



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.02.004

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.02.004

· 综述与讲座 ·

# 晚期肺癌的联合治疗现状及进展

罗虎 胡雪婷 王康 周向东

[关键词] 肺癌; 晚期; 联合治疗

肺癌是全球恶性肿瘤相关性死亡的首要病因,也是中国发病率和死亡率均居首位的肿瘤<sup>[1]</sup>。肺癌分为非小细胞肺癌(NSCLC,约占80%~85%)和小细胞肺癌(SCLC,约占15%~20%)。大部分患者就诊时已属于晚期<sup>[2]</sup>。对于多数晚期肺癌患者而言,传统化疗仍然是其治疗的基础。随着精准治疗时代的到来及靶向治疗、免疫治疗的兴起,针对晚期肺癌的治疗方案逐渐多元化,单用化疗已经不能使肺癌患者获益达最大化,联合治疗成为晚期肺癌治疗的重要手段。本文分别对晚期 NSCLC 和 SCLC 的联合治疗现状和进展作简要综述。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81702293);陆军军医大学临床医学科研人才培养项目(2018XLC2002)

作者单位:400030 重庆,陆军军医大学第一附属医院呼吸与危重症医学科

通讯作者:周向东, E-mail: xiangdongzhou@126.com

## 一、非小细胞肺癌的联合治疗

### 1. 以化疗为基础的联合治疗

(1)化疗联合抗肿瘤血管生成治疗:血管生成是肿瘤发生、生长和转移的必经过程,也是其重要的生物学标志之一。血管内皮生长因子(VEGF)是血管生成的主要调节分子,VEGF 表达增加往往提示预后不佳,因此,VEGF 通路抑制剂也成为抗肿瘤治疗的武器之一<sup>[3]</sup>。基于欧美人群的 E4599 研究显示,与紫杉醇/卡铂化疗比较,贝伐珠单抗+紫杉醇/卡铂使患者中位总生存(OS)期从 10.3 个月延长至 12.3 个月( $HR=0.79$ ,  $P=0.003$ ),并首次显示晚期肺癌患者可生存 1 年以上;两组的中位无进展生存(PFS)期分别为 4.5 个月和 6.3 个月( $HR=0.66$ ,  $P<0.001$ )<sup>[4]</sup>。基于中国人群的 BEYOND 研究结果显示,紫杉醇/卡铂组与贝伐珠单抗+紫杉醇/卡铂组患者的中位 OS 期分别为 17.7 个月

- [26] Hellmann MD, Rizvi NA, Goldman JW, et al. Nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 012): results of an open-label, phase 1, multicohort study [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(1): 31-41.
- [27] Yi JS, Ready N, Healy P, et al. Immune Activation in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy Plus Ipilimumab [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(24): 7474-7482.
- [28] Govindan R, Szczesna A, Ahn MJ, et al. Phase III Trial of Ipilimumab Combined With Paclitaxel and Carboplatin in Advanced Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(30): 3449-3457.
- [29] Wu YL, Lu S, Cheng Y, et al. Nivolumab Versus Docetaxel in a Predominantly Chinese Patient Population With Previously Treated Advanced NSCLC: CheckMate 078 Randomized Phase III Clinical Trial [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(5): 867-875.
- [30] Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2019, 393(10183): 1819-1830.
- [31] Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(23): 2220-2229.
- [32] Gray JE, Villegas A, Daniel D, et al. Three-Year Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC: Update from PACIFIC [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, pii: S1556-0864(19)33529-4.
- [33] Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(22): 2078-2092.
- [34] Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy

- for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(21): 2040-2051.
- [35] Demaria S, Coleman CN, Formenti SC. Radiotherapy: Changing the Game in Immunotherapy [J]. *Trends Cancer*, 2016, 2(6): 286-294.
- [36] Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(24): 2288-2301.
- [37] Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(22): 2093-2104.
- [38] Carbone L, Pilotto S, Milella M, et al. Differential Activity of Nivolumab, Pembrolizumab and MPDL3280A according to the Tumor Expression of Programmed Death-Ligand-1 (PD-L1): Sensitivity Analysis of Trials in Melanoma, Lung and Genitourinary Cancers [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0130142.
- [39] Meng X, Huang Z, Teng F, et al. Predictive biomarkers in PD-1/PD-L1 checkpoint blockade immunotherapy [J]. *Cancer Treat Rev*, 2015, 41(10): 868-876.
- [40] Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance [J]. *Nature*, 2014, 515(7528): 568-571.
- [41] Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients [J]. *Science*, 2018, 359(6371): 97-103.

(收稿日期:2020-02-11)

(本文编辑:周三凤)

和 24.3 个月 ( $HR = 0.68, P = 0.154$ ); 与单纯化疗组比较, 联合组中位 PFS 期延长 2.7 个月 (6.5 个月比 9.2 个月,  $HR = 0.40, P < 0.0001$ ), 客观缓解率 (ORR) 增加 1 倍 (26% 比 54%), 疾病控制率 (DCR) 提高 6% (89% 比 95%); 安全性数据显示, 贝伐珠单抗组与单纯化疗组 3 级以上不良事件的发生率分别为 67%、61%, 严重不良事件的发生率均为 13%, 提示患者耐受良好<sup>[5]</sup>。

安罗替尼是我国自主研发的一种口服、新型多靶点小分子酪氨酸激酶抑制剂, 能够有效抑制 VEGF 受体 (VEGFR)、血小板衍生生长因子受体 (PDGFR)、成纤维细胞生长因子受体 (FGFR)、c-Kit 等多个靶点, 发挥抑制肿瘤血管生成及肿瘤生长的双重作用<sup>[6]</sup>。目前, 化疗联合安罗替尼一线治疗 NSCLC 的临床研究正在进行中, 疗效值得期待。

(2) 化疗联合免疫治疗: 免疫治疗主要通过激活机体的自体防御机制或给予机体外源性物质以调节机体对肿瘤的反应, 刺激机体的免疫反应以对抗、抑制和杀伤肿瘤细胞。目前研究最多的就是针对肿瘤免疫逃逸机制的免疫检查点抑制剂 (ICI)。ICI 又主要分为程序性细胞死亡蛋白-1 (PD-1) 及其配体 (PD-L1) 抑制剂与细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4) 抑制剂两种<sup>[7]</sup>。CheckMate、KEYNOTE、IMpower 等系列临床研究均表明 ICI 能够使患者显著获益。然而 ICI 并非对所有患者均有效。研究显示, 单药有效率仅为 20%, 如何提高免疫治疗的疗效? 联合化疗是一个很重要的方法。IMpower130 研究中, 免疫联合化疗组中位 OS 期为 18.6 个月, 单独化疗组为 13.9 个月 ( $HR = 0.79, P = 0.033$ ), 中位 PFS 期分别为 7.0 个月比 5.5 个月 ( $HR = 0.64, P < 0.0001$ ), 提示免疫治疗联合化疗可显著延长患者的生存期<sup>[8]</sup>。KEYNOTE-189 研究比较了 Pembrolizumab + 培美曲塞/铂类 (免疫联合化疗组) 和安慰剂 + 培美曲塞铂类化疗 (单纯化疗组) 一线治疗表皮生长因子受体 (EGFR)/间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 野生型晚期非鳞 NSCLC 患者的疗效, 该研究达到了 OS 和 PFS 共同主要终点: 与单纯化疗组比较, 免疫联合化疗组患者中位 OS 期得到显著改善 (未达到 OS 比 11.3 个月,  $HR = 0.49, P < 0.0001$ ), 中位 PFS 期为 8.8 个月比 4.9 个月 ( $HR = 0.52, P < 0.0001$ ); 次要终点方面: 免疫联合化疗组的 ORR 显著提高 (48% 比 19%,  $P < 0.0001$ ), 缓解持续时间 (DOR) 显著延长 (11.2 个月比 7.8 个月); 安全性分析结果显示, 总体人群中, 两组患者任意级别和 3 ~ 5 度不良事件 (AE) 的发生率均相似<sup>[9]</sup>。无论患者的 PD-L1 表达情况如何, 免疫联合化疗一线治疗转移性非鳞状 NSCLC 显示出持续且显著的 OS 获益。另外, KEYNOTE-407 研究

头对头比较了 Pembrolizumab + 卡铂和紫杉醇与安慰剂 + 化疗在初治的转移性鳞状 NSCLC 患者中的疗效, 研究结果进一步证实, 无论 PD-L1 表达水平如何, Pembrolizumab 联合化疗在 OS、PFS、ORR 和 DOR 方面均有显著获益<sup>[10]</sup>。基于上述研究, Pembrolizumab 联合化疗已经成为晚期 NSCLC 患者的一线治疗标准。

(3) 化疗联合<sup>125</sup>I 粒子植入: 对于失去手术机会的晚期肺癌患者而言, 化疗联合放疗是标准治疗方案。大量临床研究均证实了化疗联合放疗的有效性, 然而大部分处于晚期的肺癌患者一般情况均较差, 不能耐受化疗联合放疗所带来的不良反应。而不能耐受不良反应会导致放疗射线剂量降低, 进而引起患者疾病复发或进展。<sup>125</sup>I 粒子植入的出现打破了这一僵局, 其能释放 X 射线和  $\gamma$  射线, 随着距离的增加, 其能够迅速衰减。因此, <sup>125</sup>I 粒子能够充分作用于局部靶点, 而对病灶周围的正常组织影响极小。在国内一项临床研究中, <sup>125</sup>I 粒子植入联合化疗组和单纯化疗组的中位 OS 期分别为 13.5 个月比 9.0 个月, 中位 PFS 期分别为 8.0 个月比 5.0 个月。化疗联合<sup>125</sup>I 粒子植入能够更好地控制局部病灶, 同时也未增加其他严重并发症的发生<sup>[11]</sup>。

## 2. 以靶向治疗为基础的联合治疗

自从以 EGFR 和 ALK 为代表的肿瘤驱动基因被发现以来, 肺癌治疗领域掀起了一场靶向治疗的革命<sup>[12]</sup>。在晚期 NSCLC 患者中, 约有 1/3 患者携带突变的驱动基因, 尤其在亚裔人群中 EGFR 的突变率更高<sup>[13]</sup>。近年来, 酪氨酸激酶抑制剂 (TKIs) 在各大临床研究中展现出确切的疗效和轻微的不良反应, 并成为驱动基因突变阳性的晚期 NSCLC 患者的标准一线治疗。以 IPASS 研究为首的各大研究证实了 EGFR-TKIs 较传统化疗显著延长 EGFR 突变阳性的晚期 NSCLC 患者的 PFS 期<sup>[14-19]</sup>。随后, FLAURA 研究带来了更加振奋人心的研究成果, 与一线 EGFR-TKIs 比较, 第 3 代 EGFR-TKI 奥西替尼可显著改善 PFS 期 (18.9 个月比 10.2 个月,  $HR = 0.46$ ), 特别是在脑转移患者亚组中, PFS 期也显著延长 (15.2 个月比 9.6 个月,  $HR = 0.47$ )<sup>[20]</sup>。此外, 以 PROFILE 1014 研究为首的各项研究证实以克唑替尼为代表的 ALK-TKIs 极大提升了 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者的疗效<sup>[21-22]</sup>。然而, 一线 TKIs 治疗不可避免地面临耐药问题, 多数患者在用药 1 年左右即出现耐药, 最终导致疾病进展甚至死亡<sup>[23]</sup>。目前, 为延缓一线 TKIs 耐药, 最常采用的策略为联合治疗, 其中主要包括 TKIs 联合化疗、抗血管生成治疗及免疫治疗。

(1) TKIs 联合化疗: FASTACT-2 研究首次证实化疗联合 EGFR-TKIs 较传统化疗的疗效显著提高。与单用

多西他赛/铂类比较,联合厄洛替尼后患者 PFS 期有所延长(中位 PFS 期为 7.6 个月比 6.0 个月,  $HR=0.57$ ,  $P<0.0001$ ),在 EGFR 突变阳性的亚组中疗效更为显著(中位 PFS 期为 16.8 个月比 6.9 个月,  $HR=0.25$ ,  $P<0.0001$ ;中位 OS 期为 31.4 个月比 20.6 个月,  $HR=0.48$ ,  $P=0.009$ ),且联合用药人群与单用化疗人群严重不良反应发生率无明显差异(31%比 34%)<sup>[24]</sup>。随后, JMIT 研究证实吉非替尼联合培美曲塞较吉非替尼单药延长了患者的 PFS 期(15.8 个月比 10.9 个月,  $HR=0.68$ ,  $P=0.029$ ),但 OS 期及 ORR 并无明显提高(OS 期:36.1 个月比 36.8 个月; ORR:80.2%比 73.8%),且严重不良事件的发生率明显升高(42%比 19%,  $P=0.001$ )<sup>[25]</sup>。近期, NEJ009 研究证实,接受吉非替尼联合培美曲塞及卡铂治疗的患者较单用吉非替尼的患者不仅 PFS 期和 OS 期均明显延长(PFS 期:20.9 个月比 11.9 个月,  $HR=0.49$ ,  $P<0.001$ ; OS 期:50.9 个月比 38.8 个月,  $HR=0.722$ ,  $P=0.021$ ), ORR 也明显提高(84%比 67%,  $P<0.001$ ),但联合组  $\geq 3$  级的不良事件发生率也明显升高(65.3%比 31.0%)<sup>[26]</sup>。

(2) TKIs 联合抗血管生成治疗: EGFR 与 VEGF 有共同的下游信号通路,二者在功能方面存在一定联系<sup>[27]</sup>。既往研究提示, EGFR 与 VEGF 的双重阻断有望发挥协同抑制肿瘤细胞生长作用<sup>[28]</sup>。 J025567 研究对比分析了厄洛替尼联合贝伐珠单抗与厄洛替尼单药治疗 EGFR 基因突变阳性 NSCLC 患者的临床疗效,结果提示联合治疗明显延长患者的中位 PFS 期(16.0 个月比 9.7 个月,  $HR=0.54$ ,  $P=0.0015$ )<sup>[29]</sup>。随后, BELIEF<sup>[30]</sup>和 SAKK19/09<sup>[31]</sup>两项临床研究也为厄洛替尼联合贝伐珠单抗治疗 EGFR 基因突变晚期 NSCLC 的有效性提供了强有力的证据支持。 NEJ026 是首个评估厄洛替尼联合贝伐珠单抗治疗效果及安全性的 III 期临床研究,其结果亦证实该联合治疗较厄洛替尼单药治疗的有效性(PFS 期:16.9 个月比 13.3 个月,  $HR=0.605$ ,  $P=0.016$ ),但两组患者的 ORR(72%比 66%)及 DCR(95%比 96%)均无明显差异,且联合组严重不良事件的发生率增高近 1 倍(88%比 46%)<sup>[32]</sup>。在 2019 年的 ESMO 会议上, CTONG1509 研究公布了厄洛替尼联合贝伐珠单抗治疗在中国人群中的数据,与 NEJ026 研究的结果相似,联合组患者的 PFS 期较单药组明显延长(18.3 个月比 11.3 个月,  $HR=0.55$ ,  $P<0.001$ ),但 ORR 仍无明显提高(86.3%比 84.7%,  $P=0.741$ ),且严重不良事件的发生率明显增高。

(3) TKIs 联合免疫治疗:虽然有体外实验及动物研究表明 TKIs 联合 ICI 具有抑制肿瘤细胞生长并延长生存时间的作用,但 EGFR 突变却被认为与肿瘤浸

润性 T 细胞缺乏相关<sup>[33]</sup>,因此一些临床研究开始探索 TKIs 联合 ICI 是否能为驱动基因突变阳性的 NSCLC 患者带来更大的获益。 CheckMate012 研究显示,一线厄洛替尼治疗失败后的 NSCLC 患者二线接受厄洛替尼联合 Nivolumab 治疗有较好的耐受性,3 级不良事件的发生率为 19%,且无 4 级及以上不良事件的发生。在疗效方面, ORR 为 19% (3/20), 24 周时 PFS 率为 48%,并未显示出明显的优势<sup>[34]</sup>。 KEYNOTE-021 研究探索了 EGFR-TKIs 联合 Pembrolizumab 一线治疗 EGFR 突变阳性的 NSCLC 患者,结果表明,厄洛替尼联合 Pembrolizumab 治疗的耐受性较好,3 级不良事件的发生率为 33.3% (4/12),其中最常见的不良反应为皮疹。而接受吉非替尼联合 Pembrolizumab 治疗的 7 例患者中,有 5 例(71.4%)出现了 3~4 级的肝损伤。在疗效方面,厄洛替尼联合组也明显优于吉非替尼联合组(ORR:41.7%比 14.3%;中位 PFS 期:19.5 个月比 1.4 个月;中位 OS 期:未达到 OS 比 13.0 个月),且在 PD-L1 TPS  $\geq 50\%$  的亚组人群中获益更为明显<sup>[35]</sup>。而在 CAURAL 研究中,奥西替尼联合度伐单抗治疗大大增加了间质性肺炎的发生率<sup>[36]</sup>。因此,从目前的研究结果来看, TKIs 与 ICI 联合治疗在 EGFR 突变阳性的 NSCLC 患者中较 TKIs 单药并未显示出明显的优势。

## 二、小细胞肺癌的联合治疗

SCLC 约占所有肺癌的 15%~20%,恶性程度高,侵袭能力强,患者预后极差,5 年生存率不到 5%。 SCLC 常分为局限期 (LS-SCLC) 和广泛期 (ES-SCLC)。传统的放化疗依然是当前 SCLC 的标准治疗方案<sup>[37]</sup>。近年来, NSCLC 的靶向、免疫、抗血管生成等新药不断涌现,针对 SCLC 的相关临床研究结果也相继公布。下面对 SCLC 的治疗现状及相关最新研究进行综述。

### 1. 化疗联合放疗

针对局限期  $T_{1-2}N_0$  SCLC 的患者,目前推荐采用手术+辅助化疗或辅助放疗,而对于超过  $T_{1-2}N_0$  的 LS-SCLC 患者,根据不同的体力状况评分,采取化疗联合或不联合同步或序贯放疗的治疗方案。针对 ES-SCLC 患者,目前的一线治疗方案主要以含铂双药化疗为主。一线化疗方案主要为依托泊苷+顺铂/卡铂及伊立替康+顺铂/卡铂。同步放化疗是 LS-SCLC 的标准治疗,但放疗的剂量及分割方式有待进一步探索。每日两次的放疗方式是当前的标准方法, III 期 CONVERT 研究重新探索了 LS-SCLC 的最佳放疗方式<sup>[38]</sup>。入组患者中 1 组接受胸部放疗每日两次 (BD 组, 45 Gy/30 F/19 d),另 1 组接受胸部放疗每日 1 次 (OD 组, 66 Gy/33 F/45 d)。BD 组和 OD 组的 OS 期分

别为 30 个月和 25 个月 ( $HR = 0.18, P = 0.14$ )。两组的不良反应相似,由于此项研究是为了证实每日 1 次同期放化疗的优效性,因此研究未能达到主要研究终点,当前 LS-SCLC 接受放疗时,标准分割方式仍然是每日两次。针对化疗取得完全缓解或部分缓解的 LS-SCLC 患者,可接受预防性脑放疗 (PCI);但针对 ES-SCLC 患者,近年来研究显示 PCI 获益有限。

## 2. 化疗联合免疫治疗

各种免疫治疗药物在 NSCLC 研究领域取得较好研究结果,但在 SCLC 中却差强人意。CheckMate032 研究评估了 Nivolumab 单药或联合 Ipilimumab 治疗经治愈复发性 LS-SCLC 或 ES-SCLC 的治疗效果,研究发现, Nivolumab 与 Ipilimumab 联合治疗组的 ORR 为 25%, 明显优于 Nivolumab 单药治疗组的 11%<sup>[39]</sup>。据此, Nivolumab 获批可单药或联合 Ipilimumab 用于复发性 SCLC 的三线治疗。而另一项评估 Ipilimumab + 依托泊苷 + 顺铂对比依托泊苷 + 顺铂治疗新发 ES-SCLC 的临床研究却显示,化疗过程中加入 Ipilimumab 并不能显著提高患者的 OS 期与 PFS 期<sup>[40]</sup>。

2018 年 IMpower 133 研究更改了 ES-SCLC 的一线治疗,EC 方案的基础上联合 Atezolizumab 可以给患者带来 PFS 及 OS 双重获益:免疫联合组和单纯化疗组中位 PFS 期分别为 5.2 个月比 4.3 个月 ( $HR = 0.77, P = 0.02$ ),中位 OS 期分别为 12.3 个月比 10.3 个月 ( $HR = 0.70, P = 0.007$ )。不同亚组患者均有生存获益<sup>[41]</sup>。基于该项研究结果, Atezolizumab 联合依托泊苷/卡铂成为 ES-SCLC 一线治疗新标准。另外, Pembrolizumab 联合化疗一线治疗 ES-SCLC 的 III 期随机对照临床研究 (KEYNOTE-604) 初步结果显示, Pembrolizumab + 化疗联合治疗组 PFS 期得到显著改善 ( $HR = 0.75, 95\% CI 0.61 \sim 0.91$ ),而联合组 OS 期虽有所改善,但数据差异无统计学意义 ( $HR = 0.80, 95\% CI 0.64 \sim 0.98$ )。

## 3. 化疗联合抗肿瘤血管生成治疗

一项评估贝伐珠单抗联合 EP 方案用于 ES-SCLC 患者一线治疗的多中心 III 期随机临床研究结果显示, EP 组与 EP + 贝伐珠单抗组的 ORR 分别为 55.3% 和 58.4% ( $P = 0.657$ ),中位 PFS 期为 5.7 个月和 6.7 个月 ( $P = 0.03$ ),中位 OS 期为 8.9 个月和 9.8 个月 ( $P = 0.113$ ),提示贝伐珠单抗联合标准 EP 方案可以明显提高 PFS 期,且耐受性良好,但不能显著改善 ES-SCLC 患者的总生存率<sup>[42]</sup>。其他多项临床研究也得出类似结论<sup>[43]</sup>。Spigel 等报告的一项一线伊立替康/卡铂方案化疗后舒尼替尼维持治疗 ES-SCLC 的 II 期临床试验结果显示,接受舒尼替尼维持治疗患者的中位疾病进展时间 (TTP) 为 8.4 个月,1 年 OS 率为 85%,未接

受舒尼替尼维持治疗患者的中位 TTP 为 3.8 个月, OS 期均未达到 1 年,提示 ES-SCLC 患者经含铂双药化疗后舒尼替尼维持治疗可能带来显著的生存获益<sup>[44]</sup>。ALTER0303 研究评估了安罗替尼用于复发性 SCLC 的三线及以上治疗的疗效,研究结果显示,安罗替尼相比安慰剂不仅能延长 PFS 期,还能显著改善 OS,且安全性良好<sup>[45]</sup>。对于经二线化疗失败的复发 SCLC 患者,安罗替尼成为大有希望的治疗选择,目前中国国家药品监督管理局 (NMPA) 已批准其用于 SCLC 三线治疗,目前安罗替尼联合化疗在 ES-SCLC 二线治疗中的有效性和安全性研究正在进行中。

综上所述,联合治疗已成为晚期肺癌治疗的重要手段。除上述联合治疗方案外,免疫治疗联合抗肿瘤血管生成药物、免疫治疗联合免疫治疗、3 种及 3 种以上治疗方案的联合策略 (如化疗 + 靶向治疗 + 抗肿瘤血管生成、化疗 + 免疫治疗 + 抗肿瘤血管生成等) 均在不断探索中。众多研究表明联合治疗确实有益于提高患者的生存期,但其关键在于联合治疗的策略和时机。当一种治疗有效率较高时,是否有必要一线联合其他治疗值得探讨。此外,这样的联合虽在一定程度上延长了 PFS 期,却极大地增加了不良事件发生率,同时也增加了患者的经济负担,不符合卫生经济学原则,更不符合药物疗效最大化原则。因此,在未来不断开拓创新的联合治疗模式中,联合治疗的策略和时机也是需要重点关注的问题。

## 参 考 文 献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer [J]. N Engl J Med, 2008, 359(13): 1367-1380.
- [3] Barr MP, Gray SG, Gately K, et al. Vascular endothelial growth factor is an autocrine growth factor, signaling through neuropilin-1 in non-small cell lung cancer [J]. Mol Cancer, 2015, 14: 45-59.
- [4] Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2006, 355(24): 2542-2550.
- [5] Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. BEYOND: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Phase III Study of First-Line Carboplatin/Paclitaxel Plus Bevacizumab or Placebo in Chinese Patients With Advanced or Recurrent Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(19): 2197-2204.
- [6] 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.
- [7] Kichenadasse G, Miners JO, Mangoni AA, et al. Association Between Body Mass Index and Overall Survival With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer [J]. JAMA Oncol, 2019. [Epub ahead of print].
- [8] West H, McCleod M, Hussein M, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2019, 20(7): 924-937.

- [9] Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(22):2078-2092.
- [10] Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(2):2040-2051.
- [11] Xiang Z, Li G, Liu Z, et al. 125I Brachytherapy in Locally Advanced Nonsmall Cell Lung Cancer After Progression of Concurrent Radiochemotherapy[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(49):e2249.
- [12] Kris MG, Johnson BE, Berry LD, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs[J]. *JAMA*, 2014, 311(19):1998-2006.
- [13] Shi Y, Au JS, Thongprasert S, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER) [J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(2):154-162.
- [14] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(10):947-957.
- [15] Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(8):735-742.
- [16] Shi YK, Wang L, Han BH, et al. First-line icotinib versus cisplatin/pemetrexed plus pemetrexed maintenance therapy for patients with advanced EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (CONVINCE): a phase 3, open-label, randomized study [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(10):2443-2450.
- [17] Park K, Tan EH, O'Byrne K, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(5):577-589.
- [18] Yang JC, Wu YL, Schuler M, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(2):141-151.
- [19] Wu YL, Cheng Y, Zhou X, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(11):1454-1466.
- [20] Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2):113-125.
- [21] Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(25):2385-2394.
- [22] Planchard D, Boyer MJ, Lee JS, et al. Postprogression Outcomes for Osimertinib versus Standard-of-Care EGFR-TKI in Patients with Previously Untreated EGFR-mutated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(7):2058-2063.
- [23] Wu SG, Shih JY. Management of acquired resistance to EGFR TKI-targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(11):38.
- [24] Wu YL, Lee JS, Thongprasert S, et al. Intercalated combination of chemotherapy and erlotinib for patients with advanced stage non-small-cell lung cancer (FASTACT-2): a randomised, double-blind trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(8):777-786.
- [25] Cheng Y, Murakami H, Yang PC, 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.
- [26] 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.
- [27] Gridelli C, Maione P, Rossi A, et al. The role of bevacizumab in the treatment of non-small cell lung cancer: current indications and future developments[J]. *Oncologist*, 2007, 12(10):1183-1193.
- [28] Ciardiello F, Caputo R, Damiano V, et al. Antitumor effects of ZD6474, a small molecule vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, with additional activity against epidermal growth factor receptor tyrosine kinase[J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(4):1546-1556.
- [29] Yoshida K, Yamada Y. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomized, multicenter, phase II study[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2015, 4(3):217-219.
- [30] Rosell R, Dafni U, Felip E, et al. Erlotinib and bevacizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer and activating EGFR mutations (BELIEF): an international, multicentre, single-arm, phase 2 trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(5):435-444.
- [31] Gautschi O, Mach N, Rothschild SI, et al. Bevacizumab, Pemetrexed, and Cisplatin, or Bevacizumab and Erlotinib for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Stratified by Epidermal Growth Factor Receptor Mutation; Phase II Trial SAKK19/09 [J]. *Clin Lung Cancer*, 2015, 16(5):358-365.
- [32] Saito H, Fukuhara T, Furuya N, et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(5):625-635.
- [33] Rutledge WC, Kong J, Gao J, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes in glioblastoma are associated with specific genomic alterations and related to transcriptional class [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(18):4951-4960.
- [34] Gettinger S, Hellmann MD, Chow LQM, et al. Nivolumab Plus Erlotinib in Patients With EGFR-Mutant Advanced NSCLC [J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(9):1363-1372.
- [35] Yang JC, Gadgeel SM, Sequist LV, et al. Pembrolizumab in Combination With Erlotinib or Gefitinib as First-Line Therapy for Advanced NSCLC With Sensitizing EGFR Mutation [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(3):553-559.
- [36] Oshima Y, Tanimoto T, Yuji K, et al. EGFR-TKI-Associated Interstitial Pneumonitis in Nivolumab-Treated Patients With Non-Small Cell Lung Cancer [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(8):1112-1115.
- [37] Farago AF, Keane FK. Current standards for clinical management of small cell lung cancer [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2018, 7(1):69-79.
- [38] Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, et al. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(8):1116-1125.
- [39] Ready NE, Ott PA, Hellmann MD, et al. Nivolumab Monotherapy and Nivolumab Plus Ipilimumab in Recurrent Small Cell Lung Cancer: Results From the CheckMate 032 Randomized Cohort [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(3):426-435.
- [40] Reck M, Luft A, Szczesna A, et al. Phase III Randomized Trial of Ipilimumab Plus Etoposide and Platinum Versus Placebo Plus Etoposide and Platinum in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(31):3740-3748.
- [41] Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(23):2220-2229.
- [42] Tiseo M, Boni L, Ambrosio F, et al. Italian, Multicenter, Phase III, Randomized Study of Cisplatin Plus Etoposide With or Without Bevacizumab as First-Line Treatment in Extensive-Disease Small-Cell Lung Cancer; The GOIRC-AIFA FARM6PMFJM Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(12):1281-1287.
- [43] Zhu YJ, Zhang HB, Liu YH, et al. Meta-analysis of the role of bevacizumab in extensive stage small cell lung cancer [J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(1):655-664.
- [44] Spigel DR, Greco FA, Zubkus JD, et al. Phase II trial of irinotecan, carboplatin, and bevacizumab in the treatment of patients with extensive-stage small-cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2009, 4(12):1555-1560.
- [45] 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.

(收稿日期:2020-01-11)

(本文编辑:周三凤)