为 8.3 个月,中位 OS 达到 22.8 个月,安全性良好(证据水平:Ⅲ级)。

2. HER-2 基因突变:(1)绝大多数专家(86%)推荐,HER-2 基因突变的难治性 NSCLC 可选择二线靶向治疗方案。Wang 等^[29]在一项Ⅱ期研究中指出,吡咯替尼治疗晚期 HER-2 突变型 NSCLC 患者的 ORR 为 53.3%,中位 DOR 为 7.2 个月,中位 PFS 为 6.4 个月,中位 OS 为 12.9 个月,显示出良好的疗效和可接受的安全性(证据水平:V 级)。Zhou 等^[30]开展的另一项Ⅱ期单臂研究也表明,吡咯替尼治疗不同 HER-2 突变类型的患者,中位 PFS 为 6.9 个月,中位 OS 为 14.4 个月,具有一定的临床获益,2023 年 CSCO 非小细胞肺癌诊疗指南对吡咯替尼进行了推荐^[25]。(2)绝大多数专家(96%)推荐,HER-2 基因突



表 4 难治性驱动基因阳性 NSCLC 的分层治疗方案推荐

分层	强推荐	中等推荐	弱推荐
对标准治疗反应低的难治性驱动基因阳性 NSCLC			
EGFR 20 外显子插入突变(二线)	-	靶向药物: 舒沃替尼(V) 双抗药物: Amivantamab(Ⅲ)	-
HER-2 基因突变(二线)	-	靶向药物: 吡咯替尼(V) ADC 药物: 德喜曲妥珠单抗(Ⅲ) 恩美曲妥珠单抗(Ⅲ)	-
靶向治疗进展后的难治性驱动基因阳性 NSCLC			
组织学转化(二线)	-	化疗: 依托泊苷联合铂化疗(Ⅳ)	-
广泛进展缺乏后线靶向治疗方案(二线)	-	化疗: 培美曲塞/顺铂(Ⅰ) 免疫联合抗血管生成药物联合化疗: 信迪利单抗+贝伐珠单抗+培美曲塞+顺铂(Ⅰ)	免疫联合化疗: 特瑞普利单抗联合卡铂和培美曲塞(V) 免疫联合抗血管生成药物: PD-1 联合安罗替尼(Ⅳ)
难治性驱动基因阳性 NSCLC(≥三线)	-	抗血管生成药物: 安罗替尼(Ⅰ)	-

注:括号内为证据水平级别;-:无推荐

变的难治性 NSCLC 可选择二线 ADC 治疗方案。Li 等^[31]开展的一项多中心Ⅱ期队列研究(DESTINY-Lung01 研究)发现,德喜曲妥珠单抗(DS-8201, Trastuzumab deruxtecan, T-DXd)单药治疗 HER-2 突变晚期 NSCLC 患者,ORR 为 54.9%,中位 PFS 为 8.2 个月,中位 OS 为 17.8 个月,显示出持久的抗肿瘤活性(证据水平:Ⅲ级)。Goto 等^[32]开展的一项随机双盲Ⅱ期临床研究(DESTINY-Lung02 研究)也证实,DS-8201 在先前治疗过的 HER-2 突变转移性 NSCLC 患者中具有临床获益。基于 DESTINY-Lung02 研究结果,FDA 于 2022 年正式批准 DS-8201 上市,用于治疗不可切除或转移性 HER2 阳性、既往接受过全身治疗的 NSCLC 的成年患者。2023 年 CSCO 非小细胞肺癌诊疗指南对德喜曲妥珠单抗进行了推荐^[25]。Li 等^[33]与 Iwama 等^[34]分别开展的两项Ⅱ期研究结果显示,恩美曲妥珠单抗(trastuzumab emtansine, TDM-1)治疗 HER-2 突变的 NSCLC 患者,改善了临床获益(证据水平:Ⅲ级)。其中,Iwama 等^[34]报道 TDM-1 治疗 HER-2 突变的 NSCLC 患者,中位 PFS 和中位 OS 分别为 2.8 个月和 8.1 个月。

(二)靶向治疗进展后的难治性驱动基因阳性 NSCLC

1. 组织学转化:绝大多数专家(97%)推荐,对

于一/二/三代 EGFR-TKI 治疗后发生组织学转化的难治性 NSCLC 可选择化疗治疗方案。3%~14% 的表皮生长因子受体突变的 NSCLC 转化为 SCLC^[35-36]。Marcoux 等^[37]在一项回顾性研究中发现,当铂-依托泊苷治疗发生 SCLC 转化的患者时,在疗效可评估的患者中,临床缓解率为 54%,中位 PFS 为 3.4 个月,改善了发生组织学转化的患者 PFS(证据水平:Ⅳ级)。

2. 广泛进展缺乏后线靶向治疗方案:(1)绝大多数专家(76%)推荐,一/二/三代 EGFR-TKI 治疗广泛进展缺乏后线靶向治疗方案难治性 NSCLC 可选择化疗治疗方案。Soria 等^[38]和 Mok 等^[39]在一项Ⅲ期、双盲、多中心的随机对照临床试验(IMPRESS 研究)纳入一线吉非替尼治疗疾病进展后的 NSCLC 患者,试验组继续口服吉非替尼联合顺铂/培美曲塞化疗,对照组接受安慰剂联合顺铂/培美曲塞化疗,结果发现,两组患者 PFS 差异无统计学意义($HR=0.86, 95\%CI: 0.65\sim1.13, P=0.273$),吉非替尼组的 OS 劣于对照组(风险比 1.44, $95\%CI: 1.07\sim1.94, P=0.016$,中位 OS 13.4 个月 vs. 19.5 个月)。因此,对于 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 患者 TKI 一线治疗耐药后继续一代 TKI 治疗 PFS 无获益,OS 受损(证据水平:Ⅰ级)。2023 年 CSCO 非小细胞肺癌诊疗指南对化疗进行了推荐^[25]。(2)绝大多数专家

(77%)推荐,一/二/三代EGFR-TKI治疗广泛进展缺乏后线靶向治疗方案难治性NSCLC可选择免疫联合抗血管生成药物联合化疗治疗方案。Lu等^[40-41]开展的一项随机双盲多中心Ⅲ期研究(ORIENT-31研究)指出,与单独化疗组相比,信迪利单抗联合贝伐珠单抗和含铂双药化疗(培美曲塞和顺铂)(证据水平:I级)改善EGFR突变NSCLC耐药患者的疗效(中位PFS分别为6.9个月 vs. 4.3个月, $P<0.0001$)和安全性,其中包含约36%的既往接受过三代EGFR-TKI治疗的患者。2023年CSCO非小细胞肺癌诊疗指南对信迪利单抗+贝伐珠单抗+培美曲塞+顺铂进行了推荐^[25]。(3)多数专家(66%)推荐,一/二/三代EGFR-TKI治疗广泛进展缺乏后线靶向治疗方案难治性NSCLC可选择免疫联合化疗治疗方案。Zhang等^[42]发起的一项多中心Ⅱ期单臂研究结果表明,特瑞普利单抗联合培美曲塞、卡铂治疗既往EGFR TKI治疗失败的EGFR突变的晚期NSCLC患者,ORR为50%,DCR为87.5%,中位PFS为7.0个月,显示出有希望的抗肿瘤疗效和可耐受的安全性(证据水平:V级)。(4)多数专家(60%)推荐,一/二/三代EGFR-TKI治疗广泛进展缺乏后线靶向治疗方案难治性NSCLC可选择免疫联合抗血管生成药物治疗方案。Yu等^[43]开展的一项回顾性研究纳入EGFR-TKI耐药的晚期NSCLC患者,分别接受PD-1抑制剂与安罗替尼联合治疗或化疗单独治疗。与化疗组相比,联合组显著改善了患者OS(14.17个月 vs. 9.00个月, $P=0.029$)、PFS(4.33个月 vs. 3.60个月, $P=0.005$),是EGFR-TKI耐药患者有希望的后期治疗方案(证据水平:Ⅳ级)。(5)专家未达成一致结论而暂不推荐(54%),一/二/三代EGFR-TKI治疗广泛进展缺乏后线靶向治疗方案难治性NSCLC的ADC治疗方案。

(三)难治性驱动基因阳性NSCLC三线及以上治疗治疗

多数专家(72%)推荐难治性驱动基因阳性NSCLC三线及以上治疗可选择抗血管生成药物治疗方案。Han等^[44]在一项多中心双盲随机Ⅲ期临床试验(ALTER 0303试验)中发现,与安慰剂相比,安罗替尼三线及以上治疗既往EGFR-TKI治疗后疾病进展的EGFR突变或ALK重排的晚期NSCLC患者具有更好的OS(9.6个月 vs. 6.3个月, $P=0.002$)与PFS(5.4个月 vs. 1.4个月; $P<0.001$),临床获益更显著(证据水平:I级)。2018年国家药品监督管理局(NMPA)批准安罗替尼用于既往至少接受过2种系统化疗后出现进展或复发的局部晚期或转移性NSCLC患者的治疗。2023年CSCO非小细胞肺癌诊疗指南对安罗替尼进行了推荐^[25]。

五、难治性驱动基因阴性NSCLC

难治性驱动基因阴性NSCLC,指标准治疗后广泛进展后的驱动基因阴性NSCLC。

目前免疫检查点抑制剂(ICI)单药或联合化疗是驱动基因阴性NSCLC标准一线治疗。这一治疗方案改善了驱动基因阴性肺癌患者的临床疗效,然而部分患者在治疗期间或停药后出现了广泛进展并对后线标准治疗不敏感^[45]。针对这部分难治性驱动基因阴性NSCLC,治疗方案推荐如表5。

(一)免疫治疗进展后的难治性驱动基因阴性NSCLC

1. 免疫治疗广泛进展后换药治疗:停止免疫治疗,考虑血管靶向类药物和(或)化疗药物的治疗模式,具体方案推荐如下:(1)绝大多数专家(98%)推荐,免疫治疗广泛进展后难治性驱动基因阴性NSCLC换药治疗可选择化疗治疗方案。Steendam等^[46]在一项随机Ⅲ期研究(NVALT-18研究)中指

表5 难治性驱动基因阴性NSCLC治疗方案推荐

分层	强推荐	中等推荐	弱推荐
免疫治疗广泛进展后的难治性驱动基因阴性NSCLC(二线换药治疗)	化疗: 多西他赛(Ⅱ) 抗血管生成药物联合化疗: 安罗替尼联合多西他赛(Ⅱ)	抗血管生成药物联合化疗: 尼达尼布联合多西他赛(Ⅲ) 雷莫西尤单抗联合多西他赛(Ⅳ)	-
免疫治疗广泛进展后的难治性驱动基因阴性NSCLC(二线免疫跨线治疗)	免疫联合抗血管生成药物: 雷莫西尤单抗联合帕博利珠单抗(Ⅱ) 免疫联合化疗: 帕博利珠单抗联合化疗(Ⅱ)	免疫联合抗血管生成药物: 安罗替尼联合信迪利单抗/帕博利珠单抗/替雷利珠单抗/度伐利尤单抗(Ⅴ)	-
难治性驱动基因阴性NSCLC(≥三线)	抗血管生成药物: 安罗替尼(Ⅰ)		-

注:括号内为证据水平级别;-:无推荐



出,多西他赛单药治疗复发转移性非鳞状 NSCLC 患者的中位 PFS(4 个月 *vs.* 1.9 个月, $P=0.01$)以及 OS(10.6 个月 *vs.* 4.7 个月, $P=0.004$)显著优于多西他赛联合厄洛替尼组,且联合治疗的毒性更高(证据水平:Ⅱ级)。2023 年 CSCO 非小细胞肺癌诊疗指南对多西他赛进行了推荐^[25]。(2)绝大多数专家(92%)推荐,免疫治疗广泛进展后难治性驱动基因阴性 NSCLC 换药治疗可选择抗血管生成药物联合化疗治疗方案。Fang 等^[47]在一项 I/Ⅱ 期研究中发现,安罗替尼联合多西他赛治疗一线免疫治疗进展的晚期 NSCLC 患者,中位 PFS 为 5.2 个月(95%CI: 1.56~13.65),中位 OS 未达到,ORR 为 34.9%,DCR 为 93.02%,具有可管理的安全性(证据水平:Ⅱ级)。Grohé 等^[48]开展的一项前瞻性真实世界研究(VARGADO 研究)提出,尼达尼布联合多西他赛二线治疗免疫耐受或既往铂类化疗疾病进展的晚期 NSCLC,在 ORR、DCR 与 PFS 方面均有一定的临床获益(证据水平:Ⅲ级)。其中,研究队列 B 表明,尼达尼布加多西他赛三线治疗晚期 NSCLC 患者的中位 PFS 为 6.4 个月,中位 OS 为 12.1 个月,DCR 为 86%。Shiono 等^[49]在一项回顾性研究中也发现,抗血管药物雷莫西尤单抗联合多西他赛用于既往纳武利尤单抗治疗进展的 NSCLC 患者,PFS 和 OS 分别为 169 和 343 d,ORR 为 60.0%,改善了临床获益(证据水平:Ⅳ级)。

2. 免疫治疗广泛进展后跨线治疗:即指保留免疫治疗,同时联合血管靶向类药物和(或)化疗药物的治疗模式,具体血管靶向药物和化疗方案推荐如下:(1)绝大多数专家(80%)推荐,免疫治疗广泛进展后难治性驱动基因阴性 NSCLC 跨线治疗可选择免疫跨线联合抗血管生成药物治疗方案。Reckamp 等^[50]开展的一项随机Ⅱ期试验纳入铂类化疗联合 ICI 治疗进展后的 NSCLC 患者,接受帕博利珠单抗联合雷莫西尤单抗治疗或标准治疗(多西他赛、培美曲塞或吉西他滨)后发现,帕博利珠单抗联合雷莫西尤单抗的患者中位 OS 获益显著(14.5 个月 *vs.* 11.6 个月)(证据水平:Ⅱ级)。Shi

等^[51]在真实世界研究中指出,安罗替尼联合免疫治疗(包括信迪利单抗、帕博利珠单抗、度伐利尤单抗或替雷利珠单抗)既往免疫联合化疗一线治疗失败的晚期 NSCLC 患者,14 例可评估患者中,ORR 和 DCR 分别为 28.6% 和 92.9%,数据截止时,中位 PFS 为 5.7 个月,中位 OS 未达到,毒副作用小(证据水平:Ⅴ级)。(2)绝大多数专家(88%)推荐,免疫治疗广泛进展后难治性驱动基因阴性 NSCLC 跨线治疗可选择免疫跨线联合化疗治疗方案。Jung 等^[52]开展的一项随机对照双盲Ⅱ期研究纳入既往 1~2 种化疗、并接受二线或三线 PD-1/PD-L1 抑制剂单药治疗后出现继发耐药的 NSCLC 患者,结果发现,帕博利珠单抗联合化疗治疗 PD-L1 表达 $\geq 50\%$ 且既往 PD-1/PD-L1 抑制剂临床结果良好的患者较安慰剂组的 24 个月生存率更高(74% *vs.* 38%; $HR=0.52$; 95%CI: 0.13~2.10; $P=0.34$)(证据水平:Ⅱ级)。

(二)难治性驱动基因阴性 NSCLC 三线及以上治疗 绝大多数专家(90%)推荐,难治性驱动基因阴性 NSCLC 三线及以上治疗可选择抗血管生成药物治疗方案。Han 等^[44]开展的一项多中心随机双盲Ⅲ期试验(ALTER 0303 试验)显示,与安慰剂比较,安罗替尼(证据水平:Ⅰ级)治疗组 DCR 更高(81.0% *vs.* 37.1%, $P<0.001$),PFS(5.4 个月 *vs.* 1.4 个月, $P<0.001$)与 OS(9.6 个月 *vs.* 6.3 个月, $P=0.002$)明显更长。2023 年 CSCO 非小细胞肺癌诊疗指南对安罗替尼进行了推荐^[25]。

六、难治性肺癌精准诊疗新技术方案

难治性肺癌患者会面临多重耐药等复杂情况,临床医师可在取得患者知情同意前提下,利用类器官芯片技术、人源肿瘤异体移植瘤模型(patient-derived tumor xenograft, PDX)及 MiniPDX 技术开展药物敏感性检测,结合基因测序,综合判断,制定个体化用药方案,推荐如表 6。

1. 多数专家(64%)推荐,难治性肺癌患者可通过类器官药物敏感性检测与高通量药物筛选,为后续用药提供参考(证据水平:Ⅱ级)。患者来源的类器官(patient-derived organoid, PDO)在新药靶点发

表 6 难治性肺癌精准诊疗新技术治疗方案推荐

分层	强推荐	中等推荐	弱推荐
难治性肺癌精准诊疗新技术方案	难治性肺癌患者存在恶性中心气道狭窄时可选择经支气管镜介入治疗,增加系统性治疗时间与机会(Ⅱ)	难治性肺癌患者可通过类器官药物敏感性检测与高通量药物筛选,为后续用药提供参考(Ⅱ) 难治性肺癌患者可通过 MiniPDX 检测,筛选出合适的个体化治疗方案(Ⅱ)	-

注:括号内为证据水平级别;-:无推荐



现和验证、肿瘤药物筛选、个体化治疗和转化医学等临床癌症研究中有重要价值^[53-54]。在临床实践中,医师可在征得患者知情同意情况下,选择性建议其进行类器官药物敏感性检测,为后续用药选择提供参考。一项合并 17 项肿瘤类器官药物敏感性检测的临床疗效预测结果显示,类器官技术在精准医学的临床应用价值(总体敏感度为 84%,特异度为 81%)。此外,利用胸腔恶性积液构建肺癌类器官、进行个体化药敏检测取得了积极进展,可用于记录肿瘤类器官对化疗药物敏感性以预测体内药物反应。因此,利用肺癌类器官进行化疗药物和靶向药物高通量药物筛选是可行的^[53-54]。

2. 多数专家(66%)推荐,难治性肺癌患者可通过 MiniPDX 检测,筛选出合适的个体化治疗方案(证据水平:Ⅱ级)。MiniPDX 检测方法是利用微流控技术富集高纯度肿瘤细胞,是一种快速、精准的为肿瘤患者试药的替代模型,目前已被证明可为患者带来临床获益^[55-57]。Zhang 等^[58]开展的一项研究显示,MiniPDX 快速药敏检测和传统的 PDX 药敏检测的治疗反应基本一致,且 MiniPDX 检测可以预测肿瘤患者的临床反应,具有广泛的临床应用潜力。另外,同一种药物对不同肿瘤异种移植物的敏感性差异很大。Wang 等^[59]在研究中发现,经 MiniPDX 引导的化疗治疗 NSCLC 患者的 OS、PFS 等临床获益率均明显长于常规化疗组。因此,MiniPDX 检测可能是筛选 NSCLC 患者化疗方案的有效工具,指导临床药物的选择,提高患者的临床获益。

3. 绝大多数专家(90%)推荐,难治性肺癌患者存在恶性中心气道狭窄时可选择经支气管镜介入治疗,增加系统性治疗时间与机会(证据水平:Ⅱ级)。难治性肺癌患者恶性中心气道狭窄是指气管、隆突、左右主支气管及中间段支气管因原发或转移瘤引起狭窄,导致患者临床上出现不同程度呼吸困难或窒息死亡^[60]。临床上可根据临床表现、体征、肺功能、胸颈部 CT 及支气管镜检查诊断评估气道狭窄。其中,支气管镜检查是诊断恶性中心气道狭窄的金标准^[61]。目前,经支气管镜介入治疗恶性中心气道狭窄的方法主要是通过热消融、冷消融、机械性切除和气道扩张技术,快速达到通畅气道、改善通气和防止窒息的作用^[62-64],以缓解狭窄,为放疗、化疗、免疫治疗等进一步治疗提供机会。对于无法进行外科手术或者拒绝手术的难治性肺癌所导致的中心气道狭窄患者,需考虑介入手术。在介入手术前应评估患者狭窄远端气管、支气管和肺

组织功能,如果病变远端支气管和肺组织功能丧失且预计气道开放后仍无法恢复,应该放弃介入治疗^[65]。

难治性肺癌中国专家共识专家组成员

执笔作者:李敏、赵微、周承志、刘丹

专家组

陈良安

专家顾问(按姓氏汉语拼音排序)

白春学、胡成平、李为民、宋勇、张捷、周建英

学组专家(按姓名汉语拼音排序)

白莉(陆军军医大学附属新桥医院),陈良安(解放军总医院),程渊(北京大学第一医院),付秀华(内蒙古医科大学附属医院),高蓓莉(上海交通大学附属瑞金医院),韩一平(海军军医大学附属长海医院),何勇(陆军特色医学中心),洪群英(复旦大学附属中山医院),胡洁(复旦大学附属中山医院),姜丽岩(上海市胸科医院),金阳(华中科技大学同济医学院附属协和医院),兰芬(浙江大学医学院附属第二医院),李敏(中南大学湘雅医院),李强(上海同济大学附属东方医院),刘丹(四川大学华西医院),刘晓芳(北京同仁医院),吕铮峰(东部战区总医院),穆传勇(苏州大学附属第一医院),施煥中(首都医科大学附属北京朝阳医院),施敏骅(苏州大学附属第二医院),唐华平(青岛市市立医院),王凯(浙江大学医学院附属第四医院),王珂(吉林大学第二附属医院),王孟昭(北京协和医院),王琪(大连医科大学附属二院),王晓平(中日友好医院),王悦虹(浙江大学医学院附属第一医院),吴迪(深圳市人民医院),谢宝松(福建省立医院),谢敏(华中科技大学同济医学院附属同济医院),徐淑凤(秦皇岛市第一医院),徐小媛(中国医科大学附属盛京医院),杨侠(西安交通大学第二附属医院),余宗阳(联勤保障部队第九〇〇医院),张琅(空军军医大学西京医院),张晓菊(河南省人民医院),赵微(解放军总医院),钟殿胜(天津医科大学总医院),周承志(广州医学院第一附属医院),周向东(陆军军医大学西南医院),周燕斌(中山大学附属第一医院)

特邀专家(按姓氏汉语拼音排序)

褚倩(华中科技大学同济医学院附属同济医院),储天晴(上海交通大学附属胸科医院),段建春(中国医学科学院肿瘤医院),方文峰(中山大学肿瘤医院),郭卉(西安交通大学第一附属医院),黄媚娟(四川大学华西医院),李子明(上海交通大学附属胸科医院),林根(福建省肿瘤医院),梁文华(广州医科大学附属第一医院),柳菁菁(吉林省肿瘤医院),刘先领(中南大学湘雅二医院),刘哲峰(解放军总医院),孟睿(华中科技大学同济医学院附属武汉协和医院),苏春霞(同济大学附属上海市肺科医院),王慧娟(河南省肿瘤医院),王志杰(中国医学科学院肿瘤医院),邹麟(湖南省肿瘤医院),张红梅(空军军医大学西京医院)

秘书:安健(中南大学湘雅医院)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突



附录 难治性肺癌中国专家共识治疗方案推荐总览

分层	治疗方案		证据水平	推荐强度
难治性 SCLC				
二线	化疗	拓扑替康	I 级	强推荐
		氨柔比星	I 级	强推荐
		卢比替定	Ⅲ级	中等推荐
		苯达莫司汀	V 级	中等推荐
	抗血管生成药物联合化疗	安罗替尼联合伊立替康或多西他赛	V 级	弱推荐
	免疫联合抗血管生成药物	派安普利单抗联合安罗替尼	Ⅲ级	弱推荐
		特瑞普利单抗联合索凡替尼	Ⅲ级	弱推荐
		卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼	Ⅲ级	弱推荐
		信迪利单抗联合安罗替尼	V 级	弱推荐
	免疫联合化疗	帕博利珠单抗联合紫杉醇	V 级	弱推荐
三线及以上	抗血管生成药物	安罗替尼	I 级	强推荐
		阿帕替尼	V 级	中等推荐
难治性驱动基因阳性 NSCLC				
EGFR 20 外显子插入突变（二线）	靶向药物	舒沃替尼	V 级	中等推荐
	双抗药物	Amivantamab 二线治疗	Ⅲ级	中等推荐
HER-2 基因突变（二线）	靶向药物	吡咯替尼	V 级	中等推荐
	ADC 药物	德喜曲妥珠单抗	Ⅲ级	中等推荐
		恩美曲妥珠单抗	Ⅲ级	中等推荐
组织学转化（二线）	化疗	依托泊苷联合铂化疗	Ⅳ级	中等推荐
靶向治疗系统进展后无后线 靶向治疗（二线）	化疗	培美曲塞联合铂化疗	I 级	中等推荐
	免疫联合抗血管生成联合化疗	信迪利单抗+贝伐珠单抗+培美曲塞+顺铂	I 级	中等推荐
	免疫联合化疗	特瑞普利单抗联合培美曲塞+卡铂	V 级	弱推荐
	免疫联合抗血管生成药物	PD-1 抑制剂联合安罗替尼	Ⅳ级	弱推荐
	抗血管生成药物	安罗替尼	I 级	中等推荐
难治性驱动基因阴性 NSCLC				
免疫治疗广泛进展后换药治疗（二线）	化疗	多西他赛	Ⅱ级	强推荐
	化疗联合抗血管生成药物	安罗替尼联合多西他赛	Ⅱ级	强推荐
		尼达尼布联合多西他赛	Ⅲ级	中等推荐
		雷莫西尤单抗联合多西他赛	Ⅳ级	中等推荐
免疫治疗广泛进展后跨线治疗（二线）	免疫联合抗血管生成药物	雷莫西尤单抗联合帕博利珠单抗	Ⅱ级	强推荐
		安罗替尼联合信迪利单抗/帕博利珠单抗/替雷利珠单抗/度伐利尤单抗	V 级	中等推荐
	免疫联合化疗	帕博利珠单抗联合化疗	Ⅱ级	强推荐
三线及以上	抗血管生成药物	安罗替尼	I 级	强推荐
难治性肺癌精准诊疗新技术				
	类器官药物敏感性检测与高通量药物筛选		Ⅱ级	中等推荐
	MiniPDX 检测与药物筛选		Ⅱ级	中等推荐
	存在恶性中心气道狭窄时可选择经支气管镜介入治疗		Ⅱ级	强推荐

参 考 文 献

- [1] Thai AA, Solomon BJ, Sequist LV, et al. Lung cancer[J]. Lancet, 2021, 398(10299): 535-554. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00312-3.

[2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [3] He J, Huang Z, Han L, et al. Mechanisms and management of 3rd-generation EGFR-TKI resistance in advanced non-small cell lung cancer (Review)[J]. Int J Oncol, 2021, 59(5):90. DOI: 10.3892/ijo.2021.5270.

[4] Testa U, Castelli G, Pelosi E. Lung Cancers: Molecular Characterization, Clonal Heterogeneity and Evolution, and Cancer Stem Cells. Cancers (Basel), 2018, 10.

[5] ESMO Guidelines Committee. ESMO Standard Operating



- Procedures (SOPs) for Consensus Conference (CC) recommendations. 2022.
- [6] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 小细胞肺癌诊疗指南 2023[M]. 人民卫生出版社, 2023.
 - [7] 任婷婷, 孟庆威. 难治性小细胞肺癌的研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2018, 24(7):660-665.
 - [8] von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(2): 658-667. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.2.658.
 - [9] O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H, et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(34):5441-5447. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.5821.
 - [10] von Pawel J, Jotte R, Spigel DR, et al. Randomized phase III trial of amrubicin versus topotecan as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(35): 4012-4019. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.5392.
 - [11] Trigo J, Subbiah V, Besse B, et al. Lurbinectedin as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer: a single-arm, open-label, phase 2 basket trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(5): 645-654. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30068-1.
 - [12] Lammers PE, Shyr Y, Li CI, et al. Phase II study of bendamustine in relapsed chemotherapy sensitive or resistant small-cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(4):559-562. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000079.
 - [13] Zhang M, Chen X, Jiang H, et al. Anlotinib plus irinotecan or docetaxel in small-cell lung cancer (SCLC) relapsed within six months: Updated results from a single-arm, phase II study. *Journal of Clinical Oncology* 41, no. 16_suppl (June 01, 2023) e20629-e20629.
 - [14] Zhang C, Yang S, Chen J, et al. Penpulimab plus anlotinib as second-line treatment for the small cell lung cancer after failure of platinum-based systemic chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 2021, 39: 8568.
 - [15] Cheng Y, Shen L, Yu X, et al. 157P-Surufatinib plus toripalimab in patients with advanced small cell lung cancer (SCLC) after failure of 1L systemic chemotherapy [J]. *Annals of Oncology*, 2021, 32: S1428-S1457.
 - [16] Fan Y, Zhao J, Wang Q, et al. Camrelizumab Plus Apatinib in Extensive-Stage SCLC (PASSION): A Multicenter, Two-Stage, Phase 2 Trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(2): 299-309. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.10.002.
 - [17] Ma S, He Z, Wang L, et al. Sintilimab plus anlotinib as second or further-line therapy for small cell lung cancer: An objective performance trial. *Journal of Clinical Oncology* 40, no. 16_suppl (June 01, 2022) 8516-8516.
 - [18] Kim YJ, Keam B, Ock CY, et al. A phase II study of pembrolizumab and paclitaxel in patients with relapsed or refractory small-cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2019, 136: 122-128.
 - [19] Owonikoko TK, Park K, Govindan R, et al. Nivolumab and Ipilimumab as Maintenance Therapy in Extensive-Disease Small-Cell Lung Cancer: CheckMate 451[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(12):1349-1359. DOI: 10.1200/JCO.20.02212.
 - [20] Chu Q, Leighl N, Surmont V, et al. FP03.03 Clinical Activity of BMS-986012, an Anti-Fucosyl-GM1 Monoclonal Antibody, Plus Nivolumab in Small Cell Lung Cancer[J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2021.
 - [21] Doi T, Patel M, Falchook GS, et al. 4530-DS-7300 (B7-H3 DXd antibody-drug conjugate [ADC]) shows durable antitumor activity in advanced solid tumors: Extended follow-up of a phase I / II study[J]. *Annals of Oncology*, 2022, 33: S197-S224.
 - [22] Thomas A, Takahashi N, Rajapakse VN, et al. Therapeutic targeting of ATR yields durable regressions in small cell lung cancers with high replication stress[J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(4): 566-579. e7. DOI: 10.1016/j.ccell.2021.02.014.
 - [23] Cheng Y, Wang Q, Li K, et al. Anlotinib vs placebo as third-or further-line treatment for patients with small cell lung cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled Phase 2 study[J]. *Br J Cancer*, 2021, 125(3):366-371. DOI: 10.1038/s41416-021-01356-3.
 - [24] Xu Y, Huang Z, Lu H, et al. Apatinib in patients with extensive-stage small-cell lung cancer after second-line or third-line chemotherapy: a phase II, single-arm, multicentre, prospective study[J]. *Br J Cancer*, 2019, 121(8):640-646. DOI: 10.1038/s41416-019-0583-6.
 - [25] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 非小细胞肺癌诊疗指南 2023[M]. 北京:人民卫生出版社, 2023.
 - [26] Fang W, Huang Y, Hong S, et al. EGFR exon 20 insertion mutations and response to osimertinib in non-small-cell lung cancer[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 595. DOI: 10.1186/s12885-019-5820-0.
 - [27] Wang M, Fan Y, Sun M, et al. Sunvozertinib for the treatment of NSCLC with EGFR Exon20 insertion mutations: the first pivotal study results[J]. *J Clin Oncol*, 2023, suppl 16: abstr 9002.
 - [28] Park K, Haura EB, Leighl NB, et al. Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(30):3391-3402. DOI: 10.1200/JCO.21.00662.
 - [29] Wang Y, Jiang T, Qin Z, et al. HER2 exon 20 insertions in non-small-cell lung cancer are sensitive to the irreversible pan-HER receptor tyrosine kinase inhibitor pyrotinib[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(3): 447-455. DOI: 10.1093/annonc/mdy542.
 - [30] Zhou CC, Li X, Wang Q, et al. Pyrotinib in HER2-Mutant Advanced Lung Adenocarcinoma After Platinum-Based Chemotherapy: A Multicenter, Open-Label, Single-Arm, Phase II Study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(24):2753-2761. DOI: 10.1200/JCO.20.00297.
 - [31] Li BT, Smit EF, Goto Y, et al. Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(3): 241-251. DOI: 10.1056/NEJMoa2112431.
 - [32] Goto K, Sang-We K, Kubo T, et al. LBA55-Trastuzumabderuxtecan (T-DXd) in patients (Pts) with HER2-mutant metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): Interim results from the phase 2 DESTINY-Lung02 trial[J]. *Annals of Oncology*, 2022, 33: S808-S869.
 - [33] Li BT, Shen R, Buonocore D, et al. Ado-Trastuzumab Emtansine for Patients With HER2-Mutant Lung Cancers: Results From a Phase II Basket Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(24):2532-2537. DOI: 10.1200/JCO.2018.77.9777.



- [34] Iwama E, Zenke Y, Sugawara S, et al. Trastuzumab emtansine for patients with non-small cell lung cancer positive for human epidermal growth factor receptor 2 exon-20 insertion mutations[J]. *Eur J Cancer*, 2022, 162: 99-106. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.11.021.
- [35] Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors[J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3(75): 75ra26. DOI: 10.1126/scitranslmed.3002003.
- [36] Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(8): 2240-2247. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2246.
- [37] Marcoux N, Gettinger SN, O'Kane G, et al. EGFR-Mutant Adenocarcinomas That Transform to Small-Cell Lung Cancer and Other Neuroendocrine Carcinomas: Clinical Outcomes[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(4): 278-285. DOI: 10.1200/JCO.18.01585.
- [38] Soria JC, Wu YL, Nakagawa K, et al. Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomised trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(8): 990-998. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00121-7.
- [39] Mok T, Kim SW, Wu YL, et al. Gefitinib Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy in Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer Resistant to First-Line Gefitinib (IMPRESS): Overall Survival and Biomarker Analyses[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(36): 4027-4034. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.9250.
- [40] Lu S, Wu L, Jian H, et al. Sintilimab plus bevacizumab biosimilar IBI305 and chemotherapy for patients with EGFR-mutated non-squamous non-small-cell lung cancer who progressed on EGFR tyrosine-kinase inhibitor therapy (ORIENT-31): first interim results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(9): 1167-1179. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00382-5.
- [41] Lu S, Wu L, Jian H, et al. LBA58Sintilimab with or without IBI305 plus chemotherapy in patients with EGFR mutated non-squamous non-small cell lung cancer (EGFRm nsqNSCLC) who progressed on EGFR tyrosine-kinase inhibitors (TKIs) therapy: Second interim analysis of phase III ORIENT-31 study[J]. *Annals of Oncology*, 2022, 33: S1424.
- [42] Zhang J, Zhou C, Zhao Y, et al. A multi-center phase II study of toripalimab with chemotherapy in patients with EGFR mutant advanced NSCLC patients resistant to EGFR TKIs: Efficacy and biomarker analysis[J]. *Journal of Clinical Oncology* 38, no. 15_suppl.
- [43] Yu L, Hu Y, Xu J, et al. Multi-target angiogenesis inhibitor combined with PD-1 inhibitors may benefit advanced non-small cell lung cancer patients in late line after failure of EGFR-TKI therapy[J]. *Int J Cancer*, 2023, 153(3): 635-643. DOI: 10.1002/ijc.34536.
- [44] Han B, Li K, Wang Q, et al. Effect of Anlotinib as a Third-Line or Further Treatment on Overall Survival of Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: The ALTER 0303 Phase 3 Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(11): 1569-1575. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.3039.
- [45] Passaro A, Brahmer J, Antonia S, et al. Managing Resistance to Immune Checkpoint Inhibitors in Lung Cancer: Treatment and Novel Strategies[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(6): 598-610. DOI: 10.1200/JCO.21.01845.
- [46] Steendam C, Peric R, van Walree NC, et al. Randomized phase III study of docetaxel versus docetaxel plus intercalated erlotinib in patients with relapsed non-squamous non-small cell lung carcinoma[J]. *Lung Cancer*, 2021, 160: 44-49. DOI: 10.1016/j.lungcan.2021.08.002.
- [47] Fang Y, Pan H, Wu L, et al. 1030P: Anlotinib plus docetaxel in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) after failure of previous immune checkpoint inhibitors (ICIs) therapy: updated results from a pooled analysis of two phase II trials.
- [48] Grohé C, Blau W, Gleiber W, et al. Real-World Efficacy of Nintedanib Plus Docetaxel After Progression on Immune Checkpoint Inhibitors: Results From the Ongoing, Non-interventional VARGADO Study[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2022, 34(7): 459-468. DOI: 10.1016/j.clon.2021.12.010.
- [49] Shiono A, Kaira K, Mouri A, et al. Improved efficacy of ramucirumab plus docetaxel after nivolumab failure in previously treated non-small cell lung cancer patients[J]. *Thorac Cancer*, 2019, 10(4): 775-781. DOI: 10.1111/1759-7714.12998.
- [50] Reckamp KL, Redman MW, Dagnev KH, et al. Phase II Randomized Study of Ramucirumab and Pembrolizumab Versus Standard of Care in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Immunotherapy-Lung-MAP S1800A[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(21): 2295-2306. DOI: 10.1200/JCO.22.00912.
- [51] Shi Q, Xie Q, Lin H, et al. 324P Efficacy and safety analysis of anlotinib combined with immunotherapy as second-line therapy for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *Annals of Oncology*, 2022, 33: S1568.
- [52] Jung HA, Park S, Choi YL, et al. Continuation of Pembrolizumab with Additional Chemotherapy after Progression with PD-1/PD-L1 Inhibitor Monotherapy in Patients with Advanced NSCLC: A Randomized, Placebo-Controlled Phase II Study[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(11): 2321-2328. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3646.
- [53] Drost J, Clevers H. Organoids in cancer research[J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(7): 407-418. DOI: 10.1038/s41568-018-0007-6.
- [54] Veninga V, Voest EE. Tumor organoids: Opportunities and challenges to guide precision medicine[J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(9): 1190-1201. DOI: 10.1016/j.ccell.2021.07.020.
- [55] Ge Y, Zhang X, Liang W, et al. OncoVee™-MiniPDX-Guided Anticancer Treatment for Gastric Cancer Patients With Synchronous Liver Metastases: A Retrospective Cohort Analysis[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 757383. DOI: 10.3389/fonc.2021.757383.
- [56] Yang L, Yuan Z, Zhang Y, et al. MiniPDX-guided postoperative anticancer treatment can effectively prolong the survival of patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2021, 87(1): 125-134. DOI: 10.1007/s00280-020-04182-1.



- [57] Wang J, Huang J, Wang H, et al. Personalized Treatment of Advanced Gastric Cancer Guided by the MiniPDX Model [J]. *J Oncol*, 2022, 2022: 1987705. DOI: 10.1155/2022/1987705.
- [58] Zhang F, Wang W, Long Y, et al. Characterization of drug responses of mini patient-derived xenografts in mice for predicting cancer patient clinical therapeutic response[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2018, 38(1): 60. DOI: 10.1186/s40880-018-0329-5.
- [59] Wang X, Sun Y, Xu Y, et al. Mini-patient-derived xenograft assay based on microfluidic technology promises to be an effective tool for screening individualized chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer[J]. *Cell Biol Int*, 2021, 45(9): 1887-1896. DOI: 10.1002/cbin.11622.
- [60] Ernst A, Feller-Kopman D, Becker HD, et al. Central airway obstruction[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 169(12): 1278-1297. DOI: 10.1164/rccm.200210-1181SO.
- [61] Mudambi L, Miller R, Eapen GA. Malignant central airway obstruction[J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(Suppl 10): S1087-S1110. DOI: 10.21037/jtd.2017.07.27.
- [62] Ng J, See KC. Management of central airway obstruction [J]. *Singapore Med J*, 2023, 64(8):508-512. DOI: 10.4103/singaporemedj.SMJ-2022-194.
- [63] 金发光, 刘伟. 复杂中心气道狭窄的诊断及综合介入治疗现状[J]. *生物医学工程与临床*, 2010, 14(2):176-179.
- [64] Chaddha U, Hogarth DK, Murgu S. Bronchoscopic Ablative Therapies for Malignant Central Airway Obstruction and Peripheral Lung Tumors[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2019, 16(10): 1220-1229. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201812-892CME.
- [65] 党斌温. 中心气道的狭窄的病变类型和介入技术选择 [J]. *国际呼吸杂志*, 2009, 29(14):888-890. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436x.2009.014.014.

· 文献速览 ·

利妥昔单抗联合吗替麦考酚酯治疗间质性肺疾病: 一项随机、双盲、安慰剂对照试验

Mankikian J, Caille A, Reynaud-Gaubert M, et al. // *Eur Respir J*, 2023, 61(6):2202071. DOI: 10.1183/13993003.02071-2022

背景: 吗替麦考酚酯 (mycophenolate mofetil, MMF) 目前推荐作为一线药物用于治疗形态学 (胸部 CT 或肺组织病理类型) 表现为非特异性间质性肺炎 (nonspecific interstitial pneumonia, NSIP) 型的间质性肺疾病 (interstitial lung disease, ILD), 利妥昔单抗可作为挽救治疗药物用于一线药物治疗无效的部分 NSIP 型 ILD 患者。**方法:** 采用随机、双盲、安慰剂对照的双平行组临床试验, 按照 1:1 的比例将诊断为 NSIP 型 ILD (包括结缔组织病相关 ILD、特发性 NSIP) 患者随机分配至 2 组, 为期 6 个月: 试验组给予 MMF (2 g/d) 外联合利妥昔单抗 (1 000 mg, 第 1 和 15 天), 对照组给予 MMF 单药。主要研究终点为 6 个月期间 FVC 占预计值% 的变化; 次要终点为 6 个月的无进展生存时间 (progression-free survival, PFS) 及药物安全性。**结果:** 2017 年 1 月至 2019 年 1 月期间共纳入 122 例接受 MMF 治疗

的 NSIP 型 ILD 患者, 包括试验组 63 例 (除 MMF 外, 至少接受 1 次利妥昔单抗治疗)、对照组 59 例 (仅接受 MMF 治疗)。6 个月后, 相较于对照组, 试验组 FVC 占预计值% 较基线时显著改善 [$(1.60 \pm 1.13)\%$ vs. $(-2.01 \pm 1.17)\%$, $95\%CI: 0.41 \sim 6.80$, $P=0.027$], PFS 较长 (粗风险比为 0.47, $95\%CI: 0.23 \sim 0.96$, $P=0.03$)。试验组严重不良事件发生率为 41% (26/63), 对照组为 39% (23/59); 试验组有 9 例感染, 其中 5 例细菌感染、3 例病毒感染、1 例其他感染; 对照组有 4 例细菌感染。**结论:** 对于形态学表现符合 NSIP 型的 ILD 患者, 利妥昔单抗联合 MMF 的疗效优于单药 MMF; 但联合治疗可能增加病毒感染的风险。

中国医学科学院北京协和医院呼吸与危重症医学科 (100730) 石钰洁 黄慧

DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20231118-00320

收稿日期 2023-11-18 本文编辑 蔡蜀菁

引用本文: 石钰洁, 黄慧. 利妥昔单抗联合吗替麦考酚酯治疗间质性肺疾病: 一项随机、双盲、安慰剂对照试验[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2024, 47(4): 311-312. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20231118-00320.

