

• 指南解读 •

《CSCO 非小细胞肺癌诊疗指南 2024》更新解读

徐 瑜, 李梦侠[△]

(陆军特色医学中心肿瘤科, 重庆 400042)



李梦侠

专家简介:副主任医师, 博士研究生导师, 陆军特色医学中心肿瘤科主任。美国西南医学中心(UTSW)访问学者, 美国 NIH 博士后。重庆市杰出青年基金获得者, 重庆市学术技术带头人后备人选(肿瘤学), 陆军军医大学“苗圃工程”及“优青人才”培养对象, 国家自然科学基金评审专家。中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫治疗专委会委员, 重庆市医学会肿瘤专委会委员, 重庆市医学会精准医疗与分子诊断专委会副主任委员, 主要研究方向为 DNA 损伤修复与肿瘤及肺癌免疫检查点抑制剂治疗。主持自然基金 6 项、参与多项国际多中心临床试验(Key-SubI)。发表 SCI 论文总影响因子 123.26 分, 单篇最高影响因子 12.124 分。获重庆市科技进步一等奖 2 项, 军队科技进步二等奖 1 项(均排第 2); 获专利 4 项。

[摘要] 2024 年 4 月, 中国临床肿瘤学会(CSCO)正式发布《CSCO 非小细胞肺癌诊疗指南 2024》(以下简称《2024 版 CSCO 非小细胞肺癌(NSCLC)指南》)。该指南在 2023 年版的基础上, 继续秉承循证医学证据、立足诊疗药物可及性, 兼顾地区发展差异和药物经济学成本, 汇总专家意见, 对非小细胞肺癌的诊疗进展进行及时更新。该文旨在对《2024 版 CSCO NSCLC 指南》更新部分进行梳理和剖析, 重点解析免疫治疗及靶向治疗的更新要点及其相应的循证医学证据。

[关键词] 非小细胞肺癌; 诊疗进展; 免疫治疗; 靶向治疗; 循证医学; 指南解读

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.11.001 **中图法分类号:**R734.2

文章编号:1009-5519(2024)11-1801-08

文献标识码:A

Updated interpretation of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Non-small Cell Lung Cancer 2024

XU Yu, LI Mengxia[△]

(Department of Oncology, Army Medical Center of PLA, Chongqing 400042, China)

[Abstract] The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Non-small Cell Lung Cancer 2024 Hereinafter referred to as the CSCO Guidelines for Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) in 2024 was officially released in April 2024. The new version of the CSCO Guidelines for NSCLC in 2024 adhered to the evidence-based medical evidence, focused on the accessibility of drugs, taking into account regional development differences and pharmacoeconomic costs, summarizing expert opinions, and timely updating the diagnosis and treatment of NSCLC on the basis of the 2023 version. This paper aimed to sort out and analyze the updated part of the CSCO Guidelines for NSCLC in 2024, focusing on the update points of immunotherapy and targeted therapy and the corresponding evidence-based medical evidence.

[Key words] Non-small cell lung cancer; Treatment progress; Immunotherapy; Targeted therapy; Evidence-based medicine; Guideline interpretation

肺癌是我国发病率和死亡率最高的恶性肿瘤^[1]。2016 年, 中国临床肿瘤学会(CSCO)发布了第 1 版原发性肺癌诊疗指南, 内容包括非小细胞肺癌(NSCLC)和小细胞肺癌(SCLC)的诊治相关专家共识。2020 年, CSCO 第 1 次将 NSCLC 与 SCLC 指南分开发布, 以方便临床使用。NSCLC 是最常见的肺癌类型, 占

肺癌病例的 85%^[2]。近年来, 在传统放化疗基础上, 分子靶向治疗、抗血管生成治疗及免疫治疗逐渐成为 NSCLC 系统性治疗的支柱。NSCLC 治疗又向前迈出一大步, 打开了围手术期程序性细胞死亡蛋白-1 (PD-1)/及其配体 (PD-L1) 免疫治疗新格局; 针对 I 期不可手术的 NSCLC 患者治疗有更多选择; PD-1/

[△] 通信作者, E-mail: mengxia.li@outlook.com。

PD-L1 单药治疗免疫治疗体力状况评分(PS 评分)≥2 分 NSCLC 患者取得证据;ALK 融合突变 NSCLC 术后靶向辅助治疗显著获益;靶向治疗更加精细化,多个少见靶点治疗困境有了新突破。结合相关的循证医学证据,本文就《CSCO 非小细胞肺癌诊治指南 2024》(以下简称《2024 版 CSCO NSCLC 指南》)中的免疫治疗及靶向治疗更新要点进行详细解读。

1 “新辅助+手术+辅助”:PD-1/PD-L1 抑制剂围手术期治疗新模式

CheckMate-816 研究标志着 PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂已成为 NSCLC 新辅助治疗的优先选择^[3]。免疫新辅助治疗可刺激机体释放丰富的肿瘤抗原、完整的血液/淋巴系统,更有利于充分激活抗肿瘤免疫活性,抗肿瘤活性 T 淋巴细胞再循环,为清除微转移提供最早的治疗机会,同时诱导肿瘤缩小,从而增加手术可切除性,治疗周期短,患者依从性高,病理学反应可作为早期疗效评估指标并指导后续治疗。2023 年 CSCO 指南 I 级推荐 II A、II B 期 NSCLC 术前可行含铂化疗联合纳武利尤单抗新辅助治疗^[4]。新辅助治疗存在可能由于治疗相关不良事件导致手术取消或延迟风险。采用免疫辅助治疗,患者可以尽快进行手术,根据最终病理分期决定后续治疗策略,且手术切除肿瘤组织更利于全面的生物标志物检测指导后续治疗。2023 年 CSCO 指南 I 级推荐阿替利珠单抗辅助治疗[限 PD-L1 肿瘤细胞(TC)≥1%]^[5]。术后免疫辅助治疗存在因肿瘤切除及周围淋巴系统清扫导致抗肿瘤免疫活性无法充分激活,或由于侵犯性手术导致机体免疫状态及肿瘤免疫微环境受损的风险。免疫新辅助治疗与辅助治疗结合的方式能否使可切除 NSCLC 患者获益?哪些 PD-1/PD-L1 抑制剂能采用上述治疗模式?《2024 版 CSCO NSCLC 指南》更新:在 II~III 期可切除 NSCLC 患者围手术期免疫治疗中,推荐采用“新辅助+手术+辅助”的 PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂。在此,进一步将“新辅助+手术+辅助”相关研究方案、药物使用剂量及相关不良反应进行详述,以利于临床参考。

1.1 帕博利珠单抗 KEYNOTE-671 研究是一项随机、双盲 III 期临床试验,旨在评估帕博利珠单抗联合化疗对比安慰剂用于 II~III B 期 NSCLC 患者围手术期治疗的疗效和安全性^[6]。试验组采用术前含铂双药化疗(顺铂和吉西他滨或顺铂和培美曲塞)联合帕博利珠单抗新辅助治疗(最多 4 个周期)+术后帕博利珠单抗(200 mg,每 3 周 1 次)辅助治疗(最多 13 个周期)。主要研究终点为无事件生存期(EFS)和总生存期(OS)。与对照组比较,联合组中位 EFS[47.2 个月 vs. 18.3 个月,风险比(HR)=0.59,95%可信区间(95%CI) 0.48~0.72, $P<0.001$]及 OS[未达到(NR) vs. 52.4 个月, $HR=0.72, P<0.01$]均得到

改善,达到主要研究终点。在安全性方面,帕博利珠单抗组中 45.2% 的患者发生了治疗相关的 3~5 级不良事件,安慰剂组发生率为 37.8%。治疗相关不良事件导致死亡的比例分别为 1.0%(4 例)和 0.8%(3 例)。值得关注的是,帕博利珠单抗组患者有 3 例死于肺炎,其中包含免疫相关性肺炎,均在新辅助阶段发生,1 例猝死发生在辅助治疗阶段。而对照组死亡 3 例也发生在新辅助阶段,分别因冠状动脉综合征、肺炎、肺出血死亡^[6]。因该药围手术期适应证在国内尚未获批,因此《2024 版 CSCO NSCLC 指南》中暂将其作为 II~III 期 NSCLC 患者围手术期治疗的 II 级推荐。

1.2 替雷利珠单抗 RATIONALE-315 研究纳入 II~III A 期 NSCLC 患者,比较新辅助 3~4 周期替雷利珠单抗(200 mg,每 3 周 1 次)联合含铂双药新辅助治疗+术后替雷利珠单抗 8 周期治疗(400 mg,1 次/6 周),主要研究终点为主要病理缓解(MPR)与 EFS^[7]。新辅助 3~4 个周期替雷利珠单抗联合化疗能够显著提高可切除 II~III A 期 NSCLC 患者的 MPR 率(56.2% vs. 15.0%, $P<0.001$)。而另一主要研究终点 EFS 尚缺少报道。鉴于上述研究结果,结合替雷利珠单抗可及性及前期安全性数据,其围手术期适应证于 2024 年 1 月 19 日获得药品评审中心(CDE)受理。《2024 版 CSCO NSCLC 指南》将替雷利珠单抗作为 II~III 期 NSCLC 患者围手术期治疗的 II 级推荐。

1.3 度伐利尤单抗 AEGEAN 研究评估术前 4 周期度伐利尤单抗(1 500 mg,每 3 周 1 次)联合含铂双药化疗+术后 12 周期度伐利尤单抗(1 500 mg,每 4 周 1 次)用于无表皮生长因子受体(EGFR)/间变性淋巴瘤激酶(ALK)突变、可切除 II A~III B(N2)期 NSCLC 患者围手术期治疗的疗效和安全性^[8]。主要研究终点为病理完全缓解(pCR)与 EFS。该研究结果显示,度伐利尤单抗在“新辅助+辅助”治疗模式可显著改善患者的 pCR(17.2% vs. 4.3%, $P<0.001$)和中位 EFS(NR vs. 25.9 个月, $HR=0.68, P<0.01$)^[8]。《2024 版 CSCO NSCLC 指南》III 级推荐度伐利尤单抗用于围手术期治疗 II A~III 期 NSCLC 患者。

1.4 纳武利尤单抗 CheckMate-77T 研究是一项 III 期随机、双盲、安慰剂对照、多中心临床试验,旨在评估术前 4 周期纳武利尤单抗(360 mg,每 3 周 1 次)联合含铂双药化疗+术后 1 年纳武利尤单抗(480 mg,每 4 周 1 次)对比化疗用于可切除 II~III B 期 NSCLC 患者围手术期治疗的疗效和安全性^[9]。主要研究终点为 EFS。分析显示,纳武利尤单抗“新辅助+辅助”模式可显著改善 II A~III B 期 NSCLC 患者的 EFS(NR vs. 18.4 个月, $HR=0.58, P<0.001$)。CheckMate-77T 研究与 CheckMate-816 研究相比,后者采

术前 3 周期纳武利尤单抗(360 mg, 每 3 周 1 次)术前新辅助治疗, pCR 率为(24.0% vs. 2.2%, $P < 0.001$), 而前者 pCR 率为(25.4% vs. 4.7%, $P < 0.001$), 2 项研究的 pCR 率值非常接近, 且 EFS 的 HR 在数值上接近(0.58 vs. 0.63)。基于含铂双药联合纳武利尤单抗新辅助治疗(CheckMate 816 模式)已被 CSCO 指南纳入围手术期 II ~ III 期 NSCLC 患者治疗的 I 级推荐,《2024 版 CSCO NSCLC 指南》更新: 专家建议术前新辅助含铂化疗联合纳武利尤单抗治疗、术后纳武利尤单抗辅助治疗(CheckMate-77T 模式)作为围手术期 II ~ III 期 NSCLC 患者的 III 级推荐。

1.5 特瑞普利单抗 NEOTORCH 研究是一项随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验, 旨在评估术前 3 周期特瑞普利单抗(240 mg, 每 3 周 1 次)联合含铂双药化疗+术后 13 周期特瑞普利单抗(240 mg, 每 3 周 1 次)对比安慰剂联合化疗治疗可切除 II ~ III 期 NSCLC 患者围手术期治疗的疗效和安全性^[10]。研究主要终点为 MPR 与 EFS。研究共纳入 404 例 III 期 NSCLC 患者及 97 例 II 期 NSCLC 患者, 其中 III 期 NSCLC 的结果显示特瑞普利单抗能显著提升患者的中位 EFS[无法评估(NE) vs. 15.1 个月, $HR = 0.40$, $P < 0.001$]和 MPR(48.5% vs. 8.4%, $P < 0.001$), 且已经观察到 OS 数据的获益趋势^[11]。鉴于该研究结果为 III 期 NSCLC 患者的数据, 国家药品监督管理局(NMPA)于 2023 年 12 月 26 日批准特瑞普利单抗联合化疗围手术期治疗后, 采用特瑞普利单抗单药辅助治疗可切除 IIIA ~ IIIB 期 NSCLC 成人患者。《2024 版 CSCO NSCLC 指南》I 级推荐特瑞普利单抗单药用于 III 期 NSCLC 围手术期治疗。

1.6 卡瑞利珠单抗 TD-FOREKNOW 研究是一项在中国 2 个中心开展的开放标签、随机对照 II 期临床研究。研究纳入 88 例可切除 IIIA 或 IIIB 期 NSCLC 患者, 随机分为卡瑞利珠单抗联合白蛋白紫杉醇/铂类(顺铂/卡铂/奈达铂)或白蛋白紫杉醇/铂类(顺铂/卡铂/奈达铂)行术前 3 周期新辅助治疗, 新辅助治疗 4~6 周后行手术治疗。主要终点为 pCR 率。研究结果显示, 在 III 期可切除 NSCLC 患者中, 卡瑞利珠单抗联合化疗可显著提升 pCR 率(32.6% vs. 8.9%, $P = 0.08$)^[12]。《2024 版 CSCO NSCLC 指南》II 级推荐卡瑞利珠单抗联合含铂双药化疗用于 III 期 NSCLC 患者的围手术期治疗。

2 立体定向消融放疗(SABR)联合 PD-1 抑制剂免疫治疗 I A、I B 期不可手术的 NSCLC 患者

SABR 是无法耐受手术的早期肺癌患者的标准治疗, 可获得与手术相似的总生存期, 且不良反应较少^[13]。SABR 后胸腔内局部控制率虽超过 90%, 但胸腔外复发却较为常见, 提示全身系统治疗联合

SABR 的必要性。2023 年 6 月 18 日发表在 *Lancet* 上的文献, 是一项立体定向放射治疗(SABR)联合纳武利尤单抗对比 SABR 用于早期或孤立性复发 NSCLC 患者的随机对照、II 期研究, 结果显示, 与 SABR 单独治疗相比, SABR 联合纳武利尤单抗短期治疗(4 个疗程)显著改善了 EFS, 4 年 EFS 率分别为 77% 和 53%($HR = 0.42$, $P = 0.0080$)。这是在 I A、I B 期不可手术 NSCLC 患者中研究免疫治疗联合 SABR 的第一项已完成的随机研究。随后, PACIFIC-4(NCT03833154)、KEYNOTE-867(NCT03924869)、SWOG/NRG S1914(NCT04214262)等 SABR 联合 PD-1/PD-L1 抑制剂免疫治疗 III 期随机对照临床研究正在进行中。《2024 版 CSCO NSCLC 指南》更新: II 级推荐 SABR 联合免疫治疗用于 I A、I B 期不适宜手术的 NSCLC 患者。

3 首个免疫单药一线治疗 PS 评分 ≥ 2 分的晚期 NSCLC 患者

30%~40% 的晚期 NSCLC 患者 PS 评分 ≥ 2 分, 对于这部分患者, 既往研究证实单药化疗较最佳支持治疗能延长生存期, 提高生存质量^[14]。PS 评分 ≥ 2 分的 NSCLC 患者能否从免疫治疗中获益目前证据较少。一项回顾性研究发现, PS 评分 ≥ 2 分的患者能从帕博利珠单抗单药(PD-L1 $\geq 50\%$, $HR = 0.39$, 95% CI 0.32~0.47)或帕博利珠单抗联合治疗(PD-L1 $< 50\%$, $HR = 0.39$, 95% CI 0.32~0.46)中得到 OS 获益^[15]。而另一项回顾性研究发现, 帕博利珠单抗单药治疗 PS 评分 ≥ 2 分的 NSCLC 患者 PFS(7.9 个月 vs. 2.3 个月, $P = 0.004$)、OS(23.2 个月 vs. 4.1 个月, $P < 0.001$)显著低于 PS 评分为 0~1 分的 NSCLC 患者^[16]。IPSOS 研究是一项全球多中心、开放性、随机对照 III 期临床试验, 旨在评价在不适合接受一线含铂双药化疗、PS 评分 ≥ 2 分的 NSCLC 患者中使用阿替利珠单抗对比单药化疗的疗效、安全性^[17]。与单药化疗相比, 阿替利珠单抗可改善患者的中位 OS(mOS)(10.3 个月 vs. 9.2 个月, $HR = 0.78$, $P = 0.028$); 3 级以上阿替利珠单抗治疗相关不良事件发生率低于单药化疗(16% vs. 33%)。该研究为 PS 评分 ≥ 2 分的 NSCLC 人群单药免疫治疗提供了证据, 改变了单药化疗治疗的单一模式。《2024 版 CSCO NSCLC 指南》更新: II 级推荐阿替利珠单抗用于一线治疗 IV 期无驱动基因 NSCLC(PS 评分 = 2 分)的患者。

4 II ~ III 期 ALK 重排阳性 NSCLC 患者术后 ALK-酪氨酸激酶抑制剂(TKI)靶向辅助治疗

ALK 阳性 NSCLC 患者术后即使接受含铂辅助化疗, I B 期疾病的 5 年复发风险仍高达 45%, III 期疾病的复发风险则高达 76%^[18]。ALINA 是一项国际多中心、开放标签、随机对照的 III 期临床研究, 纳入

了 TNM 分期(第 7 版)为 IB(≥ 4 cm)~ⅢA 期可手术的 ALK 阳性 NSCLC 患者,旨在分析与含铂化疗相比,阿来替尼单药辅助治疗在这部分患者中的疗效与安全性。研究共纳入 257 例早期 ALK 阳性术后 NSCLC 患者,按照 1:1 比例随机接受为期 2 年的阿来替尼靶向辅助治疗,对照组接受 4 个周期辅助化疗。主要研究终点为研究者评估的 DFS。Ⅱ~ⅢA 期患者中,阿来替尼组有 14 例(12%)出现复发转移或死亡,化疗组有 45 例(39%)。阿来替尼组的 2 年 DFS 率为 93.8%,化疗组为 63.0%。相比化疗,阿来替尼降低了 76% 的复发转移或死亡风险($HR = 0.24, P < 0.001$)^[19]。2024 年 4 月 18 日,美国食品药品监督管理局(FDA)批准阿来替尼用于 ALK 融合阳性 NSCLC 患者肿瘤切除术后辅助治疗,但由于考虑药物经济学,《2024 版 CSCO NSCLC 指南》将其作为Ⅱ级推荐进行更新。

5 经典突变更多治疗选择

5.1 表皮生长因子受体(EGFR)敏感突变 EGFR 敏感突变包括 19 号外显子缺失突变(19del)和 21 号外显子点突变(L858R),占 EGFR 突变 90%^[20]。EGFR-TKI 一线治疗 EGFR 敏感突变 NSCLC 患者已被多项临床研究证实。IBIO-103 研究是一项多中心、开放标签、随机对照的Ⅲ期临床试验,旨在评估贝福替尼对比埃克替尼一线治疗 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 患者的疗效和安全性。结果显示,贝福替尼组患者的中位无进展生存期(PFS)优于埃克替尼组(22.1 个月 vs. 13.8 个月, $HR = 0.49, P < 0.0001$)^[21]。基于该研究,贝福替尼于 2023 年 10 月 12 日获 NMPA 批准用于 EGFR 外显子 19 缺失或外显子 21 L858R 突变的局部晚期或转移性 NSCLC 成人患者的一线治疗。IBIO-102 研究是一项单臂、多中心Ⅱ期临床试验,旨在评估贝福替尼在既往第一代/二代 EGFR-TKI 耐药后产生 T790M 突变的局部晚期或转移性 NSCLC 患者中疗效和安全性。其最终 OS 分析显示,50 mg 剂量组和 75~100 mg 剂量组的贝福替尼的客观缓解率(ORR)分别为 54.5% 和 66.2%,mOS 分别为 23.9 个月和 31.5 个月^[22]。2023 年 5 月 31 日,NMPA 批准奥希替尼联合铂类化疗用于治疗既往接受 EGFR-TKI 耐药后产生 T790M 突变的局部晚期或转移性 NSCLC。基于两项研究,《2024 版 CSCO NSCLC 指南》I 级推荐贝福替尼用于 EGFR 敏感突变晚期 NSCLC 一线及二线治疗(EGFR-TKI 耐药再次活检 T790M 阳性)。联合治疗是进一步提高 EGFR-TKI 靶向治疗疗效的方法。JMIT 研究和 NEJ009 研究显示第一代 EGFR-TKI 联合化疗能使患者 PFS 获益^[23-24]。第三代 EGFR-TKI 奥希替尼联合化疗对比奥希替尼单药一线治疗 EGFR 敏感突变 NSCLC 的 FLAURA2 研究是一

项全球多中心、开放标签、随机Ⅲ期临床试验。奥希替尼联合化疗组患者显示出 PFS(25.5 个月 vs. 16.7 个月, $HR = 0.62, P < 0.001$)获益和 mOS(NR vs. 36.7 个月)的获益趋势,亚组分析提示 19del 和 L858R 均能从联合治疗中获益^[25]。2024 年 2 月 16 日 FDA 批准,奥希替尼联合铂类化疗用于 EGFR 外显子 19 缺失或外显子 21 L858R 置换突变的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的一线治疗。

5.2 AKL 融合突变 伊鲁阿克(WX-0593)是由齐鲁制药自主研发的新型 ALK/ROS1 抑制剂,可抑制不同融合类型的野生型和 ALK 抑制剂耐药突变的 ALK 激酶活性,同时可有效抑制不同融合类型 ROS1 激酶的活性^[26]。INSPIRE 研究是一项随机、开放、多中心的Ⅲ期临床试验,旨在比较伊鲁阿克与克唑替尼在既往未接受过 ALK 抑制剂治疗的 ALK 融合阳性局部晚期或转移性 NSCLC 患者中的疗效与安全性。主要研究终点为 PFS,伊鲁阿克组患者的 mPFS 显著获益(27.70 个月 vs. 14.62 个月, $HR = 0.34, P < 0.0001$)^[27]。伊鲁阿克于 2024 年 1 月 16 日获 NMPA 批准用于 ALK 融合阳性局部晚期或转移性 NSCLC 的一线治疗。INTELLECT 研究是一项Ⅱ期临床试验,评估了克唑替尼治疗失败的局部晚期或转移性 ALK 融合阳性 NSCLC 的疗效和安全性,主要研究终点为 ORR。结果显示 ORR 达 69.9%^[28]。伊鲁阿克于 2023 年 6 月 28 日获 NMPA 批准,用于既往接受过克唑替尼治疗后疾病进展或对克唑替尼不耐受的 ALK 融合阳性局部晚期或转移性 NSCLC 患者治疗。《2024 版 CSCO NSCLC 指南》I 级推荐伊鲁阿克作为 ALK 融合阳性局部晚期或转移性 NSCLC 患者的一线及后线治疗。

6 少见突变分子靶向治疗取得突破

6.1 EGFR 20 外显子插入突变(exon20ins) EGFR exon20ins 占 NSCLC 所有 EGFR 突变的 4%~12%,是继 EGFR 19del 和 L858R 后的突变类型。EGFR exon20ins NSCLC 预后较 EGFR 敏感突变差,对 EGFR-TKI 或化疗不敏感,mOS 仅为 4.8~16.8 个月^[29]。

在一线治疗中,《2024 版 CSCO NSCLC 指南》新增将 Amivantamab 作为晚期 EGFR exon20ins NSCLC 的Ⅲ级推荐。Amivantamab 为 EGFR/MET 双特异性抗体,CHRYSLIS 研究结果显示 EGFR exon20ins NSCLC 后线使用 Amivantamab ORR 为 28%,中位 PFS(mPFS)为 7.3 个月,mOS 为 24 个月^[30]。根据该研究结果,2021 年 CSCO 指南Ⅲ级推荐 Amivantamab 后线治疗 EGFR exon20ins NSCLC 患者。2023 年欧洲肿瘤内科学会(ESMO)年会上报道了 Amivantamab 联合化疗一线治疗 EGFR exon20ins 晚期 NSCLC 患者疗效和安全性的数据(PAPILLON 研究)。Amivantamab 联合化疗组患者

的 PFS(11.4 个月 *vs.* 6.7 个月, $HR=0.40, P<0.001$)和 ORR(73% *vs.* 47%, $OR=2.97, P<0.001$)显著优于化疗组^[31]。2024 年 3 月 1 日获 FDA 批准, Amivantamab 联合卡铂和培美曲塞用于一线治疗 EGFR exon20ins 局部晚期或转移性 NSCLC 患者。《2024 版 CSCO NSCLC 指南》新增: Amivantamab 联合含铂双药化疗作为晚期 EGFR exon20ins NSCLC 患者一线治疗的 III 级推荐。

在后线治疗中,《2024 版 CSCO NSCLC 指南》新增:“舒沃替尼”为晚期 EGFR exon20ins NSCLC 患者的 I 级推荐。WU-KONG6 是一项单臂、多中心 II 期临床试验,旨在评估舒沃替尼单药治疗既往接受铂化疗失败、进展的 EGFR exon20ins 晚期 NSCLC 患者的疗效和安全性^[32]。研究纳入 104 例患者,舒沃替尼 300 mg 口服治疗的疗效评估:ORR 为 61%, 12 个月 OS 率为 71%, 最常见的 3 级以上不良反应为肌酸激酶升高(17%)、腹泻(8%)和贫血(6%)。需要注意的是,5% 的入组患者发生间质性肺炎。2023 年 ESMO 报道了 WU-KONG1 和 WU-KONG15 两项研究中舒沃替尼一线治疗 EGFR exon20ins 突变型晚期 NSCLC 患者的疗效,28 例患者中有 20 例达到 PR,经独立评审委员会评价 ORR 为 71.4%(200 mg ORR 为 68.4%; 300 mg ORR 为 77.8%)^[33]。2024 年 4 月 7 日, FDA 授予舒沃替尼片突破性疗法认定,用于一线治疗 EGFR exon20ins 的晚期 NSCLC 患者。鉴于舒沃替尼一线治疗确证性研究 WU-KONG28 尚未公布,因此,《2024 版 CSCO NSCLC 指南》尚未推荐其一线治疗,后线治疗新增 I 级推荐。2023 年 ESMO 年会上报道莫博赛替尼对比含铂双药化疗的确证性研究 EXCLAIM-2 未达到主要研究终点^[34]。莫博赛替尼主动撤回 EGFR exon20ins NSCLC 适应证,因此《2024 版 CSCO NSCLC 指南》取消其后续治疗 I 级推荐。

6.2 ROS1 融合突变 0.9%~2.6% 的 NSCLC 存在 ROS1 融合突变,在年轻、女性和从不吸烟者中更为常见^[35-36],常伴脑转移^[37-38]。基于 OO1201、ST-ARTRK1/2 和 ALKA-372-001 研究结果,《2024 版 CSCO NSCLC 指南》I 级推荐克唑替尼和恩曲替尼用于治疗 ROS1 融合突变 IV 期 NSCLC 患者。Repotrectinib 是新一代 ROS1/NTRK1-3 抑制剂。一项全球多中心 I/II 期临床试验 TRIDENT-1 研究评估 Repotrectinib 治疗局部晚期或转移性 ROS1 融合阳性 NSCLC 的疗效和安全性^[39]。结果显示,Repotrectinib 治疗 ROS1-TKI 初治局部晚期或转移性 NSCLC 患者的 ORR 为 79%,化疗未经治患者的 ORR 为 82%,中位缓解持续时间(mDOR)为 34.1 个月,mPFS 为 35.7 个月。Repotrectinib 治疗既往 1 种 ROS1-TKI 经治、化疗未经治患者的 ORR 为

38%,mPFS 为 9.0 个月,mOS 为 25.1 个月。2023 年 11 月 15 日 Repotrectinib 获 FDA 批准用于治疗 ROS1 融合阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 成人患者。但因国内尚未上市,《2024 版 CSCO NSCLC 指南》仅将其作为 III 级推荐,但新增 III 级推荐 Repotrectinib 用于晚期 ROS1 融合突变 NSCLC 患者的一、二线治疗。

6.3 BRAF V600E 突变 达拉非尼联合曲美替尼获批一线治疗 BRAF V600E 突变 NSCLC,提示 BRAF 抑制剂联合分裂原活化(MEK)抑制剂治疗模式在 BRAF V600E 突变 NSCLC 中的作用。一项开放标签、多中心、单臂、II 期临床试验 PHAROS 研究评估了 BRAF 抑制剂 Encorafenib 联合 MEK 抑制剂 Binimetinib 治疗 BRAF V600E 突变转移性 NSCLC 患者的疗效和安全性。初治患者的 ORR 达 75%,PFS 未达到^[40]。2023 年 10 月 11 日 FDA 批准 Encorafenib 联合 Binimetinib 用于治疗 BRAF V600E 突变转移性 NSCLC 患者。《2024 版 CSCO NSCLC 指南》新增: III 级推荐“Encorafenib+Binimetinib”用于晚期 BRAF V600E 突变 NSCLC 患者的一线治疗。

6.4 MET 14 外显子跳跃突变 约 3% 的 NSCLC 患者存在 MET14 外显子跳跃突变,多见于年龄超过 70 岁的老年患者,有吸烟史,病理类型为肉瘤样癌或腺鳞癌^[41]。既往非选择性多靶点 MET 抑制剂——克唑替尼靶向 MET 疗效不理想,ORR 为 32%,mPFS 为 9.1 个月(95%CI 6.4~12.7)^[42]。近年来,高选择性 MET 抑制剂特泊替尼、谷美替尼、伯瑞替尼、赛沃替尼的临床数据表现出显著的一线、后线临床获益^[43-45]。《2024 版 CSCO NSCLC 指南》I 级推荐特泊替尼、谷美替尼、伯瑞替尼用于 MET14 外显子跳跃 NSCLC 一线治疗及后线治疗。2023 年 CSCO 指南中将赛沃替尼作为后线的 II 级推荐。基于一项赛沃替尼治疗 MET 14 外显子跳跃突变局部晚期或转移性 NSCLC 患者 III b 期临床试验,结果显示初治患者的 ORR 为 59.5%,DCR 为 95.2%,mPFS 为 8.3 个月。《2024 版 CSCO NSCLC 指南》新增:赛沃替尼为一线 II 级推荐。

7 小 结

《2024 版 CSCO NSCLC 指南》更新内容较多,主要集中在免疫和靶向治疗,也反映了近年来在该领域药物研发的活跃程度,为临床治疗带来了更多的选择。多种 PD-1/PD-L1 抑制剂在围手术期的应用丰富了可切除 NSCLC 新辅助和辅助治疗模式。《2024 版 CSCO NSCLC 指南》中根据多项免疫治疗围手术期治疗可切除 NSCLC III 期临床研究结果,在既往“新辅助”或“辅助”治疗模式上,以“新辅助+辅助”模式为主导,推荐可用于该治疗模式的 PD-1/PD-L1 抑制剂并给出相应证据级别,丰富了临床治疗选择。然

而,对于 I B 期可切除 NSCLC,是否需要采用免疫“新辅助+辅助”治疗模式,《2024 版 CSCO NSCLC 指南》尚未给出明确推荐。基于 Impower010 研究,《2024 版 CSCO NSCLC 指南》更新:术后 II/III 期 NSCLC 进行 PD-L1 表达检测指导辅助免疫治疗,但“新辅助+辅助”治疗模式疗效是否与 PD-L1 表达相关尚不清楚。值得注意的是,在临床实践中,由于采用 TNM 分期的版本已经更新为第 9 版,和大多数临床试验中采用的第 7 版分期有显著不同,因此在目前实际患者治疗中对于 I B 期患者应慎重识别。

《2024 版 CSCO NSCLC 指南》关于靶向治疗部分更新较多,继 EGFR-TKI 后,ALK-TKI 阿来替尼进入术后辅助靶向领域。此外,多种新药也在《2024 版 CSCO NSCLC 指南》中得以推荐,晚期 EGFR 敏感突变 NSCLC 一线治疗及第一代 EGFR-TKI 耐药后新增贝福替尼作为 I 级推荐,同时化疗联合第三代 EGFR-TKI 奥希替尼靶向治疗的模式也能为患者带来临床获益,《2024 版 CSCO NSCLC 指南》将其作为 II 级推荐。晚期 EGFR exon20ins NSCLC 一线治疗新增 Amivantamab 联合化疗作为 III 级推荐,伊鲁阿克被推荐用于晚期 ALK 融合突变一线及后线治疗,《2024 版 CSCO NSCLC 指南》新增 MET-TKI 谷美替尼、伯瑞替尼、赛沃替尼用于 MET14 外显子跳跃突变一线治疗。随着批准 NMPA 塞普替尼、普拉替尼用于 RET 融合突变 NSCLC,塞普替尼、普拉替尼上调为 I 级推荐,HER2-ADC 德曲妥珠单抗由 III 级上调为 II 级。Kras G12C 小分子抑制剂虽在正文中没有更新,但在文字描述部分分别对 Kras G12C 小分子抑制剂 Garsorasib(D-1553)、IBI351、JDQ443 的临床研究数据进行了展示。从上述解读中可以清晰地看到,《2024 版 CSCO NSCLC 指南》的更新中对治疗推荐均从疗效数据、安全性、纳入人群、数据成熟度及药物经济学等多个维度进行了综合考量进行推荐,更好地为中国肿瘤医生的临床实践提供指导。

参考文献

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] GRIDELLI C, ROSSI A, CARBONE D P, et al. Non-small-cell lung cancer [J]. Nat Rev Dis Prim, 2015, 1: 15009.
- [3] SOH J, HAMADA A, FUJINO T, et al. Perioperative therapy for non-small cell lung cancer with immune checkpoint inhibitors[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(16): 4035.
- [4] FELIP E, ALTORKI N, ZHOU C C, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage I B—III A non-small-cell lung cancer (IMpower010): A randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet, 2021, 398(10308): 1344-1357.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] YUE D, WANG W, LIU H, et al. Lba58 pathological response to neoadjuvant tislelizumab (tis) plus platinum-doublet (ptdb) chemotherapy (ct) in resectable stage II—III a nslc patients (pts) in the phase III (ph3) rationale-315 trial[J]. Ann Oncol, 2023, 34: S1299.
- [8] HEYMACH J V, MITSUDOMI T, HARPOLE D, et al. Design and rationale for a phase III, double-blind, placebo-controlled study of neoadjuvant durvalumab+chemotherapy followed by adjuvant durvalumab for the treatment of patients with resectable stages II and III non-small-cell lung cancer: the aegean trial[J]. Clin Lung Cancer, 2022, 23(3): e247-e251.
- [9] CASCONE T, AWAD M M, SPICER J D, et al. CheckMate 77T: Phase III study comparing neoadjuvant nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) vs neoadjuvant placebo plus chemo followed by surgery and adjuvant NIVO or placebo for previously untreated, resectable stage II—III b NSCLC[J]. Ann Oncol, 2023, 34: S1295.
- [10] LU S, ZHANG W, WU L, et al. Perioperative toripalimab plus chemotherapy for patients with resectable non-small cell lung cancer: The neotorch randomized clinical trial[J]. JAMA, 2024, 331(3): 201-211.
- [11] LU S, WU L, ZHANG W, et al. Perioperative toripalimab + platinum-doublet chemotherapy vs chemotherapy in resectable stage II/III non-small cell lung cancer (nslc): Interim event-free survival (efs) analysis of the phase III neotorch study[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(36_suppl): 425126-425126.

- [12] LEI J, ZHAO J, GONG L, et al. Neoadjuvant camrelizumab plus platinum-based chemotherapy vs chemotherapy alone for chinese patients with resectable stage iiia or iiib (t3n2) non-small cell lung cancer: The td-foreknow randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2023, 9(10):1348-1355.
- [13] CHANG J Y, MEHRAN R J, FENG L, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for operable stage i non-small-cell lung cancer (revised stars): Long-term results of a single-arm, prospective trial with prespecified comparison to surgery[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(10):1448-1457.
- [14] GOVINDAN R, GARFIELD D H. Treatment approaches in patients with advanced non-small cell lung cancer and poor performance status [J]. *Semin Oncol*, 2004, 31(Suppl 11):27-31.
- [15] VELUSWAMY R, HU L Y, SMITH C, et al. Immunotherapy outcomes in individuals with Non-Small cell lung cancer and poor performance status [J]. *JNCI Cancer Spectr*, 2022, 6(2):pkac013.
- [16] SEHGAL K, GILL R R, WIDICK P, et al. Association of performance status with survival in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with pembrolizumab monotherapy [J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(2):e2037120.
- [17] LEE S M, SCHULZ C, PRABHASH K, et al. First-line atezolizumab monotherapy versus single-agent chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer ineligible for treatment with a platinum-containing regimen (IP-SOS): A phase 3, global, multicentre, open-label, randomised controlled study [J]. *Lancet*, 2023, 402(10400):451-463.
- [18] PIGNON J P, TRIBODET H, SCAGLIOTTI G V, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: A pooled analysis by the LACE Collaborative Group[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(21):3552-3559.
- [19] WU Y L, DZIADZIUSZKO R, AHN J S, et al. Alectinib in resected ALK-positive non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(14):1265-1276.
- [20] PASSARO A, JÄNNE P A, MOK T, et al. Overcoming therapy resistance in egfr-mutant lung cancer [J]. *Nat Cancer*, 2021, 2(4):377-391.
- [21] LU S, ZHOU J, JIAN H, et al. Befotertinib (d-0316) versus icotinib as first-line therapy for patients with egfr-mutated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: A multicentre, open-label, randomised phase 3 study [J]. *Lancet Respir Med*, 2023, 11(10):905-915.
- [22] LU S, ZHANG Y, ZHANG G, et al. Efficacy and safety of befotertinib (d-0316) in patients with egfr t790m-mutated nsclc that had progressed after prior egfr tyrosine kinase inhibitor therapy: A phase 2, multicenter, single-arm, open-label study [J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(10):1192-1204.
- [23] CHENG Y, MURAKAMI H, YANG P C, et al. Randomized phase ii trial of gefitinib with and without pemetrexed as first-line therapy in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer with activating epidermal growth factor receptor mutations [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(27):3258-3266.
- [24] HOSOMI Y, MORITA S, SUGAWARA S, et al. Gefitinib alone versus gefitinib plus chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated epidermal growth factor receptor: NeJ009 study [J]. *J Clin Oncol* 2020, 38(2):115-123.
- [25] PLANCHARD D, JÄNNE P A, CHENG Y, et al. Osimertinib with or without chemotherapy in egfr-mutated advanced nsclc [J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(21):1935-1948.
- [26] SHI Y, FANG J, HAO X, et al. Safety and activity of wx-0593 (iruplinalkib) in patients with alk- or rosl-rearranged advanced non-small cell lung cancer: A phase 1 dose-escalation and dose-expansion trial [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):25.
- [27] SHI Y, CHEN J, YANG R, et al. Iruplinalkib (wx-0593) versus crizotinib in alk tki-naive locally advanced or metastatic alk-positive nsclc: Interim analysis of a randomized, open-label, phase 3 study (inspire) [J]. *J Thorac Oncol*, 2024, 2024S1556-0864(24):00033-00039.
- [28] SHI Y, CHEN J, ZHANG H, et al. Efficacy and safety of iruplinalkib (wx-0593) in alk-positive crizotinib-resistant advanced non-small cell lung cancer patients: A single-arm, multicenter

- phase ii study (intellect)[J]. BMC Med, 2023, 21(1):72.
- [29] BURNETT H, EMICH H, CARROLL C, et al. Epidemiological and clinical burden of EGFR exon 20 insertion in advanced non-small cell lung cancer: A systematic literature review[J]. PLoS One, 2021, 16(3):e0247620.
- [30] PARK K, HAURA E B, LEIGHL N B, 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.
- [31] GIRARD N, PARK K, TANG K, et al. Lba5 amivantamab plus chemotherapy vs chemotherapy as first-line treatment in egfr exon 20 insertion-mutated advanced non-small cell lung cancer (nslc): Primary results from papillon, a randomized phase iii global study[J]. Ann Oncol, 2023, 34:S1304.
- [32] WANG M Z, FAN Y, SUN M L, et al. Sunvozertinib for patients in China with platinum-pre-treated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer and EGFR exon 20 insertion mutation (WU-KONG6): Single-arm, open-label, multicentre, phase 2 trial[J]. Lancet Respir Med, 2024, 12(3):217-224.
- [33] YANG J C H, WANG M, CHIU C H, et al. 1325p sunvozertinib as first-line treatment in nslc patients with egfr exon 20 insertion mutations[J]. Ann Oncol, 2023, 34:S765.
- [34] JÄNNE P A, WANG B C, CHO B C, et al. 507o exclaim-2: Phase III trial of first-line (1l) mobocertinib versus platinum-based chemotherapy in patients (pts) with epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 20 insertion (ex20ins) + locally advanced/metastatic nslc[J]. Ann Oncol, 2023, 34:S1663-S1664.
- [35] ZHANG Q, WU C Y, DING W, et al. Prevalence of ROS1 fusion in Chinese patients with non-small cell lung cancer[J]. Thorac Cancer, 2019, 10(1):47-53.
- [36] ZHU Q Q, ZHAN P, ZHANG X L, et al. Clinicopathologic characteristics of patients with ROS1 fusion gene in non-small cell lung cancer: A meta-analysis [J]. Transl Lung Cancer Res, 2015, 4(3):300-309.
- [37] PATIL T, SMITH D E, BUNN P A, et al. The incidence of brain metastases in stage IV ROS1-rearranged non-small cell lung cancer and rate of central nervous system progression on crizotinib[J]. J Thorac Oncol, 2018, 13(11):1717-1726.
- [37] WARTH A, MULEY T, DIENEMANN H, et al. ROS1 expression and translocations in non-small-cell lung cancer: Clinicopathological analysis of 1 478 cases[J]. Histopathology, 2014, 65(2):187-194.
- [39] DRILON A, CAMIDGE D R, LIN J J, et al. Repotrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2024, 390(2):118-131.
- [40] RIELY G J, SMIT E F, AHN M J, et al. Phase II, open-label study of encorafenib plus binimetinib in patients with braf(v600)-mutant metastatic non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(21):3700-3711.
- [41] FUJINO T, SUDA K N H, MITSUDOMI T. Lung cancer with met exon 14 skipping mutation: Genetic feature, current treatments, and future challenges[J]. Lung Cancer (Auckl), 2021, 12:35-50.
- [42] DRILON A, CLARK J W, WEISS J, et al. Antitumor activity of crizotinib in lung cancers harboring a met exon 14 alteration[J]. Nat Med, 2020, 26(1):47-51.
- [43] PAIK P K, FELIP E, VEILLON R, et al. Tepotinib in non-small-cell lung cancer with met exon 14 skipping mutations[J]. N Engl J Med, 2020, 383(10):931-943.
- [44] YU Y F, ZHOU J Y, LI X Y, et al. Gumarontinib in patients with non-small-cell lung cancer harbouring met exon 14 skipping mutations: A multicentre, single-arm, open-label, phase 1b/2 trial[J]. E Clinl Med, 2023, 59:101952.
- [45] YANG J J, ZHANG Y, WU L, et al. 1379p preliminary results of phase II kunpeng study of vebreltinib in patients(pts) with advanced nslc harboring c-met alterations [J]. Ann Oncol, 2023, 34:S791.

(收稿日期:2024-03-16 修回日期:2024-05-21)