

2022 年非小细胞肺癌重要临床研究纵览与解读

刘思阳^{1,2}, 甘彬¹, 吴一龙¹

(1. 广东省肺癌研究所, 南方医科大学附属广东省人民医院(广东省医学科学院), 广州 510080;
2. 暨南大学附属第一医院血液科, 广州 510630)

[摘要] 非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)研究在肿瘤学个体化治疗中一直处于领先地位, 无论是围术期、局部晚期或晚期 NSCLC 都陆续有重磅的研究成果报导。值得强调的是, 保持创新性对进一步改善肺癌个性化治疗具有非常重要的意义, 如何做好临床试验和转化研究、甚至将二者更好的结合是目前亟待思考的问题。本文简要综述了 2022 年发表的重磅转化研究成果、改变临床实践的临床试验结果以及具有重要影响的肺癌研究进展。

[关键词] 非小细胞肺癌; 转化研究; 个体化治疗; 免疫治疗; 靶向治疗; 新辅助治疗

[中图分类号] R734.2 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.12019/j.issn.1671-5144.2023.05.010

An Overview and Interpretation of Important Clinical Studies on Non-Small Cell Lung Cancer in 2022

LIU Si-yang Maggie^{1,2}, GAN Bin¹, WU Yi-long¹

(1. Guangdong Lung Cancer Institute, Guangdong Provincial People's Hospital (Guangdong Academy of Medical Sciences), Southern Medical University, Guangzhou 510080, China; 2. Department of Hematology, The First Affiliated Hospital, Jinan University, Guangzhou 510630, China)

Abstract: Non-small cell lung cancer (NSCLC) research has been at the forefront of personalized treatment in oncology, with significant results reported in perioperative, locally advanced, and advanced NSCLC. It is important to note that maintaining innovation is a key factor in the development of lung cancer treatment, and it is worth considering how clinical and translational research can be well combined. Therefore, this article will briefly review important translational research, clinical research that will change the practice of NSCLC treatment, and important impactful research advances in 2022.

Keywords: non-small cell lung cancer; translational study; personalized treatment; immunotherapy; target therapy; neoadjuvant therapy

肺癌治疗是目前临床研究中最活跃、进展最快的领域之一, 每年都有大量高质量的临床研究

结果出炉, 部分研究能改变现有的临床实践。其中, 非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)在肿瘤学个体化治疗中更是处于领先地位, NSCLC 治疗已经成为基于病理类型、疾病分期和分子分型的综合治疗。时至 2022 年, 国际上已经建立起晚期 NSCLC 标准治疗模式, 主要分为驱动基因指导的靶向治疗模式以及无驱动基因的免疫治疗模式两大类。由于生物标志物研究不断发展, 越来越多携带驱动基因突变的患者能够从靶向治疗药物中获益, 延长生存期。对于无驱动基因的患者, 新兴的免疫检查点抑制剂(immune

[基金项目] 中国博士后基金项目(2021M701422); 广东省肺癌转化医学重点实验室(2017B030314120); 广东省医学领军人才配套科研项目(KJ012019426)。

[作者简介] 刘思阳(1992-), 女, 助理研究员, 医学博士, 主要研究方向为非小细胞肺癌免疫治疗预测性生物标志物研究以及前瞻性临床试验设计。

[通讯作者] 吴一龙, E-mail: syylwu@live.cn。

checkpoint inhibitors, ICIs)同样为患者带来良好获益、带来长生存。

必须指出,保持创新性是肺癌治疗发展的关键因素。回顾目前国内获批的各ICIs临床研究结果可发现,ICIs联合化疗的平均无进展生存期(progression free survival, PFS)、总生存期(overall survival, OS)分别为9个月和25个月,各研究之间差异不是很大^[1]。因此,纵使本土研发的ICIs越来越多,但这些“me-too”药物并没有为整个治疗策略带来实质的改变。若要从“量变”到“质变”再到掀起“海啸”^[1],未来药物的临床研发应关注于新颖的作用机制、基于生物标志物的患者选择、药物的可及性和可负担性以及不同种族的入组,方能脱颖而出,持续推动肺癌“慢病化”的发展,为更多患者带来长生存获益。

1 转化研究那一抹曙光

1.1 新的肿瘤细胞特征更新

随着分子生物学的崛起,肿瘤疾病机制的基础研究越来越深入,已经横跨遗传学、细胞组织学、病理学等多学科,进入多组学时代。Douglas Hanahan与Robert A. Weinberg每隔10年提出一套“肿瘤特征”的逻辑框架,充分梳理整合了过往肿瘤机制研究的进展和发现,用以理解肿瘤的多样性以及解释肿瘤的发生、发展、治疗响应特性的机制^[2-3]。2022年初Douglas Hanahan在既往10个特征的基础上增加了4个肿瘤标志性特征^[4]:(1)解锁表型可塑性(unlocking phenotypic plasticity),细胞分化是正常细胞的重要标志,表型可塑性可以破坏细胞分化,解锁这种破坏细胞分化的能力,将成为新的抗肿瘤治疗的思路;(2)衰老细胞(senescent cells),长期以来,细胞衰老被认为是一种抗肿瘤保护机制,肿瘤细胞因此被诱导经历衰老。但更多证据提示,衰老细胞可能影响了肿瘤微环境,并可能通过各类机制,在某些情况下刺激肿瘤发展;(3)非突变表观遗传重编码(nonmutational epigenetic reprogramming),指的是DNA序列结构没有改变但功能产生改变,基因功能发生了可遗传的调控改变,这提示未来的研究更多地会从功能学上进行研究,这几乎完全拓宽了研究的思路;(4)多态微生物组(polymorphic microbiomes),存在于肠道或连接器或肿瘤自身的微生物组,是影响微环境的重要因素。通过将肿瘤特征赋型可知,肿瘤的发生发展是渐进化、多步骤的,在正常细胞

转变为肿瘤细胞的过程中,它们会逐步获得这些标志性功能,并最终演变成癌变。

传统基础研究往往无法与临床实践形成良好连接。随着基础科学的研究发展,我们对肿瘤的认识不断加深,如何高效地、良性地连接两者便成为一个重要课题。转化医学作为循证医学的延伸,不仅可将基础研究总结的成果转化为药物研发指导,而且还可以将临床实践发现的现象与问题进行深入的研究探索。因此,未来5~10年可能会基于14个肿瘤特征拓展出新的治疗方式,指示未来抗肿瘤治疗的发展方向。

1.2 分子残留病变阴性:定义可能被治愈的肺癌术后患者

早期NSCLC患者在接受根治性手术后仍有相当比例的患者会复发,本质上与血液中还存在肿瘤分子残留病灶(molecular residual disease, MRD)有关。MRD是由血液肿瘤引进的概念,并在实体肿瘤中不断累积和发展。在NSCLC中MRD是肺癌分子残留病变,指经治疗后传统影像学或实验室方法不能发现,但通过液体活检发现的肿瘤来源的分子异常,代表着肺癌的持续存在和临床进展可能。因此,找出术后存在MRD的NSCLC患者,对精准判断复发风险与疗效预后有重要意义。

广东省肺癌研究所吴一龙教授团队在2022年发表的研究指出,MRD可能可定义被治愈的肺癌术后患者^[5]。此项研究共纳入261例可手术的I~III期NSCLC患者,通过MRD检测技术进行了913个外周血样本的检测。研究结果表明,96.8%的MRD检测持续阴性的人群,在随访期内一直未复发,并且与临床分期无关,从而首次定义了潜在治愈人群。对于复发风险比较高的II~III期患者,分析发现患者MRD转阳或者复发的高峰出现在术后约18个月,提示术后MRD监测至少到术后18个月。相似结果在一项meta分析中得到佐证,该荟萃分析评估了多种液体活检对早期NSCLC的诊断和预后价值^[6],其中有6项基于循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)的MRD研究符合筛选条件,结果显示MRD阳性是疾病复发的有力预测因子[风险比hazard ratio(HR)4.95, $P < 0.001$], OS较差(HR 3.93, $P < 0.001$);辅助治疗显著提高了MRD阳性患者的无复发生存(recurrence-free survival, RFS)(HR 0.27, $P < 0.001$),而MRD阴性患者则无RFS获益(HR 1.51, $P = 0.19$)。这些结

果对未来早期 NSCLC 治疗具有重要临床应用价值,通过定义“被治愈”的肺癌术后患者,可以让患者避免接受不必要的治疗,提高患者生活质量。

目前,已经有多项 MRD 指导的研究正在开展中^[7-14],这些前瞻性研究结果将回答 MRD 是否能成为用于术后辅助治疗的可靠生物标志物,预计 3~5 年将有初步答案,让我们拭目以待。

2 改变临床实践的研究

对于能够改变临床实践的研究药物,最重要的前提是能够获批临床适应证。无论对于国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)还是美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA),2022 年都是批准新肺癌适应证最多的一年。正是这些获批的新适应证推动着肺癌治疗的快速发展,由于药物和研究众多,下文将按疾病分期分类并摘选重要的研究进行综述。

2.1 早期 NSCLC

以 ICI 为代表的免疫治疗已全面进入围术期 NSCLC,但治疗模式仍在不断探索中,目前可分为三大模式:

第一类为术前行新辅助免疫治疗,代表研究为 CheckMate 816 研究。对这一类模式进一步细分又可分为 ICI 单药、ICI 联合 ICI、ICI 联合化疗三种方案,其中 ICI 单药的研究相对数量较多,但单纯通过数值比较完全病理缓解(complete pathological response, pCR)率和主要病理缓解(major pathologic response, MPR)率可知,ICI 联合化疗在三者中是最好的^[15-24]。在随机对照 III 期临床研究 CheckMate 816 中^[25],与单独化疗相比,纳武利尤单抗联合化疗新辅助治疗 I B~III A 期可切除 NSCLC 患者的 pCR 率和中位无事件生存期(event free survival, EFS)显著改善。基于此研究, FDA 于 2022 年 3 月批准纳武利尤单抗联合化疗用于 I B~III A 期可切除患者的术前新辅助治疗。对于早期可手术 NSCLC,免疫治疗与程序性死亡配体 1(programmed death ligand 1, PD-L1)表达的相关性不大。除特殊患者可使用 ICI 单药外,不论 PD-L1 表达水平,ICI 联合化疗作为新辅助方案都相对更好。

第二类为术前行新辅助免疫治疗、术后行辅助免疫治疗。NADIM II 是一项随机开放标签 II 期

试验,在 2022 年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)和世界肺癌大会(World Conference on Lung Cancer, WCLC)报道^[26],其可看作是 CheckMate 816 模式加上了辅助免疫治疗,但不同于 CheckMate 816, NADIM II 只纳入 III A~III B 期患者。研究结果显示,联合治疗组 pCR 率显著提高($P=0.0071$),且达到 pCR 的患者生存获益更好。CTONG 1804 研究在 2022 年欧洲肿瘤内科学会免疫肿瘤大会(European Society for Medical Oncology Immuno-Oncology Congress, ESMO IO)公布^[27],该 II 期研究根据 PD-L1 表达状态评估了纳武利尤单抗单药或联合铂类双药化疗新辅助治疗及纳武利尤单抗单药辅助治疗在 NSCLC 中的疗效和安全性。研究有不同的亮点:一是在 PD-L1 肿瘤比例分数(tumor proportion score, TPS) $\geq 50\%$ 组中探索 ICI 单药与 ICI 联合化疗的疗效差异,纳武利尤单抗单药治疗的 MPR 为 18.2%,纳武利尤单抗联合化疗的 MPR 为 80%。二是生物标志物 MRD 的预后作用,中位随访时间 25.1 个月时,相较于新辅助治疗或手术后为 MRD 阳性的患者,新辅助治疗和手术后均为 MRD 阴性的患者 2 年 EFS 率更高(86.6% vs. 47.3%, HR 0.20, $P=0.02$)。最新公布数据的 III 期临床研究 KEYNOTE-671 为这一围术期模式添加新的证据,该研究旨在评估帕博利珠单抗与铂类化疗组合作为新辅助疗法,及术后帕博利珠单抗作为单药辅助治疗患者的疗效与安全性^[28]。结果表明,对于可切除的 II~III B(N2)期 NSCLC 患者,术前接受新辅助帕博利珠单抗联合化疗,术后辅助帕博利珠单抗治疗与术前仅化疗相比可以显著改善患者的 EFS(NR vs. 17 个月, HR 0.58, $P<0.00001$)、MPR(30.2% vs. 11%, $P<0.00001$)和 pCR(18.1% vs. 4%, $P<0.00001$),安全性良好可控。

第三类为术后行辅助免疫治疗。FDA 目前批准了两种辅助免疫治疗的方案,其一是基于 IMpower010 研究结果,批准阿替利珠单抗用于 PD-L1 肿瘤细胞(tumor cell, TC) $\geq 1\%$ 的 II~III A 期 NSCLC 患者手术和铂类药物化疗后的辅助治疗;其二是基于 PEARLS/KEYNOTE-091 研究结果,于 2023 年 1 月批准帕博利珠单抗作为辅助治疗用于 I B~III A 期 NSCLC 患者。KEYNOTE-091 是一项全球多中心随机对照、三盲的 III 期研究,在 2022 ESMO 虚拟主席论坛中公布^[29],其结果后续发表在《Lancet Oncol》^[30]。该研究旨在评估帕博利珠单抗

对比安慰剂、与化疗联合或不联合辅助治疗手术切除(肺叶切除术或全肺切除术)后 I B(≥ 4 cm)~III A 期(AJCC 第7版 TNM 分期标准)NSCLC 患者辅助治疗的有效性和安全性差异。研究的主要终点是总体人群和 PD-L1 高表达(TPS $\geq 50\%$)人群的无病生存期(disease-free survival, DFS)。中位随访 35.6 个月,结果显示帕博利珠单抗组中位 DFS 优于安慰剂组(53.6m vs. 42.0m, HR 0.76, $P=0.0014$), 达到主要终点。在 PD-L1 $\geq 50\%$ 的患者中,帕博利珠单抗和安慰剂相比未改善 DFS(HR 0.82, $P=0.14$)。对比两项研究获批的适应证可发现差异:(1) IMpower010 研究的 DFS 改善主要由 PD-L1 TC $\geq 50\%$ 的人群驱动,而在 PD-L1 1%~49%的患者中则似乎未带来明显结局改善,导致在欧洲仅获批用于 PD-L1 TC $\geq 50\%$ 的 II~III A 期患者;(2) KEYNOTE-091 研究的 PD-L1 $\geq 50\%$ 高表达人群结果和以往免疫治疗在晚期 NSCLC 中的趋势不同,打破了常规认知。因此,PD-L1 表达水平能否作为术后免疫治疗分层指标的生物标志物是未被回答且需要考虑的问题。

尽管围术期免疫治疗是有前景的新兴模式,但不同的临床试验采用了有差异的治疗方案,因此最优方案仍未有共识。目前,中国临床医生对新辅助免疫治疗联合辅助免疫治疗的“夹心饼”模式较为青睐,但还需要更长时间随访观察生存获益。从患者需求和生存质量考虑,DFS 应该成为评价围术期治疗效果的核心终点,它与改善根治率和生存质量密切相关,且反映了患者达到临床“治愈”状态的可能性^[31]。除了生存评价指标的选择以外,生物标志物的选择等问题亦亟待解决,结合前文,MRD 或许是其中的解决之道。

2.2 局部晚期 NSCLC

不可手术的 III A~III C 期 NSCLC 患者约占初诊患者的 25%,近年来基于 PACIFIC 研究结果,这类患者的标准治疗已经变为同步放化疗后加入免疫巩固治疗^[32]。对于中国大部分无法耐受同步放化疗毒性的患者,临床实践会替代采取序贯放化疗方案,但是仍缺乏大型临床研究数据证实获益。GEMSTONE-301 是一项随机双盲、安慰剂对照的 III 期研究,旨在评估舒格利单抗作为巩固治疗在同步或序贯放化疗后未发生疾病进展的、不可切除的 III 期 NSCLC 患者中的有效性和安全性,其结果发表在《Lancet Oncol》^[33]。研究结果显示,舒格利单抗组相较于安慰剂组能显著延长 PFS(9.0m

vs. 5.8m, HR 0.64, $P=0.0026$)。而且,无论同步还是序贯放化疗后的患者均显示出临床获益,证实了序贯放化疗后免疫巩固治疗同样可行,填补了不可手术 III 期 NSCLC 的标准治疗空白。综合 PACIFIC、PACIFIC-R、GENSTONE-301 三项大型临床研究结果可知,三年 OS 率均超过 50%^[32,34-35]。因此,现在不可手术 III 期 NSCLC 患者的标准治疗是同步或序贯放化疗后行免疫巩固治疗。

目前多项大型临床研究正在开展,均是评估免疫治疗联合放化疗对 III 期不可手术 NSCLC 的疗效,如 PACIFIC-2^[36]、PACIFIC-5^[37]、SKYSCRAPER-03^[38]、CheckMate 73L^[39]等研究,但事实上这些研究设计均较保守,均为放疗与免疫治疗的排列组合,即便研究结果公布也难以改变临床实践。希望有更具突破性的研究能颠覆当前的治疗模式,为患者带来更显著的生存获益提升。

实际上 III 期 NSCLC 的异质性很强,以往通常将 III A-N2 期患者分为可切除与不可切除两种,但围术期治疗模式的发展让我们看到部分患者是“潜在可切除”的,通过诱导治疗后可转化为手术治疗,即当中存在“灰色地带”。目前 SHR-1701-205^[40]与 APPROACH/CTONG2101^[41]两项来自中国的研究正在进行相关探索。其中,SHR-1701-205 研究在 2022 ESMO IO 大会公布了初步结果,该研究旨在评估 SHR-1701(PD-L1/TGF β 双特异性抗体)联合或不联合化疗新辅助治疗序贯手术或放疗用于 III 期不可切除 NSCLC 的疗效。该研究纳入不可手术 III 期 NSCLC 患者,按 PD-L1 TPS 分层,给予患者新辅助治疗 3 个周期,后续经 MDT 讨论后,不可手术患者给予放化疗序贯 SHR-1701 治疗,可手术患者给予手术序贯 SHR-1701 治疗。结果显示,经新辅助治疗后客观缓解率(objective response rate, ORR)提升了 14%,并且 25.2% 的患者转换为可手术状态。接受手术的患者未达到中位 EFS,接受放疗的患者中位 EFS 为 14.9 个月,两组的一年 EFS 率分别为 74.4% 和 55.9%。这结果无疑为“灰色地带”的治疗模式探索引发新的思考,III 期 NSCLC 的标准治疗模式或许将在不远的未来被改变,期待更多研究证据。

2.3 晚期 NSCLC

2.3.1 免疫治疗进入发展平台期

2022 年 11 月, FDA 基于 POSEIDON 研究结果,批准了度伐利尤单抗联合曲美木单抗和铂类化疗用于治疗 EGFR/ALK 野生型转移性 NSCLC。

POSEIDON 研究是一项全球多中心随机对照开放标签临床研究^[42]。研究共设置了三组:度伐利尤单抗联合曲美木单抗和铂类化疗(D+T+CT组)、度伐利尤单抗联合铂类化疗(D+CT组)以及铂类化疗(CT组),研究终点是PFS。尽管该研究达到阳性结果,但病理学分层分析中看到,无论是PFS还是OS,D+T+CT组在鳞癌中的疗效都不如腺癌。正如Jordi Remon的评论文章所指出,尽管D+T+CT方案获得FDA批准适应证,可被认为是一种新的“me too”策略,但不应改变我们的临床实践^[43]。EMPOWER-LUNG 03研究分析了塞米普利单抗联合含铂化疗对比单独化疗一线治疗鳞状或非鳞状晚期NSCLC患者的疗效和安全性,无论其是否存在PD-L1表达^[44]。该方案同样在2022年被FDA批准上市,但本质仍然是一个“me too”研究,这里不展开阐述。

随着越来越多ICIs的研究结果公布和生存结果更新,可以看到目前以ICIs单药或联合化疗的一线免疫治疗模式已经进入平台期。正如前文所述,如无新颖的联合作用机制便很难突破当前疗效结果。Ⅲ期PERLA研究探索了dostarlimab联合化疗对比帕博利珠单抗联合化疗用于晚期NSCLC的疗效,结果显示dostarlimab数值上似乎更好,但无统计学差异^[45]。CTONG1901研究比较了信迪利单抗和帕博利珠单抗一线治疗晚期NSCLC患者的疗效,结果显示两者无统计学差异^[46]。从疗效角度来看各个ICIs可能类似,因此选择使用药物时应考虑哪个药物的临床试验证据最多、最稳健。

此外需要注意的是,2022年底ASCO指南更新指出,对于没有贝伐珠单抗禁忌证的患者,不推荐在培美曲塞加卡铂的基础上加用贝伐珠单抗,也不推荐其与培美曲塞联合使用^[47-48]。目前驱动基因阴性NSCLC的标准一线治疗是ICIs单药或联合化疗,而贝伐珠单抗联合化疗并非最佳治疗方案。因此,此项更新对于中国临床实践或具有深远影响。

2.3.2 靶向治疗热点集中

2022年8月FDA基于DESTINY-LUNG 01研究结果^[49]批准了德曲妥珠单抗用于既往经治的HER2突变转移性NSCLC患者。尽管作为2021年重要的临床研究之一,但汇总回顾HER2靶向药物在晚期NSCLC中的结果发现,小分子药物的ORR结果普遍并不如预期^[50]。对于罕见靶点的临床研究一直存在一个困境:严格的入组标准使本就罕

见的患者变得更“罕见”。为了解决这一困境,吴一龙教授团队启动一项以患者为中心的Ⅱ期临床研究,该研究旨在评估吡咯替尼在晚期一线HER2突变阳性NSCLC的疗效和安全性,研究分设“严格入排队列”、“同情用药队列”以及“真实世界队列”三组队列,共纳入48例患者^[51]。结果表明,在疗效方面,28例严格入组的患者,获得吡咯替尼治疗有效率为35.7%,中位PFS为7.3个月,同情用药组为16.7%和4.7个月,而真实世界组为0和3个月。在药物安全性方面,严格入组患者的严重副作用发生率仅10.7%,而同情用药组则达33.3%。不过,这两组患者都没有出现因副作用而永久停药,安全性仍可控。这是全世界首次有研究提出一种对于罕见基因变异患者的全新临床试验模式,通过设置“同情用药队列”扩展入组标准,使得原先被排除在外的患者也有机会接受前沿药物治疗,同时为更广泛患者群体提供药物疗效和安全性信息。“以患者为中心”的临床试验设计受到多位学者赞赏,并表示这是“缓解与缺失数据相关的问题和标准化结果评估的理想选择。应尽可能将这一概念纳入Ⅱ期试验,以更全面地吸引目标人群”^[52]。

2022年靶向治疗最大的热点在KRAS。Sotorasib是第一个进入美国和欧洲市场的KRAS抑制剂,其基于单臂多中心I/Ⅱ期CodeBreak 100研究的结果在2021年获得FDA加速批准,用于既往至少接受过一次全身治疗的KRAS G12C突变局部晚期或转移性NSCLC患者。CodeBreak 200是全球多中心开放标签的Ⅲ期研究^[53],旨在证明sotorasib名副其实。但仔细查阅CodeBreak 200结果可发现,ORR 28.1%、PFS相较对照组只提升1.1个月、没有OS差异,甚至3~5级不良事件(adverse event, AE)率达33.1%,这样的结果并不能改变临床实践。并且正如Olivier评论,CodeBreak 200的研究设计存在多个问题,导致该研究结果信服力差,甚至不能排除该药物会为患者带来更差的生存获益^[54]。第二个获得FDA加速批准的是adagrasib,同样是用于既往至少接受过一次全身治疗的KRAS G12C突变局部晚期或转移性NSCLC患者。其获批是基于KRYSTAL-1研究,结果发表在《N Engl J Med》^[55]。除了这两款已获批的药物,还有数个临床试验正在进行中,初步结果发现疗效相较于已获批的靶向药物均有新突破。并且还有一大批不同机制的药物正在研发,包括小分子抑制剂、抗体、RNA疫苗、蛋白疫苗、中枢神经系统

渗透抑制剂等。因此对于热度很高的KRAS突变的靶向治疗研究,目前仍处于原始积累阶段,未来仍然充满期待。

2022年还有2个靶向KRAS的临床研究需要注意,均为KRAS G12C“一线无化疗”的联合治疗模式。其一是KRYSTAL-1和KRYSTAL-7的汇总分析^[56],评估了adagrasib联合帕博利珠单抗一线治疗KRAS G12C突变晚期NSCLC的疗效,ORR为49%,PD-L1≥50%的ORR为59%,结果令人鼓舞。其二是CodeBreak 100/101的结果^[57],评估了sotorasib联合帕博利珠单抗或阿替利珠单抗一线治疗KRAS G12C突变晚期NSCLC的疗效,ORR只有29%,与sotorasib单药的历史对照结果接近。

尽管未来充满期待,但同样充满问题:耐药机制复杂、疗效不如人意、最佳剂量未明、对脑转移效果如何、其他KRAS突变如何解决,这些问题均亟待解答。其中,有一个问题需要优先考虑:KRAS靶向药物的对照组应如何设置?目前的临床研究均选择了多西他赛作为对照组,这并不是一个合格的选择。尤其是FDA对12个随机对照试验进行汇总分析发现^[58],对于全部KRAS突变亚型的IV期NSCLC患者使用单纯化疗或单纯ICIs,疗效相差不多(IO alone vs. Chemo alone: mOS 16.2m vs. 17.1m; ORR 37% vs. 35%),但如果采用ICIs联合化疗,生存获益有显著提升(mOS 22.4m, ORR 46%)。因此在未来研究的对照组应设置为免疫联合化疗。并且,目前中国临床实践中免疫联合化疗可能仍是KRAS突变晚期NSCLC的最优治疗方案。

3 重要的具有影响的研究

3.1 MET扩增靶向治疗有突破

INSIGHT 2是一项全球开放标签II期研究,旨在评估tepotinib联合奥希替尼在一线奥希替尼耐药后MET扩增的晚期/转移性NSCLC患者中的安全性及疗效^[59]。研究初步结果显示,对于荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)检测入组、中心实验室确认MET扩增、随访时间≥9个月的患者,tepotinib联合奥希替尼组确认的ORR为54.5%,具有积极疗效。但对于MET扩增的临界值仍无法准确界定,目前中国已经开展了相关研究,相信很快有结果。

3.2 三代EGFR-TKI面临瓶颈

LASER301研究^[60]是一项随机双盲对照的国

际多中心III期临床试验,旨在评估lazertinib与吉非替尼在初治且符合EGFR-TKI一线治疗条件的EGFR突变阳性的局部晚期或转移性NSCLC患者中的疗效和安全性,主要终点是研究者采用实体瘤疗效评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST)v1.1标准评估的PFS。研究结果显示,研究者评估的lazertinib组和吉非替尼组的中位PFS分别为20.6个月和9.7个月。除了lazertinib、奥希替尼以外,国内研发也有伏美替尼(furmonertinib)、阿美替尼(almonertinib)、贝福替尼(befotertinib)等第三代EGFR-TKI,但这些药物对照的均为第一代EGFR-TKI,且中位PFS平均为20个月左右,似乎已达到平台期。未来新研发的EGFR-TKI需要中位PFS有更显著地延长才可以脱颖而出。

3.3 ALK抑制剂疗效接近

III期临床试验ALTA-3结果表明,对于克唑替尼耐药的ALK阳性NSCLC患者,布格替尼(brigatinib)与阿来替尼在PFS方面无显著性差异(19.3m vs. 19.2m; $P=0.8672$)^[61]。

3.4 免疫联合抗血管和化疗是EGFR-TKI耐药后的选择

CheckMate722研究^[62]是一项随机开放标签III期研究,探索纳武利尤单抗联合化疗对比化疗在EGFR突变转移性NSCLC接受EGFR-TKI治疗进展患者中的疗效和安全性。在294例EGFR突变NSCLC患者中,纳武利尤单抗联合化疗组的中位PFS为5.6个月,化疗组的中位PFS为5.4个月(HR 0.75, $P=0.0528$),两组之间没有统计学差异,未达预设主要终点。目前针对此人群唯一成功的是III期研究ORIENT-31,之前公布了信迪利单抗联合贝伐珠单抗类似物和化疗(Arm A)的PFS是优于化疗的(Arm C)^[63],而2022年报道了信迪利单抗联合化疗(Arm B)的结果^[64]与化疗相比PFS仍然是有提升,但相对来说始终是四药组更优(mPFS Arm A vs. Arm B vs. Arm C: 7.2m vs. 5.5m vs. 4.3m)。同样的趋势在IMpower150亚组分析中亦能看到^[65]。正如Solange Peters教授在ESMO会议所说,抗PD-(L)1药物对于EGFR突变的NSCLC只有适度活性,因此对于EGFR-TKI耐药的患者如要应用免疫治疗方案,是应该选择联合抗血管药物和化疗的模式。但这只是一种选择,对于EGFR突变的患者更应根据检测结果评估耐药因素从而选择后续治疗方案。

3.5 放疗远隔效应仍需证实

2022年美国哈佛大学在《Lancet Oncol》发表研究,报道显示在免疫治疗耐药后,在使用度伐利尤单抗联合曲美木单抗的基础上无论加上超剂量或低剂量的放疗,其疗效或安全性都不如单纯双ICIs方案,研究也因此提前中止^[66]。放疗所引起的远隔效应可能仍停留在理论阶段,还需要更多研究证据来证实。

4 回顾与展望

回顾发现,2022年是监管部门批准肺癌治疗药物最多的一年,这依赖于过往几年国内外开展的大量高质量的临床研究,梳理年度研究关键词应该有三:其一是MRD,作为转化研究与临床研究的枢纽,不仅涌现了不少相关研究,而且其临床应用的场景已经逐渐靠近;其二是KRAS,两个获批的KRAS靶向药物打破“不能成药”的魔咒,但是否能改变临床实践仍待观察,积极的信息是还有一大批不同机制的药物正在研发;其三是围术期免疫治疗,作为近年来新兴的治疗模式,免疫治疗现在已经全面进入围术期并且改变临床实践,期望患者能达到“临床治愈”的状态。

展望未来,临床研究还是需要根据临床实际问题 and 需求去开展。尤其肺癌治疗一直处于个体化治疗研究的前沿,要想持续推动肺癌“慢病化”的发展,临床医生可以在研究早期就提出想法与各界紧密合作,不断创新研究方法,以保证研究的新颖性、创新性,这样才能真正改变临床实践、造福患者,为更多患者带来长生存。

致谢:感谢默沙东(中国)投资有限公司医学部郑尧杰对本文提供的数据整理及文稿校对的支持。

[参 考 文 献]

- [1] FERRARA R, RICCIUTI B, AMBROGIO C, et al. The anti-programmed cell death protein-1 / programmed death-ligand 1 me-too drugs tsunami: hard to be millennials among baby boomers[J]. J Thorac Oncol, 2023, 18(1):17-20.
- [2] HANAHAHAN D, WEINBERG R A. The hallmarks of cancer [J]. Cell, 2000, 100(1):57-70.
- [3] HANAHAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. Cell, 2011, 144(5):646-674.
- [4] HANAHAHAN D. Hallmarks of cancer: new dimensions [J]. Cancer Discov, 2022, 12(1):31-46.
- [5] ZHANG J T, LIU S Y, GAO W, et al. Longitudinal undetectable molecular residual disease defines potentially cured population in localized non-small cell lung cancer [J]. Cancer Discov, 2022, 12(7):1690-1701.
- [6] SHEN H, JIN Y, ZHAO H, et al. Potential clinical utility of liquid biopsy in early-stage non-small cell lung cancer [J]. BMC Med, 2022, 20(1):480.
- [7] Guangdong Association Of Clinical Trials. Effectiveness and safety of dynamic MRD guiding treatment after aumolertinib induction therapy of EGFR - mutation - positive unresectable stage III non-small cell lung cancer in the MDT diagnostic model: an open-label, multicenter, randomized, phase III study[EB/OL]. [2023-09-01]. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04841811>.
- [8] MOHAMED I. A phase II study of circulating tumor DNA directed consolidation durvalumab (MEDI4736) following induction and concurrent durvalumab with SABR for stage I NSCLC. SCION: SABR and checkpoint inhibition of NSCLC [EB/OL]. [2023-09-01]. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04944173?term=NCT04944173&draw=2&rank=1>.
- [9] DIEHN M. Personalized escalation of consolidation treatment following chemoradiotherapy and immunotherapy in stage III NSCLC [EB/OL]. [2023-09-01]. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04585490?term=NCT04585490&draw=1&rank=1>.
- [10] Stanford University. Adjuvant durvalumab for early comStage NSCLC patients with ctDNA minimal residual disease [EB/OL]. [2023-09-01]. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04585477>.
- [11] SHU C. A feasibility study of durvalumab + tremelimumab in resected non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with detectable circulating tumor DNA after adjuvant treatment [EB/OL]. [2023-09-01]. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04625699?term=NCT04625699&draw=2&rank=1>.
- [12] AstraZeneca. A phase III, randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study of durvalumab for the treatment of stage II-III NSCLC patients with minimal residual disease following surgery and curative intent therapy [EB/OL]. [2023-09-01]. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04642469?term=NCT04642469&draw=2&rank=1>.
- [13] AstraZeneca. A phase III, randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study to determine the efficacy of adjuvant durvalumab in combination with platinum-based chemotherapy in completely resected stage II-III NSCLC (MERMAID-1) [EB/OL]. [2023-09-01]. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04385368?term=NCT04385368&draw=2&rank=1>.
- [14] HANNA N. A phase II study of adjuvant treatment with cisplatin-based chemotherapy plus concomitant atezolizumab in patients with stage I (tumors \geq 4cm), II A, II B, and select stage III [any T1-3 N1-2 and T4N0-2] resected non-small cell lung cancer (NSCLC) and the clearance of circulating tumor DNA (ctDNA) Big Ten Cancer Research Consortium BTCRC-LUN19-396 [EB/OL]. [2023-09-01]. <https://classic.clinicaltrials.gov/>

- ct2/show/NCT04367311?term=NCT04367311&draw=2&rank=1.
- [15] FORDE P M, CHAFT J E, SMITH K N, et al. Neoadjuvant PD-1 blockade in resectable lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(21):1976-1986.
- [16] RUSCH V, CHAFT J, JOHNSON B, et al. MA04.09 Neoadjuvant atezolizumab in resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): updated results from a multicenter study (LCMC3) [J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(10S):S369.
- [17] TONG B C, GU L, WANG X, et al. Perioperative outcomes of pulmonary resection after neoadjuvant pembrolizumab in patients with non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2022, 163(2):427-436.
- [18] PROVENCIO M, NADAL E, INSA A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung cancer (NADIM): an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(11):1413-1422.
- [19] CASCONI T, WILLIAM W N, WEISSFERDT A, et al. Neoadjuvant nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in operable non-small cell lung cancer: the phase 2 randomized NEOSTAR trial [J]. *Nat Med*, 2021, 27(3):504-514.
- [20] CASCONI T, LEUNG C H, WEISSFERDT A, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus nivolumab with or without ipilimumab in operable non-small cell lung cancer: the phase 2 platform NEOSTAR trial [J]. *Nat Med*, 2023, 29(3):593-604.
- [21] ROTHSCHILD S I, SOBOTTKA - BRILLOUT A B, TOCHTERMANN G, et al. 188P SAKK 16/14: Immune profiling of pre-operative biopsies correlates with survival and immune activation in stage III A (N2) NSCLC after neoadjuvant immunotherapy [J]. *J Thorac Oncol*, 2023, 18(4S):S142.
- [22] SHU C A, GAINOR J F, AWAD M M, et al. Neoadjuvant atezolizumab and chemotherapy in patients with resectable non-small-cell lung cancer: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(6):786-795.
- [23] ZINNER R, AXELROD R, SOLOMIDES C C, et al. Neoadjuvant nivolumab (N) plus cisplatin (C)/pemetrexed (P) or cisplatin / gemcitabine (G) in resectable NSCLC. [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15S):Abstr9051.
- [24] WISLEZ M, MAZIERES J, LAVOLE A, et al. Neoadjuvant durvalumab for resectable non-small-cell lung cancer (NSCLC): results from a multicenter study (IFCT-1601 IONESCO) [J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(10):e005636.
- [25] FORDE P M, SPICER J, LU S, et al. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(21):1973-1985.
- [26] PROVENCIO-PULLA M, NADAL E, LARRIBA J L G, et al. Nivolumab + chemotherapy versus chemotherapy as neoadjuvant treatment for resectable stage III A NSCLC: Primary endpoint results of pathological complete response (pCR) from phase II NADIM II trial. [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16S):Abstr8501.
- [27] LIU S Y, DONG S, LIAO R Q, et al. LBA2 Phase II study of PD-L1 expression guidance on neoadjuvant (NA) nivolumab (Nivo) monotherapy with or without platinum - doublet chemotherapy in resectable NSCLC [J]. *Ann Oncol*, 2022, 16(1S):100102-100102.
- [28] WAKELEE H, LIBERMAN M, KATO T, et al. Perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(6):491-503.
- [29] PAZ-ARES L, O'BRIEN M E R, MAUER M, et al. VP3-2022: Pembrolizumab (pembro) versus placebo for early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC) following complete resection and adjuvant chemotherapy (chemo) when indicated: Randomized, triple-blind, phase III EORTC-1416-LCG/ETOP 8-15 - PEARLS/KEYNOTE - 091 study [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(4):451-453.
- [30] O' BRIEN M, PAZ - ARES L, MARREAUD S, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage I B-III A non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE - 091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(10):1274-1286.
- [31] SOBRERO A F, PASTORINO A, ZALCBERG J R. You're cured till you're not: should disease-free survival be used as a regulatory or clinical end point for adjuvant therapy of cancer? [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(35):4044-4047.
- [32] SPIGEL D R, FAIVRE-FINN C, GRAY J E, et al. Five-year survival outcomes from the PACIFIC trial: durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(12):1301-1311.
- [33] ZHOU Q, CHEN M, JIANG O, et al. Sugemalimab versus placebo after concurrent or sequential chemoradiotherapy in patients with locally advanced, unresectable, stage III non-small-cell lung cancer in China (GEMSTONE-301): interim results of a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(2):209-219.
- [34] GIRARD N, CHRISTOPH D C C, GARASSINO M C, et al. 580 Real-world overall survival (OS) with durvalumab (D) after chemoradiotherapy (CRT) in patients (pts) with unresectable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): Interim analysis from the PACIFIC-R study [J]. *Ann Oncol*, 2022, 16(1S):100102-100102.
- [35] WU Y L, ZHOU Q, CHEN M, et al. OA02.05 Sugemalimab vs placebo after cCRT or sCRT in pts with unresectable stage III NSCLC: final PFS analysis of a phase 3 study [J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(9S):S7-S8.
- [36] ASTRAZENECA. A phase III, randomized, placebo-controlled, double-blind, multi-center, international study of durvalumab given concurrently with platinum-based chemoradiation therapy in patients with locally advanced, unresectable NSCLC (stage III) (PACIFIC2) [EB/OL]. [2023-

- 09 - 01]. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03519971?term=NCT03519971&draw=2&rank=1>.
- [37] ASTRAZENECA. A phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled, study of durvalumab as consolidation therapy in patients with locally advanced, unresectable NSCLC, who have not progressed following definitive, platinum-based chemoradiation therapy [EB/OL]. [2023-09-01]. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03519971?term=NCT03519971&draw=2&rank=1>.
- [38] HOFFMANN - LA ROCHE. A phase III, open-label, randomized study of atezolizumab and tiragolumab compared with durvalumab in patients with locally advanced, unresectable stage III non-small cell lung cancer who have not progressed after concurrent platinum-based chemoradiation [EB/OL]. [2023-09-01]. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04513925?term=NCT04513925&draw=2&rank=1>.
- [39] BRISTOL - MYERS SQUIBB. A phase 3, randomized, open label study to compare nivolumab plus concurrent chemoradiotherapy (CCRT) followed by nivolumab plus ipilimumab or nivolumab plus CCRT followed by durvalumab in previously untreated, locally advanced non-small cell lung cancer (LA NSCLC) [EB/OL]. [2023 - 09 - 01]. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04026412?term=NCT04026412&draw=2&rank=1>.
- [40] WU Y L, ZHOU Q, PAN Y, et al. LBA5 A phase II study of neoadjuvant SHR-1701 with or without chemotherapy (chemo) followed by surgery or radiotherapy (RT) in stage III unresectable NSCLC (uNSCLC) [J]. *Ann Oncol*, 2022, 16(1S): 100104-100104.
- [41] Guangdong Association of Clinical Trials. ctDNA to Guide Treatment Decisions After Almonertinib Induction Therapy for EGFR-mutation-positive Unresectable Stage III Non-small Cell Lung Cancer in the MDT Diagnostic Model: an Open, Multicenter, Phase II Clinical Study: NCT04841811 [EB/OL]. clinicaltrials.gov, 2021 [2023-09-01].
- [42] JOHNSON M L, CHO B C, LUFT A, et al. Durvalumab with or without tremelimumab in combination with chemotherapy as first-line therapy for metastatic non-small-cell lung cancer: the phase III POSEIDON study [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(6): 1213-1227.
- [43] REMON J, HENDRIKS L E L, RECK M. The POSEIDON trial: will secondary end points change our clinical practice? [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(6): 1176-1179.
- [44] GOGISHVILI M, MELKADZE T, MAKHARADZE T, et al. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial [J]. *Nat Med*, 2022, 28(11): 2374-2380.
- [45] PETERS S, LIM S M, GRANADOS A L O O, et al. 570 Randomized double-blind phase II trial (PERLA) of dostarlimab (dostar) + chemotherapy (CT) vs pembrolizumab (pembro) + CT in metastatic non-squamous NSCLC: Primary results [J]. *Ann Oncol*, 2022, 16(1S): 100102-100102.
- [46] LIU S Y, ZHOU Q, YAN H H, et al. EP08.01-085 Sintilimab versus pembrolizumab as monotherapy or in combination with chemotherapy for treatment naïve metastatic non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(9S): S381-S382.
- [47] OWEN D H, SINGH N, ISMAILA N, et al. Therapy for stage IV non-small-cell lung cancer with driver alterations: ASCO Living Guideline, version 2022.2 [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(5): e10-e20.
- [48] GARON E B, PETERSON P, RIZZO M T, et al. Overall survival and safety with pemetrexed/platinum ± anti-VEGF followed by pemetrexed ± anti-VEGF maintenance in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of 4 randomized studies [J]. *Clin Lung Cancer*, 2022, 23(3): 253-263.
- [49] LI B T, SMIT E F, GOTO Y, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-mutant non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(3): 241-251.
- [50] MAZIERES J, LAFITTE C, RICORDEL C, et al. Combination of trastuzumab, pertuzumab, and docetaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring HER2 mutations: results from the IFCT-1703 R2D2 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(7): 719-728.
- [51] LIU S Y M, TU H Y, WEI X W, et al. First-line pyrotinib in advanced HER2-mutant non-small-cell lung cancer: a patient-centric phase 2 trial [J]. *Nat Med*, 2023, 29(8): 2079-2086.
- [52] GRANT M J, GOLDBERG S B. Precise, pragmatic and inclusive: the modern era of oncology clinical trials [J]. *Nat Med*, 2023, 29(8): 1908-1909.
- [53] de LANGEN A J, JOHNSON M L, MAZIERES J, et al. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRASG12C mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2023, 401(10378): 733-746.
- [54] OLIVIER T, HASLAM A, PRASAD V. Sotorasib in KRASG12C mutated lung cancer: Can we rule out cracking KRAS led to worse overall survival? [J]. *Transl Oncol*, 2023, 28: 101591.
- [55] PASSARO A, PETERS S. Setting the benchmark for KRASG12C-mutated NSCLC [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(2): 180-183.
- [56] JÄNNE P A, SMIT E F, DE MARINIS F, et al. LBA4 Preliminary safety and efficacy of adagrasib with pembrolizumab in treatment-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring a KRASG12C mutation [J]. *Ann Oncol*, 2022, 16(1S): 100104-100104.
- [57] LI B T, FALCHOOK G S, DURM G A, et al. OA03.06 CodeBreaK 100/101: First report of safety/efficacy of sotorasib in combination with pembrolizumab or atezolizumab in advanced KRAS p.G12C NSCLC [J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(9S): S10-S11.

- [58] NAKAJIMA E C, REN Y, VALLEJO J J, et al. Outcomes of first - line immune checkpoint inhibitors with or without chemotherapy according to KRAS mutational status and PD-L1 expression in patients with advanced NSCLC: FDA pooled analysis.[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16S):Abstr9001.
- [59] SMIT E F, DOOMS C, RASKIN J, et al. INSIGHT 2: a phase II study of tepotinib plus osimertinib in MET - amplified NSCLC and first-line osimertinib resistance [J]. *Future Oncol*, 2022, 18(9):1039–1054.
- [60] CHO B C, AHN M J, KANG J H, et al. LBA7 A randomized, double-blind, multinational phase III study to assess the efficacy and safety of lazertinib versus gefitinib in the first - line treatment of patients with EGFR mutation (EGFRm) , advanced NSCLC (LASER301; NCT04248829) [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(9S):S1560.
- [61] POPAT S, LIU G, LU S, et al. Brigatinib vs alectinib in crizotinib - resistant advanced anaplastic lymphoma kinase - positive non - small - cell lung cancer (ALTA - 3) [J]. *Future Oncol*, 2021, 17(32):4237–4247.
- [62] MOK T S K, NAKAGAWA K, PARK K, et al. LBA8 Nivolumab (NIVO) + chemotherapy (chemo) vs chemo in patients (pts) with EGFR - mutated metastatic non - small cell lung cancer (mNSCLC) with disease progression after EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in CheckMate 722 [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(9S):S1561–S1562.
- [63] 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.
- [64] LU S, WU L, JIAN H, et al. LBA58 Sintilimab 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]. *Ann Oncol*, 2022, 33(7S):S1424.
- [65] NOGAMI N, BARLESI F, SOCINSKI M A, et al. IMpower150 final exploratory analyses for atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in key NSCLC patient subgroups with EGFR mutations or metastases in the liver or brain [J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(2):309–323.
- [66] SCHOENFELD J D, GIOBBIE -HURDER A, RANASINGHE S, et al. Durvalumab plus tremelimumab alone or in combination with low-dose or hypofractionated radiotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer refractory to previous PD (L) - 1 therapy: an open - label, multicentre, randomised, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(2):279–291.

[收稿日期] 2023-09-29