



中国肿瘤内科进展 中国肿瘤医师教育 (2018年)

名誉主编 孙 燕 管忠震
主 编 石远凯



中国协和医科大学出版社



中国肿瘤内科进展 中国肿瘤医师教育

(2018年)

名誉主编 孙 燕 管忠震

主 编 石远凯



中国协和医科大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

中国肿瘤内科进展中国肿瘤医师教育. 2018年 / 石远凯主编. —北京: 中国协和医科大学出版社, 2018.6

ISBN 978-7-5679-1119-2

I. ①中… II. ①石… III. ①肿瘤-内科-治疗学-中国 IV. ①R730.5

中国版本图书馆CIP数据核字 (2018) 第124918号

中国肿瘤内科进展 中国肿瘤医师教育 (2018年)

主 编: 石远凯

责任编辑: 杨小杰

出版发行: 中国协和医科大学出版社

(北京东单三条九号 邮编100730 电话65260431)

网 址: www.pumcp.com

经 销: 新华书店总店北京发行所

印 刷: 北京七彩京通数码快印有限公司

开 本: 889×1194 1/16开

印 张: 14.75

字 数: 390千字

版 次: 2018年6月第1版

印 次: 2018年6月第1次印刷

定 价: 56.00元

ISBN 978-7-5679-1119-2

(凡购本书, 如有缺页、倒页、脱页及其他质量问题, 由本社发行部调换)

《中国肿瘤内科进展 中国肿瘤医师教育（2018年）》

编 委 会

名誉主编 孙 燕 管忠震

主 编 石远凯

编 委 （以姓氏笔画为序）

丁翠敏 马智勇 王 燕 王华庆 王哲海 白 鸥

石远凯 石建华 刘 莉 刘基巍 何小慧 吴世凯

宋永平 张 阳 张会来 张明智 张俊萍 张清媛

李玉富 李峻岭 李醒亚 陆佩华 陈 骏 陈正堂

郑大勇 洪小南 胡夕春 赵 琮 徐 农 郭其森

高玉环 程树群 韩晓红 樊青霞 潘宏铭

编辑助理 韩晓红 宋媛媛 唐 乐

前 言

第十二届中国肿瘤内科大会 (The 12th Chinese Symposium on Medical Oncology, CSMO) 和第七届中国肿瘤医师大会 (The 7th Annual Meeting of Chinese Association for Clinical Oncologists, CACO) 如期于2018年6月22日至24日在北京人卫酒店举行。

CSMO和CACO已经分别成功举办了十一届和六届。伴随着我国肿瘤内科和临床肿瘤学的不断发展, CSMO和CACO又开启了新的充满希望的一年。

今年的大会紧紧围绕一年来国内外肿瘤内科和临床肿瘤学及相关领域的最新进展和关注的热点问题, 在分子诊断、分子靶点检测、靶向治疗、免疫治疗、转化研究及抗癌新药的临床研究等方面开展学术活动。

会议共收到65篇论文, 经过专家委员会认真评选, 选出了大会口头汇报交流论文和壁报展示交流论文。这些论文从一个侧面反映了一年来我国肿瘤学相关领域取得的研究结果。

习近平总书记在党的十九大报告中强调, 人民健康是民族昌盛和国家富强的重要标志, 要完善国民健康政策, 实施健康中国战略, 为人民群众提供全方位全周期健康服务。李克强总理在今年两会政府工作报告中指出, 要加强癌症等重大疾病防治攻关, 使科技更好造福人民。孙春兰副总理不久前在国家癌症中心考察时指出, 加大对抗癌药研发的支持力度, 鼓励临床急需抗癌药的仿制研究, 让患者有更多用药选择。在国家一系列政策的支持下, “十三·五”期间我国抗癌新药研发的整体实力必将进一步得到增强, 越来越多的抗癌新药将进入临床研究。在可以预见的将来, 将有更多的原研新药上市, 造福我国的癌症患者, 带来肿瘤内科的繁荣和发展, 使药物治疗在肿瘤综合治疗中发挥更大的作用。

诚挚感谢国家癌症中心、中国医学科学院肿瘤医院内科和抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室的同仁们为大会成功召开所付出的辛勤劳动。

诚挚感谢全国同道对大会的支持。

为了满足同道们的要求, 我们把大会部分演讲嘉宾的演讲内容和收录的论文共同编辑出版了本书, 供同道们学习和参考。

祝大会圆满成功!

石远凯

国家癌症中心副主任

中国医学科学院肿瘤医院副院长

中国医师协会肿瘤医师分会会长

中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会前任主任委员

2018年5月27日



目 录

第一篇 专家文稿

呼吸系统肿瘤

1. 非小细胞肺癌免疫治疗的抉择——精准还是盲用? 陈正堂 (3)
2. ALK-TKI的耐药机制及耐药后的处理策略 郭其森, 郭璐 (6)
3. 晚期或转移性非小细胞肺癌一线治疗策略的优化 李醒亚 (14)
4. 精准医学时代小细胞肺癌诊疗的机遇和挑战 伊帆, 王阿曼, 刘基巍 (19)
5. 晚期肺鳞癌的全程管理 石建华 (25)
6. 晚期NSCLC: 精准靶点之上的非精准治疗 王哲海, 宋心宇 (29)
7. 晚期非小细胞肺癌PD-1/PD-L1临床研究进展及思考 张俊萍, 刘鹏敏 (33)
8. ROS1阳性NSCLC研究进展与挑战 董永权, 赵琼 (38)
9. 非小细胞肺癌罕见基因突变的研究治疗进展 杨广建, 王燕 (42)
10. ALK阳性非小细胞肺癌的治疗现状及进展 马迪, 李峻岭 (48)

消化系统肿瘤

11. 肝癌合并门静脉癌栓新分期及治疗策略 程树群, 吴孟超 (52)
12. 晚期食管癌治疗进展 樊青霞, 孟祥瑞, 王峰 (53)
13. 胃癌靶向治疗及免疫治疗进展 潘宏铭, 郑宇 (62)
14. 基于PDX模型的胃癌精准治疗, 离我们还有多远 徐农, 徐馨, 毛晨宇, 等 (68)
15. 晚期胰腺癌内科治疗现状及探索 孙婧华, 张阳 (71)
16. 原发性肝癌的药物治疗策略 郑大勇, 翁颢, 陈逢生, 等 (75)
17. 结直肠癌血清自身抗体研究进展 刘书霞, 韩晓红 (82)

淋巴造血系统肿瘤

18. 滤泡淋巴瘤分型、预后、治疗概述与进展 白鸥 (87)
19. 套细胞淋巴瘤的诊疗现状与进展 高玉环 (90)
20. 霍奇金淋巴瘤的治疗进展 赵喆, 何小慧 (93)
21. 外周T细胞淋巴瘤治疗进展 洪小南 (95)
22. CAR-T治疗难治复发B-ALL的临床经验分享 陆佩华 (98)
23. TKI时代CML治疗抉择和疾病管理 宋永平, 张龚莉, 李梦娟 (99)
24. 中国恶性淋巴瘤诊治现状及国际新进展 王宇, 闻淑娟, 李亚军, 等 (106)
25. 免疫化疗时代: IPI是否依然难以超越 张会来, 王先火, 李林玉 (121)
26. 淋巴浆细胞淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症诊断与治疗进展 张明智 (124)
27. 结外弥漫性大B细胞淋巴瘤 张清媛 (128)

乳腺肿瘤

28. CBCS指南药物部分更新.....	王磊苹, 胡夕春 (134)
29. 乳腺癌脑转移的诊疗规范和探索	吴世凯 (136)
其 他	
30. 肠道菌群与肿瘤相关性	陈 骏, 刘冬祺, 于若飞 (139)
31. 肿瘤相关深静脉血栓的防治策略	杨 丹, 丁翠敏 (144)
32. PD-1单抗治疗EB病毒感染并发嗜血细胞综合征及相关机制探讨.....	李玉富 (148)
33. 肿瘤代谢研究进展与个体化治疗	刘 莉 (153)
34. 少见和严重型irAE管理	马智勇, 王慧娟 (155)
35. 肿瘤免疫检查点抑制剂疗效预测标志物及耐药机制的研究进展	谭巧云, 石远凯 (163)

第二篇 论文摘要

口头汇报论文

1. 安罗替尼对晚期非小细胞肺癌患者生活质量的影响: ALTER0303 研究数据分析.....	斯晓燕, 张 力, 王汉萍, 等 (173)
2. The study of RET rearrangement in advanced primary non-small cell lung cancer and associated metastatic lesions	Chunwei Xu, Wenxian Wang, Wu Zhuang, et al (174)
3. EGFR突变肺腺癌肿瘤组织较野生型处于更严重的免疫抑制状态	于韶荣, 冯继锋 (175)
4. 培美曲塞二钠鞘内化疗用于非鳞非小细胞肺癌脑膜转移挽救性治疗的I期 探索性临床研究 (IPRLM, NCT03101579)	潘振宇, 杨国姿, 董丽华 (176)
5. 肺腺癌药物代谢酶SNP与培美曲塞联合顺铂疗效相关性研究...	魏 嵩, 隋馥勇, 陈 骏 (177)
6. EGFR与KRAS基因突变与早期肺腺癌临床病理特征的关系.....	姜 达, 王绍淳, 黄 芳, 等 (178)
7. 阿帕替尼用于多线治疗进展后晚期非小细胞肺癌的疗效、安全性和 生存分析.....	胡兴胜, 冯 宇, 刘雨桃, 等 (179)
8. 基因拷贝数变异预测II~III A期肺腺癌术后辅助化疗 疗效.....	谭巧云, 熊 腾, 杨 晟, 等 (180)
9. PD-L1和Blimp-1在DLBCL中的表达及对预后意义的研究.....	李彦肖, 高玉环, 马光宇 (181)
10. P-gp、Gst- π 、P53和Ki-67蛋白表达与弥漫大B细胞淋巴瘤患者临床特征及 化疗耐药机制相关性研究	车禹萱, 张辛未, 孙秀华, 等 (182)
11. 原发胃及肠道弥漫大B细胞淋巴瘤的临床差异	黄 昱, 石远凯, 刘 鹏, 等 (183)
12. 难治性脑转移瘤螺旋断层放疗的II期临床研究	肖建平, 马玉超, 毕 楠, 等 (184)
13. 影响早期舌鳞状细胞癌颈部淋巴结转移相关因素研究	隋馥勇, 魏 嵩, 张福胤 (185)
14. 高通量测序分析前列腺癌遗传变异谱	梁彩霞, 罗 文, 牛丽娟, 等 (186)
15. 抗肿瘤药物临床试验受试者压力及满意度研究	姜时雨, 刘 鹏, 杨 晟, 等 (187)
16. 探索预测I A期肺腺癌根治术后患者复发风险的 最佳列线图	杨 路, 赵 峻, 张 静, 等 (188)

壁报交流论文

17. 非小细胞肺癌患者肿瘤组织中驱动基因及热点基因的分子病理

- 检测分析 朱有才, 吴立新, 陈华飞, 等 (189)
18. 埃克替尼对EGFR突变型非小细胞肺癌脑转移的预后
因素分析 许春伟, 陈胜佳, 徐振武, 等 (190)
19. CEP72-ROS1: a novel ROS1 oncogenic fusion variant in lung adenocarcinoma identified by
next-generation sequencing Chunwei Xu, Wenxian Wang, Youcai Zhu, et al (190)
20. 120例远处转移小细胞肺癌患者的生存因素分析 胡爱民, 胡范彬 (191)
21. Clinical analysis of uncommon EGFR mutations in 16 cases of non-small cell
lung cancer Aimin Hu, Qunhui Wang (191)
22. 晚期肺腺癌叶酸代谢酶基因多态性与培美曲塞疗效的相关性研究 程 全, 陈 骏 (192)
23. 青年小细胞肺癌患者的临床特征、诊断、治疗及预后
研究 姜时雨, 郝学志, 李峻岭, 等 (193)
24. 癌结节在Ⅲ期结肠癌中对肿瘤TNM分期及预后探索性
研究 秦 琼, 杨 林, 王金万, 等 (194)
25. Anti-p53 autoantibody in blood as a biomarker in early detection of colorectal cancer:
a meta-analysis Shuxia Liu, Qiaoyun Tan, Yuanyuan Song, et al (195)
26. 3540例淋巴瘤临床病理类型分析 钟礼花, 陈芳芳, 王健超, 等 (196)
27. 非上呼吸道结外NK/T细胞淋巴瘤预后相关研究 张旭东, 张明智 (196)
28. 霍奇金淋巴瘤中程序性细胞死亡因子配体-1和P53的表达与相关性
预后意义 石华宙, 高玉环 (197)
29. PD-L1和p-STAT3蛋白在结外NK/T细胞淋巴瘤中的表达、临床意义及
预后 赵元元, 高玉环 (197)
30. The expressions of MYC, BCL2, and P53 and prediction of chemotherapy response in diffuse
large B-cell lymphoma Yuxuan Che, Safi Mohamed Hussein Omar, Xiuhua Sun, et al (198)
31. 3690例鼻咽癌活检标本EBER检测分析 许春伟, 卢建平, 陈燕坪, 等 (199)
32. 阿帕替尼治疗二次术后复发化疗失败晚期骨肉瘤一例并文献复习 许辉茹, 张俊萍 (199)
33. Bladder metastases from lung cancer: a case report Fan Fan, Jifeng Feng (200)
34. 二脂酰甘油激酶 γ 提示肝癌患者预后并通过负性调节葡萄糖转运体1发挥肝癌
抑制因子的作用 郭正阳, 贾俊巧, 姚明解, 等 (200)
35. CRISPR-Cas9技术敲除CD20在弥漫性大B细胞淋巴瘤利妥昔单抗耐药逆转中的
应用研究 彭 伟, 冯继锋 (201)
36. 二甲双胍通过调控PI3K-Akt信号通路在肺癌和淋巴瘤中发挥抑瘤
作用 李婧涵, 梁彩霞, 罗蓉蓉, 等 (202)
37. 多激酶抑制剂CT-707克服克唑替尼耐药的机制研究 梁彩霞, 吕贯廷, 张宁宁, 等 (203)
38. Treat severe rash caused by crizotinib with both Traditional
Chinese medicine and Western medicine: two case reports
and literature review Shuyue Zheng, Yanmei Peng, Wen Shen, et al (204)
39. 重组人血小板生成素治疗化疗后血小板减低的临床观察 刘京京, 胡长路 (205)
40. 恶性心包积液的腔内药物治疗与预后的相关性的初步探讨 吴艳芳, 罗 健 (205)
41. 阿片类药物联合加巴喷丁关于癌痛治疗的临床研究 姜 达, 闫晴宇, 董 倩, 等 (206)
42. Khorana风险评估模型预测住院肿瘤患者VTE风险的有效性

研究	张 雪, 姜 达, 刘嘉寅, 等 (206)
43. 重组人血小板生成素治疗肺癌患者化疗或放化疗后血小板减少的 临床分析	王文娟, 宋正波, 张沂平 (207)
44. 931例神经内分泌肿瘤临床病理特征分析	吴永芳, 许春伟, 王海艳, 等 (208)
收录论文摘要	
45. 448例胸腺肿瘤的临床病理特征	许春伟, 徐振武, 张 晶, 等 (209)
46. A novel oncogenic driver in a lung adenocarcinoma patient harboring epidermal growth factor receptor tandem kinase domain duplication (KDD) and response to afatinib	Chunwei Xu, Wenxian Wang, Youcai Zhu, et al (209)
47. HIP1-ALK fusion variant in non-small-cell lung cancer and response to crizotinib	Chunwei Xu, Wenxian Wang, Youcai Zhu, et al (210)
48. Dual drive coexistence of EML4-ALK and TPM3-ROS1 fusion in lung adenocarcinoma	Chunwei Xu, Wenxian Wang, Youcai Zhu, et al (211)
49. 表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂一线治疗非小细胞肺癌进展后联合抗血管 生成治疗的疗效及安全性分析	许辉茹, 张俊萍 (211)
50. 重组人血管内皮抑制素联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的 临床研究	姜 达, 韩 磊, 李 颖, 等 (212)
51. B和T淋巴瘤克隆性基因重排在恶性淋巴瘤中的运用 ...	陈芳芳, 钟礼花, 王健超, 等 (213)
52. A Case of Breast cancer with Her-2 gene reversion after the treatment of Herceptin	Yi Shi, Chunwei Xu, Jianping Lu, et al (213)
53. Upregulation of the long noncoding RNA SNHG3 promotes lung adenocarcinoma Proliferation	Liang Liu (214)
54. 外用中药“手足平”治疗抗血管生成抑制剂阿帕替尼相关手足皮肤反应的 临床观察	李 婧, 崔慧娟, 彭艳梅, 等 (214)
55. 急诊综合科患者及家属焦虑抑郁情况的初步观察	吴艳芳, 罗 健 (215)
56. 老年晚期Askin瘤一例治疗报告并文献综述	刘 鹏, 张 维, 靳 君, 等 (215)
57. 荧光原位杂交在淋巴瘤和软组织肿瘤诊断中的运用	陈芳芳, 钟礼花, 王健超, 等 (217)
58. 关于基因状态与肿瘤相关性静脉血栓关系的探讨	张 雪, 姜 达, 刘嘉寅, 等 (218)
59. Application Software for Dosage Adjustment in Advanced Cancer Patients with Pain: Study Protocol for a Single-arm, Open-label Trial	Hongnan Mo, Peng Liu, Shanshan Chen (219)
综述摘要	
60. 关注新一代肿瘤免疫治疗不良反应及处理——2017ESMO免疫治疗毒性管理 指南解读	谢晓冬 (220)
61. 去势抵抗性前列腺癌的预后影响因素研究进展	牟睿宇, 李小江 (220)
62. PI3K抑制剂在淋巴瘤靶向治疗中的研究进展	车禹萱, 孙秀华, 张 弦, 等 (221)
63. 霍奇金淋巴瘤靶向治疗进展	车禹萱, 孙秀华, 张 弦, 等 (221)
64. 浅谈肿瘤免疫治疗研究现状	宋文姬, 姜 达 (222)
65. 节拍化疗在晚期非小细胞肺癌治疗中的研究进展	冯 宇, 胡兴胜 (223)



第一篇

专家文稿

1. 非小细胞肺癌免疫治疗的抉择 ——精准还是盲用？

陈正堂

陆军军医大学新桥医院全军肿瘤研究所

近年来，肿瘤免疫治疗取得了突破性的进展，在《科学》杂志及其国际性非营利出版机构 AAAS 所挑选的 2013 年突破性科学成就名单上，癌症免疫治疗位居榜首。同年 49 届 ASCO 年会上一项 PD-1 单抗 I 期临床试验的惊人数据也标志着肿瘤免疫时代的到来。

在免疫治疗中，T 细胞活化是关键步骤。T 细胞的活化不但需要由抗原提呈细胞（antigenpresenting cell, APC）提供的第一信号刺激，同时还需要协同刺激分子提供的第二刺激。协同刺激分子不但提供增强免疫的共刺激信号还提供抑制免疫的共抑制信号，以达到调节免疫的作用，这些免疫抑制信号就是免疫检查点，免疫检查点的过度活化是肿瘤免疫抑制的重要原因。T 细胞通过肿瘤细胞表面抗原主要组织相容性复合体（major histocompatibility complex, MHC）识别肿瘤细胞，刺激 T 细胞活化。活化 T 细胞合成细胞分裂素，长时间处于活化状态的 T 细胞产生 PD-1，癌细胞产生 PD-L1，二者结合后抑制 T 细胞活化使得肿瘤细胞存活。当 PD-1 抗体存在时，会阻断 PD-1 和 PD-L1 的结合，T 细胞可以持续杀伤癌细胞。在肺癌中，只有组织和细胞表达 PD-1/PD-L1 时，应用 PD-1/PD-L1 单抗才能有较高响应率。若不检测下应用，I/II 期肺癌的疗效仅 40% 左右，III/IV 期仅 20% 左右。KEYNOTE-001 是一项大型、国际、I 期临床试验，它评估 pembrolizumab 治疗进展期非小细胞肺癌患者的不良反应、安全性和抗肿瘤作用，同时确定和证实肿瘤 PD-L1 表达水平与 pembrolizumab 治疗获益相关。

2017 年 NCCN 指南在生物标志物检测方面也做了重要更新，指出：晚期 NSCLC 除了应检测 EGFR、ALK、ROS-1 之外，不管是鳞癌还是腺癌都还应检测 PD-L1 表达。该指南主要是基于 2016 会议发布的 KEYNOTE-024 试验结果，PD-L1 高表达（≥50%）、非 EGFR/ALK 突变的非小细胞肺癌患者接受 Pembrolizumab 治疗比化疗的无进展生存期（PFS）更长，总生存期（OS）也 longer。免疫组化检测 NSCLC 中 PD-L1 表达，免疫治疗可一线应用于大于 50% 的患者，而大于 1% 可作为二线应用。2017 年第五版 NCCN 指南也提出，当 PD-L1 表达大于 50% 而 EGFR、ALK、ROS1 阴性时应该一线应用帕姆单抗，当疾病进展后治疗同一线化疗。

但是 PD-L1 表达似乎并不是唯一疗效预测指标，在 2017 年 ESMO 大会上报道了帕姆单抗治疗进展期胃癌的 KEYNOTE-059 试验，24 例患者中，96% 的患者有不同程度的肿瘤缩小，达到部分缓解的患者中大部分是 PD-L1 阳性患者，但同时也有 PD-L1 阴性和表达不明的患者。目前 PD-L1 检测平台很多，检测试剂也层出不穷，各种 PD-L1 检测方法之间存在一般的一致性，2017 年 JAMA Oncology 上对比了 4 种 PD-L1 检测方法的研究结果，只有 SP142 检测的一致性偏高。使用新鲜肺组织标本或陈旧标本检测 PD-L1 表达都是一样的。PD-L1 免疫组化（IHC）检测用于程序性死亡-1/程序性死亡配体 1（PD-L1）抑制剂治疗患者 PD-L1 表达的评估，这些 PD-L1 免疫组化（IHC）检测方法包括 PD-L1 IHC28-8 pharmDx（28-8）、PD-L1 IHC 22C3 pharmDx（22C3）、Ventana PD-L1 SP142（SP142）、Ven-

tana PD-L1SP263 (SP263)。抗体的不同和免疫组化检测平台的差异引发了对这些检测方法及其诊断应用是否有可比性的疑惑。2017年JAMA的一篇综述报道,当用于评估肿瘤细胞膜上的PD-L1表达时,28-8、22C3和SP263之间的一致性高,表明这三种检测方法临床应用于非小细胞肺癌可互换,但用于评估免疫细胞上PD-L1的表达,这三种方法不能互换。在推荐给常规临床应用前,实验室研发的PD-L1免疫组化检测方法(LDAs)需要严格的标准化。一项纳入58例晚期NSCLC患者回顾性研究表明:PD-1单抗在2线之后的治疗中EGFR敏感突变和ALK阳性的患者PD-1单抗治疗的PFS劣于驱动基因阴性的患者。可能原因是:PD-L1表达低,CD8⁺TILs浸润少。

其次,是微卫星状态。在肿瘤研究的历史进程中,MSI-H/dMMR绝对不是一个新概念。在外源性解除免疫细胞被抑制的情况下,这类癌细胞易于对免疫疗法产生响应。真正把这一认识付诸实践并取得巨大成功的是约翰霍普金斯大学医学院的Le医生,他在2015年5月30日ASCO年会的专场上汇报了KEYNOTE-016帕姆单抗研究结果,KEYNOTE-016研究旨在探索MMR基因状态指导下的抗PD-1免疫治疗在晚期癌症的价值。该II期临床研究纳入已经接受目前所有标准治疗后失败的晚期病例,根据MMR状态将患者分为3组:MMR缺陷(dMMR)的结直肠癌(CRC)、MMR正常(pMMR)CRC及dMMR其他肿瘤,并给予pembrolizumab 10 mg/kg,每2周给药。主要研究终点是20周时免疫相关客观有效率(irORR)和免疫相关无疾病进展生存期(irPFS)。

研究计划入组71例,实际入组41例患者(dMMRCRC 11例,pMMR CRC 21例,dMMR其他肿瘤9例)时已达到主要研究终点。3组患者20周irORR分别为40%、0和71%;20周irPFS分别为78%、11%和67%;而按传统RECIST评估的ORR和疾病控制率(DCR,CR+PR+SD)分别为dMMR CRC组40%、90%,pMMR CRC组0、11%,dMMR其他肿瘤组71%、71%。dMMR组的中位无进展生存(PFS)和总生存(OS)均尚未达到,而pMMR CRC组的PFS期和OS期则分别为2.2个月(HR 0.103, $P < 0.001$)和5.0个月(HR 0.216, $P = 0.02$)。这也提示错配修复状态可以预测派姆单抗等免疫检查点抑制剂的临床获益。肺癌中少见具有dMMR或MSI-H基因表型的肿瘤,该亚型不到所有实体瘤的1%,在最常见的结直肠癌也仅有5%~8%。86例dMMR不同肿瘤治疗反应率明显升高,但NSCLC和SCLC dMMR比例很小。因此,派姆单抗针对的不是大多数肿瘤人群,反而是特定的少数人群。由此可见,对于微卫星状态预测免疫治疗疗效,没有惊人的特异性。

另外,是肿瘤突变负荷(TMB)。带有MSI-H/dMMR亚型肿瘤细胞修复DNA的一些重要蛋白失去功能,使得DNA在复制过程中出错的概率大大增加,导致这类癌细胞中出现大量的DNA突变,从而产生大量异源抗原,PD-1治疗因而有效率高。2017年发表在新英格兰杂志的一项回顾性研究评估了肿瘤突变负荷与客观缓解率之间的关系,绘制出抗PD-1或抗PD-L1治疗时27种癌症的中位肿瘤突变负荷对应的客观缓解率。发现大部分实体瘤的ORR与TMB呈正相关。应用免疫检测点抑制剂如PD-1与CTLA-4抗体在肿瘤治疗中取得了良好的效果。对PD-1治疗后非小细胞肺癌进行全外显子测序,发现基因组突变负荷(mutation burden)与免疫治疗有效性相关。肿瘤突变负荷高者免疫治疗PFS明显延长。CheckMate 026三期临床试验结果显示,423例PD-L1表达 $\geq 5\%$ 的患者的中位PFS在Nivolumab治疗组为4.2个月,在化疗组的为5.9个月(HR=1.15, 95%CI 0.91~1.45; $P = 0.25$),中位OS分别为14.4个月和13.2个月。总体人群并没有显示免疫治疗优于化疗,但亚组分析结果显示,相比PD-L1,选择TMB作为Opdivo治疗NSCLC的biomarker,能更好地区分获益人群。该研究发现,在TMB高表达的病人中,采用Opdivo进行治疗后,ORR(客观缓解率47% vs 28%)和PFS(无进展生存期,9.7个月 vs 5.8个月)结果显著优于化疗。另外一项CheckMate-057研究提示:582例肺腺癌,纳武单抗组OS显著延长(12.2个月 vs 9.4个月),PFS无明显提高。据PD-L1表达水平,在PD-L1表达 $\geq 1\%$,纳武单抗组OS改善更明显(17.7个月 vs 9.0个月),但PD-L1表达 $< 1\%$,两组OS类似(10.5个月 vs 10.1个月)。

2017年ESMO上发布了血液肿瘤突变负荷检测在NSCLC患者免疫治疗中有突破进展。研究纳入

POPLAR研究的273例患者中的211个血浆样本，基于bTMB结果，回顾性分析发现，bTMB $\geq$ 10、bTMB $\geq$ 16和bTMB $\geq$ 20对于患者PFS和OS获益均有提示，而bTMB $\geq$ 16的预测水平最佳。

免疫治疗时代，给NSCLC患者带来了NSCLC精准免疫治疗。如同其他肿瘤，需要生物标志物检测帮助临床决策。虽然PD-L1表达检测获指南推荐，但仍有困境，EGFR/ALK 阴性、dMMR和TMB检测均有一定的辅助临床精准免疫治疗决策的作用，但不尽如人意。那么免疫治疗路在何方？需要进一步探索。

2. ALK-TKI的耐药机制及耐药后的处理策略

郭其森, 郭 璐

山东省肿瘤医院

一、引言

肺癌是引起人类恶性肿瘤相关性死亡的主要原因,也是世界范围内发病率和死亡率最高的恶性肿瘤。在过去的十余年中,肺癌靶向治疗与精准医学的迅速发展彻底改变了传统的以铂类药物为基础的联合治疗模式。随着基因组学的发展,个体化靶向治疗成为肺癌治疗的研发热点。目前已发现的肺癌驱动基因主要包括基因突变(EGFR、KRAS、PIK3CA、BRAF)与染色体重排(ALK、RET、ROS1)两大类。2007年,棘皮动物微管相关类蛋白4-间变性淋巴瘤激酶融合基因(EML4-ALK, echinoderm microtubule associated proteinlike4-anaplastic lymphoma kinase)首次在NSCLC患者中被发现^[1],继表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)之后为晚期NSCLC的靶向治疗推开了另一扇大门。ALK基因融合在不同分期的NSCLC患者中并不一致^[2-3],晚期患者的阳性率达8.7%~9.0%,而在早期患者中的阳性率仅为2.4%~8.6%^[4-6]。目前间变性淋巴瘤激酶酪氨酸激酶抑制剂(ALK-TKIs, anaplastic lymphoma tyrosine kinase inhibitors)主要有第一代克唑替尼(crizotinib)、第二代色瑞替尼(ceritinib)、艾乐替尼(alectinib)、brigatinib和第三代劳拉替尼(lorlatinib)等。

二、ALK-TKIs耐药机制

ALK-TKIs的耐药机制可以分为原发性耐药与获得性耐药两种,而获得性耐药主要为:依赖ALK的耐药机制和非依赖ALK的耐药机制两类。其中依赖ALK的耐药机制分为:①ALK激酶区域二次突变;②ALK基因拷贝数扩增;不依赖ALK的耐药机制分为:①旁路信号通路的激活;②其他机制,如细胞的转型等。

(一) 第一代ALK-TKIs: 克唑替尼

克唑替尼(crizotinib)是一种ALK、c-MET、ROS1酪氨酸激酶的竞争性ATP抑制剂,作为一种口服小分子ALK抑制剂,具有很高的特异性,能有效地抑制ALK自身磷酸化,是第一个获得FDA批准的ALK阳性NSCLC靶向治疗药物,是目前临床应用的主要药物。PROFILE1014随机Ⅲ期临床研究表明,克唑替尼能显著提高ALK阳性NSCLC患者一线治疗的无进展生存期和客观缓解率,且安全性良好,客观缓解率60%,无进展生存期达8~10个月,但往往在初始治疗后一年内出现克唑替尼耐药,其中,中枢神经系统转移最为常见。

与EGFR-TKIs耐药不可避免一样,克唑替尼也难以避免耐药的发生。其耐药机制可分为两类:药理学耐药和生物学耐药。其药理学耐药是因克唑替尼本身不可透过血脑屏障,而生理学耐药则包括依赖ALK的耐药机制和非依赖ALK的耐药机制两类。其中依赖ALK的耐药机制约占50%,包括:①ALK激酶区域二次突变(22%~33%):是最早明确的耐药机制^[7-8],一般来说,尽管存在TKI,目的激酶的二次突变会通过激活激酶及其下游信号通路而引起耐药。尽管许多突变被描述为远离活性位点,而这些突变通常发生在药物结合位点的表面周围。根据位置的不同,突变可以直接影响TKI与目

标激酶的结合,改变激酶的构象和(或)改变激酶的ATP结合亲和力。对 crizotinib 的获得性耐药的重要机制之一是在药物靶标中选择改变药物敏感性的点突变。最常见的耐药突变是 L1196M,不同点突变可以单独出现,也可以同时出现^[9]。Choi 等^[10]在 EML4-ALK 阳性 NSCLC 患者中首次报道了对 crizotinib 的耐药性。肿瘤在经过5个月的初步部分反应后恢复生长。对患者样本进行深度测序分析,发现 L1196M 突变和 C1156Y 替代率相对较高。L1196 残留是位于 ATP 口袋和 crizotinib 结合位点附近的一个保守的通道门控残留物。在这个二次突变,一个较小的残留(亮氨酸)被一个更大的残渣(蛋氨酸)取代。与较大的残留物相比,较小的残留物不会阻止抑制剂进入邻近疏水囊^[11]。L1196M 突变型 EML4-ALK 蛋白被发现具有较高的磷酸化水平^[12]。这些结果表明, L1196M 替代可以通过增加蛋白激酶活性来获得耐药。另一方面, C1156Y 突变导致了 crizotinib 的移位,以及药物结合位点的构象变化,最终降低了 crizotinib 的亲和力并导致耐药^[13]。有趣的是,一种不同的门控突变(L1196Q)在体外实验 crizotinib 耐药的 ALCL 细胞中被发现^[14]。同一篇论文描述了一个 I1171N 突变体对所有被测试的抑制剂都有耐药;这一突变随后在一位应用 crizotinib 后进展的 ALCL 患者中发现^[15]。Sasaki 和同事在 IMT 患者中描述了另一例 crizotinib 耐药的病例^[9]。这些研究者在复发肿瘤病灶的 RANBP2-ALK 激酶域发现 F1174L 突变。F1174L 突变早在神经母细胞瘤中发现^[16]。另一种突变体在同一位置, F1174V,也在 crizotinib 耐药的 ALK+NSCLC 患者中发现^[17]。一些其他的继发突变,如 S1206Y、G1202R、I151Tins、G1269A 也在 crizotinib-难治的 NSCLC 患者中发现^[7-8]。在神经母细胞瘤中常见的另一种 ALK 突变是 R1275Q^[18],在体外实验中证明可以增加 ALK 突变中 ATP 结合亲和力^[19]。②ALK 基因拷贝数扩增:另一种与 ALK 相关的耐药机制是 ALK 基因的扩增,其发生的频率低于二次突变,但同样是 crizotinib 的获得性耐药的公认原因。Katayama 等人在 crizotinib 治疗后进展的 15 例患者中,有 1 例报告了高水平的野生型 EML4-ALK 基因扩增^[8]。作者没有在样本中发现任何额外的二次突变。Doebele 等人也记录了 12 个 crizotinib 治疗后的病人,每个细胞中重排的 ALK 基因的拷贝数增加^[7]。在两个样本中一个出现重排的 ALK 基因中拷贝数增加(CNG)同时伴随 G1269A 的耐药突变。根据目前的临床证据,很难说在何种情况/因素下, ALK 基因的扩增足以使肿瘤细胞产生耐药性。ALK 位点的基因组扩增也被描述为在 ALCL 细胞系中介导 ALK TKI 抗性^[14, 20]。

当 ALK 融合基因激酶区域发生二次突变或拷贝数增加时, ALK 信号通路往往被保留,并在肿瘤的生存和耐药过程中发挥作用。因此,使用更加有效的第二代、第三代 ALK 抑制剂也许能够克服这些机制引起的继发性耐药问题。耐药突变的多样性使得耐药机制更为复杂,因此,采用更精确、敏感的检测方法如二代测序(next generation sequencing, NGS)是发现耐药机制的关键。

非依赖 ALK 的抵抗机制分为:①旁路信号通路的激活。一种重要的非依赖 ALK 的抵抗机制是通过基因改变、自分泌信号或反馈信号的失调来激活旁路信号通路,即使目标驱动基因被 TKI 抑制仍导致肿瘤细胞的存活和生长。旁路活化取代了肿瘤细胞对 ALK 通路的依赖,信号传导会绕过抑制剂作用的原始靶点,导致 ALK-TKIs 不能充分抑制肿瘤细胞生长,从而导致耐药的产生。其中一个例子是表皮生长因子受体(EGFR)激活^[9, 8, 21]。在 ALK-重排的肺癌细胞系中进行的研究表明,与亲代 crizotinib 敏感细胞相比,在没有出现二次突变/上调的 crizotinib 耐药细胞系中 EGFR 磷酸化增加,导致下游 ERK 和 AKT 信号途径的持续激活。然而,这些细胞没有出现 EGFR 突变或扩增,说明 EGFR 活性可能来自受体或配体上调^[9, 21]。在 crizotinib 治疗 3 个月后复发的 NSCLC 患者的细胞系中报道了继发突变 L1152R,与 EGFR 和 c-Met 过度激活^[9]。L1152R 突变影响了耐药细胞中克唑替尼相关抑制剂对下游 AKT 和 ERK 磷酸化的抑制作用。由于 L1152R 突变似乎与 ATP 结合的口袋没有直接接触^[22], L1152R 如何介导 ALK 抑制剂的耐药仍不清楚。此外,在存在干细胞因子(SCF)的情况下, c-KIT 基因扩增也被报道在患者样本中对 crizotinib 产生一定程度的耐药性。crizotinib 和 imatinib (c-KIT/ABL 抑制剂)的联合治疗能够克服 c-KIT 过度表达 crizotinib 耐药 H3122 细胞的耐药性^[8]。还有异常激活的信号通路包括 EGFR、KRAS^[23]、SRC、IGF-1R、HGF、MAPK、KIT 等^[24]。联合使用相关通路的抑制

剂可能会恢复对克唑替尼的敏感性。②其他机制。在 NSCLC，形态学的改变也被证明有助于 TKI 的抵抗。上皮间质转化 (epithelial mesenchymal transformation, EMT) 是一种形态学改变，是指细胞由上皮特性转变为间质细胞特性，上皮细胞失去极性和细胞间的连接，并变得更加纤维性和侵袭性，它是上皮细胞来源的恶性肿瘤获得迁移和侵袭能力的重要生物学过程。据报道，在 NSCLC 细胞系^[25]及肿瘤样本中^[26]，EMT 对第一和第二代 ALK TKIs 具有耐药性。近年来，多项研究结果提示 EMT 与肿瘤干细胞形成、耐药和肿瘤转移关系密切。在 NSCLC 中，Zhou 等^[27]报道 EMT 与酪氨酸激酶抑制剂的耐药相关。Kim 等^[25]在诱导的克唑替尼耐药细胞 H2228CR 中，发现 EMT 的标志蛋白 E-Cadherin、Vimentin 表达和细胞转移力有关，表明 EMT 与克唑替尼的耐药相关。另一项最近发现的 ALK TKIs 的耐药机制是由 NSCLC 实体向小细胞肺癌 (SCLC) 的组织学转化。多项研究报道了在 crizotinib^[28-29]、alectinib^[30-32] 和 ceritinib^[33] 治疗后进展的 NSCLC 患者的转变。小细胞肿瘤细胞中仍保留了 ALK 的表达。虽然转化机制尚未完全了解，但视网膜母细胞瘤 (RB) 基因的丧失似乎对这种转化很重要。在 SCLC 转化的患者中^[33]也发现了 TP53 和 PTEN 基因的突变。

(二) 第二代 ALK-TKIs

尽管第二代 ALK 抑制剂被证明具有更高的有效性和更强的选择性，但最大的挫折仍然是对它们的获得性耐药。

1. 色瑞替尼 (ceritinib) 是 ATP 竞争性小分子 ALK 抑制剂，其靶点包括 ALK、IGF-1R、InsR，其临床效价比克唑替尼高 20 倍，体外研究表明：能有效对抗 ALK 激酶区的 L1196M、G1269A、I1171T 和 S1206Y 突变，从而克服克唑替尼引起的耐药且对中枢神经系统转移有效。由于其在前期研究中的突出疗效，于 2014 年 4 月被美国 FDA 批准用于出现耐药的晚期 ALK 阳性 NSCLC 的治疗。ASCEND-4 一项随机、开放、III 期研究的结果，评估了 ceritinib 的疗效和安全性，与以铂为基础的化疗在晚期 ALK 重排 NSCLC 中的一线治疗相比。Ceritinib 治疗组的中位无进展生存期为 16.6 个月，而化疗治疗组为 8.1 个月。虽然 ceritinib 能够克服在 crizotinib 治疗后出现的一些 ALK 二次突变，但据报道 G1202R，F1174C/V 突变是 ceritinib 耐药突变的。结构分析显示，由于空间位阻 G1202R 替代导致了 ceritinib 结合的严重缺失^[34]。其他的二次突变，如 C1156Y、I1152T 和 L1152R，G1123S 也被证明与对 ceritinib 的耐药性有关^[35-36]。Friboulet 等在 11 例色瑞替尼耐药的患者活检标本中检测到 5 例患者激酶区域出现了二次突变：F1174C/V (17%) 和 G1202R (21%)。体外实验证实 C1156Y、L1152R 也介导了色瑞替尼的耐药。ceritinib 在体外和体内抑制了携带 crizotinib 耐药突变 L1196M、G1269A、I1171T 和 S1206Y 的 ALK 阳性细胞的生长，但未能抑制 G1202R 和 F1174C/V 突变体的生长。结构数据可以解释为什么 ceritinib 保留对某些 crizotinib 耐药突变体的效力：例如，虽然 Gly1269 至 Ala 的突变导致了与 crizotinib 卤代苯基环空间上的冲突，但预计它不会对 ceritinib 的结合产生任何影响。Ceritinib 与 Met1196 和 Leu1196 的相互作用也同样如此^[34]。Ryohei Katayama 等在色瑞替尼和克唑替尼耐药的患者中发现 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 过表达，且在细胞系中发现 P-gp/ABCB1 能介导色瑞替尼和克唑替尼耐药，沉默 ABCB1 基因或使用 P-gp 抑制剂能使细胞对药物再次敏感。P-gp 是一种能量依赖性药物排出泵，可以与抗肿瘤药物结合，也有 ATP 结合位点，结合药物后利用释放 ATP 的能量将药物泵出细胞外，使细胞内药物浓度不断降低，从而引起耐药。在 ALK+肺腺癌细胞系和小鼠异种移植模型中，RAS-MEK 通路被发现是 EML4-ALK 的关键下游效应物。在最近的一项研究中，在 ceritinib 治疗后的患者源的 ALK-移位肺癌细胞系中使用下一代测序分析，MAP2K1-K57N 激活突变被发现是导致 MEK 激活的主要基因改变。更重要的是，另一项研究证实，ALK/MEK 双重封锁不仅可以有效地克服，而且可以延缓 ALK TKI 的抵抗^[37-38]。

2. 艾乐替尼 (alectinib) 能有效对抗大多数的 ALK 激酶区突变尤其是占数量优势的 L1196M 突变，是一种强效的选择性 ALK 抑制剂。日本癌症国立中心医院一项随机、开放 III 期研究 J-ALEX 显示，艾乐替尼一线治疗 ALK 阳性患者的中位 PFS 为 20.3 个月，显著优于克唑替尼 (10.2 个月)，且耐