

肿瘤内科学专题

· 专家述评 ·



[专家简介] 姚文秀,女,肿瘤学博士,电子科技大学附属肿瘤医院·四川省肿瘤医院肿瘤内科主任医师,肿瘤内科中心副主任兼胸部肿瘤内科主任,电子科技大学医学院及成都医学院硕士研究生导师;四川省抗癌协会肿瘤疼痛学专业委员会主任委员;中华医学生物免疫学会肿瘤学分会副主任委员;中华免疫学会四川分会肿瘤免疫专业委员会副主任委员;四川省女医师协会肿瘤治疗专业委员会副主任委员;四川省肿瘤性疾病医疗质量控制中心业务主任;成都市肿瘤预防与控制专业委员会副主任委员;四川省有突出贡献优秀专家;四川省国际医学交流促进会理事;四川省卫生厅学术技术带头人;担任《肿瘤预防与治疗》杂志编委。目前在国内外学术期刊上发表论文 70 余篇,主持四川省科技厅和四川省卫生厅课题及吴阶平科学基金课题多项。



[专家简介] 魏于全,男,博士,教授,博士生导师,中国科学院院士。原四川大学副校长,华西医院临床肿瘤中心主任与生物治疗国家重点实验室主任,中国医药生物技术协会理事长,国家生物治疗协同创新中心负责人,国家综合性新药研究开发技术大平台负责人。《Signal Transduction and Targeted Therapy》共同主编,《Human Gene Therapy》副主编,《Current Molecular Medicine》副主编。科技部“973”项目首席科学家,国家自然科学基金创新研究群体负责人,教育部“长江学者奖励计划”特聘教授,1997 年国家杰出青年科学基金获得者,国家“百千万人才工程”第一、二层次人选,十五“863”生物与农业技术领域生物工程技术主题专家组组长,十二五“863”生物与医学领域生物技术药物主题专家组成员。已在国际杂志上发表 SCI 论文 300 多篇。

肿瘤内科治疗的现状与未来*

姚文秀,李鑫 综述,魏于全[△] 审校

610041 成都,四川省肿瘤医院·研究所,四川省癌症防治中心,电子科技大学医学院 肿瘤内科中心(姚文秀、李鑫);610041 成都,四川大学 生物治疗国家重点实验室(魏于全)

[中图分类号] R73 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2019.09.001

引文格式: Yao WX, Li X, Wei YQ. Present and future of medical treatment for cancer[J]. J Cancer Control Treat, 2019, 32(9):743-748. [姚文秀,魏于全. 肿瘤内科治疗的现状与未来[J]. 肿瘤预防与治疗,2019,32(9):743-748.]

随着居民平均寿命的延长、体检意识的增强、检测水平的提高及生活环境、饮食习惯等因素的改变,恶性肿瘤已经成为全球最为常见的死亡率较高的疾病之一。据统计,2012 年全球恶性肿瘤新诊断及死亡病例分别为 1 810 万和 960 万^[1]。近年来中国恶性肿瘤的发病率及死亡率也呈逐年上升趋势,据 2018 年中国肿瘤登记年报显示,2014 年我国有恶性

肿瘤新发病例 380.4 万,死亡病例 229.6 万^[2]。

肿瘤内科治疗作为延长癌症患者生存期、改善患者生活质量的治疗手段之一,是从 20 世纪初期发展起来的。随着医学的不断发展,在肿瘤内科学的基础上,目前已衍生出多种治疗方式,如化学药物治疗、内分泌治疗、分子靶向治疗、免疫基因治疗等。不同的时代对肿瘤内科治疗的看法不尽相同,其在综合治疗中的作用、地位也不一样。在早期的临床实践中肿瘤内科治疗主要采取化学药物治疗,但随着分子生物学技术的进步及快速发展,肿瘤的分子靶向治疗、免疫治疗已成为当前肿瘤内科治疗的热点,化学药物治疗作为中晚期癌症患者治疗的基石

[收稿日期] 2019-08-25 [修回日期] 2019-08-28

[基金项目] * 吴阶平科学研究基金会课题(编号:320675018536)

[通讯作者] [△]魏于全, E-mail: yqwei@vip.sina.com

地位受到较大挑战。本文将从肿瘤化疗、分子靶向治疗、免疫治疗三个方面进行评述。

1 肿瘤化疗的发展、现状与未来

化学药物治疗是肿瘤内科治疗的主体,化疗药物作为肿瘤治疗手段之一是从上个世纪 40 年代开始的,至今已有近 80 年的历史。1946 年在二次世界大战期间 Gilman 和 Philips 将氮芥用于淋巴瘤的治疗,开启了肿瘤化学药物治疗的新纪元^[3-6]。20 世纪 50 年代环磷酰胺、甲氨喋呤、5-氟尿嘧啶相继开始应用于恶性肿瘤的治疗,到上世纪七、八十年代随着阿霉素、顺铂和卡铂等新的化疗药物出现,开始采用两药、三药联合应用于恶性肿瘤的内科治疗,取得了疗效的提高,这些药物在化疗敏感的瘤种如睾丸精原细胞瘤、女性滋养叶细胞肿瘤、儿童白血病和霍奇金淋巴瘤的治疗上达到了根治的效果^[7]。至上世纪 90 年代,随着紫杉醇等新药被开发应用,肿瘤的治疗效果再次得到了提高。在 20 世纪 60 年代,外科手术和放射治疗一直主导着癌症治疗领域,直到后来人们越来越清楚的认识到了由于肿瘤的生物特性,肿瘤存在微转移,即使经过更激进的局部治疗后,肿瘤治愈率仍稳定在 33% 左右^[7]。20 世纪 70 年代在乳腺癌患者的研究中发现应用化疗联合手术或放疗可以治疗微转移,由此辅助化疗诞生^[7-8]。对手术、放疗、化疗三种治疗手段进行有效组合,可以使其抗肿瘤效果最大化,同时减少对正常组织的损伤,联合治疗模式从而成为恶性肿瘤标准的治疗模式。

进入 21 世纪以来,除了培美曲塞、托泊替康、紫杉醇脂质体及白蛋白紫杉醇外,新型化疗药物探索已经处于停滞状态,治疗效果也达到平台期。由于单纯化疗有效率有限,且随着化疗周期数的增加,毒副作用累积,对于晚期肿瘤患者的治疗需要新的更精准有效的治疗药物出现才能打破僵局。随着分子生物学、基因组学的发展,目前临床上已经涌现出抗血管生成药物、靶向治疗药物、免疫治疗药物,大有逐渐替代化学药物治疗的趋势。但现有研究均表明抗血管生成药物、靶向治疗药物、免疫治疗药物联合使用化疗药物具有更好的疗效,所以化疗药物仍然是中晚期肿瘤治疗的基石,在以后抗肿瘤治疗的很长一段时间内,化疗药物治疗都占据着十分重要的地位。

2 肿瘤分子靶向治疗的现状与未来

2.1 临床应用的分子靶向治疗现状

除了部分对化疗敏感的瘤种(如:恶性淋巴瘤、小细胞肺癌、精原细胞瘤、绒癌、儿童白血病等)以外,常规化疗方案并不能显著延长患者的生存期。化疗药物存在“敌我不分”的问题,在杀伤肿瘤细胞的同时,会对人体生长迅速的细胞、组织也产生杀伤作用。随着化疗时间的延长,药物的毒性反应增加,不仅影响了患者的生活质量,而且极大限制了治疗方案的选择。医药工作者希望寻找一种作用靶点明确、不良反应更小的药物。现在研究人员已经开发了基于分子生物学的新的治疗药物,即分子靶向治疗药物。在肿瘤细胞内存在多种基因和表观遗传的改变,但这些癌细胞蕴藏着一种主要的致癌性驱动因素,它对肿瘤的发生和恶性表型的维持是至关重要的。从这些基因和分子图谱中发现的致癌性驱动基因为肿瘤病人的治疗带来了创新性的变化。甲磺酸伊马替尼是一种多靶点的小分子酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI),它能抑制 *Bcr-Abl*、*c-KIT* 和血小板衍化生长因子受体,在慢性粒细胞白血病的治疗方面取得了突破性进展^[9]。在非小细胞肺癌分子靶向治疗领域,表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKIs)是最早的分子靶向药物。它已被证明了在表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因敏感突变(指 19 外显子缺失突变及 21 外显子点突变)的晚期非小细胞肺癌患者比标准一线含铂双药化疗方案具有更高的客观缓解率(objective response rate, ORR)、更长的无进展生存期(progression-free survival, PFS)、总生存(overall survival, OS)及更好的耐受性和生活质量^[10]。目前,随着药物的研发成功,EGFR-TKIs 已经有第一代(代表药物有吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼),第二代(代表药物有阿法替尼、达克替尼)及第三代(奥希替尼)相继上市,从 PFS、ORR 来看,第三代优于第二代,第二代又优于第一代的趋势,美国国立综合癌症网络指南以 I 类证据推荐以上的 EGFR-TKIs 作为有 EGFR 敏感突变晚期非小细胞肺癌患者一线治疗选择,并把三代的奥希替尼作为优选,但针对每一个患者,我们还需要综合患者的病理类型、分期、有无伴随突变、患者经济状况、身体条件及医保政策等等因素进行考量。

2.2 靶向治疗药物耐药问题

尽管随着新的分子靶向药物的开发,临床上可靶向治疗的突变靶点已经扩大,但仍有一半左右的

肿瘤患者没有有效的靶向治疗靶点。并且对于那些开始治疗有效的患者,获得性耐药仍然是一个不可避免的棘手问题。以非小细胞肺癌为例,虽然 EGFR 敏感突变患者使用 EGFR-TKIs 的 ORR 可达 60%~70%,但第一代的 EGFR-TKIs 治疗后疾病进展通常发生在治疗 9~13 个月之后。对患者耐药机制研究结果发现:T790M 突变占 40%~50%,EGFR 扩增占 10%左右,MET 扩增占 5%~15%,人表皮生长因子受体 2 扩增占 5%~10%,PIK3CA 突变占 1%~2%,BRAF 突变 0%~1%,小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 转化占 5%~10% 和上皮间质转化占 1%~2%,还有 20%~30% 患者耐药机制不详^[11]。根据 EGFR-TKIs 获得性耐药机制的不同可采用不同的治疗方式以克服耐药,包括 EGFR-TKIs 联合治疗,如联合化疗或联合抗血管生成药物及 MET 或 PI3K/Akt 抑制剂、热休克蛋白 90 抑制剂、RAS-通路抑制剂的应用等,但许多临床试验还在进行中^[12],我们期待其结果能够为患者带来更多的治疗选择。针对一、二代 EGFR-TKIs 耐药引起的 T790M 继发突变,AURA3 研究^[13]证明了,采用第三代的奥希替尼治疗与培美曲塞+铂类双药化疗相比较,PFS/ORR 均明显优于化疗,奥希替尼二线使用中位 PFS 可达 10 月左右,ORR 接近 60%。耐药后再次活检对后续治疗方案的选择具有很重要的意义,但再次组织活检同时也存在取材难度较大、肿瘤具有异质性问题,因此对于无法取到组织活检的患者液体活检(包括血液、胸腔积液、心包积液、脑积液、尿液、唾液等等)是组织活检的有力补充,也是未来的发展方向。为了进一步提高临床疗效,需要探索新的联合或适应性治疗策略,以最大限度地提高抗肿瘤疗效,延长患者生存期,提高患者生活质量。

2.3 靶向治疗与其他治疗手段联合

虽然抗肿瘤药物可以杀死肿瘤细胞,但由于周围血管的营养支持,残存的肿瘤细胞仍可能继续生长。因此需全方位地打击肿瘤,还包括抑制肿瘤微环境。在转移性结直肠癌的治疗中,贝伐珠单抗联合以氟尿嘧啶为基础的化疗成为标准的治疗模式。从现有的数据来看,针对 EGFR 敏感突变的晚期非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC),化疗联合 EGFR-TKIs 可以延长 PFS,提高疗效。在 FASTACT-2 试验亚组分析结果显示^[14]:对 EGFR 敏感突变患者在含铂双药化疗间歇期序贯厄洛替尼,患者的 PFS 和 OS 可显著延长。Atsushi Nakamura

等在 NEJ009 研究^[15]中在诱导阶段采用吉非替尼 (QD) + 卡铂 + 培美曲塞, Q21D, 4~6 周期后采用吉非替尼 (QD) + 培美曲塞 (Q21d) 维持治疗直至进展,对照组则采用吉非替尼治疗直到进展后换用含铂双药方案化疗,相较于对照组,中位 PFS 及 OS 显著延长,中位 PFS 20.9 个月 vs 11.2 个月 ($HR = 0.492, P < 0.001$), OS 显著延长:52.2 个月 vs 38.8 个月 ($HR = 0.695, P = 0.013$)。

此外,研究显示:抑制 EGFR 能够下调血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF), 而抑制 VEGF 能够下调 EGFR 通路的活化信号,因此靶向治疗联合抗血管生成治疗可以起协同作用,从而提高疗效。实验研究发现阿法替尼与西妥昔单抗的联合应用可以有效地耗尽磷酸化和总 EGFR 水平,使小鼠体内的厄洛替尼耐药且 T790m 突变的肿瘤细胞缩小^[16]。JO25567^[17]、OLCSG1001^[18] 及 BELIEF^[19] 三个 II 期临床研究数据及 NEJ026^[20] III 期研究结果提示:针对 EGFR 敏感突变患者在 EGFR-TKI 基础上联合贝伐珠单抗可明显延长 PFS,遗憾的是 JO25567 统计的 OS 未见明显延长。目前甲磺酸阿帕替尼联合吉非替尼双靶联合治疗肺腺癌 EGFR 突变阳性患者的临床试验 (Ahead-L303) 正在进行中,期待这些研究数据可以为耐药后治疗提供新的方向。

3 肿瘤免疫治疗的现状与未来

3.1 免疫检查点抑制剂

肿瘤免疫治疗近年来取得了显著的进展,使许多肿瘤病人受益于它显著的疗效,已成为恶性肿瘤治疗不可或缺的重要手段之一。肿瘤免疫治疗目前常用于恶性黑色素瘤、肺癌、淋巴瘤、肾癌等恶性肿瘤的综合治疗。在过去的几十年中,进行了许多研究以了解肿瘤与免疫系统的关系,在此过程中发现了一些免疫检查点,它们由多种途径组成,作为免疫系统的稳态调节因子,对维持中枢/外周耐受性以及减少机体过度的系统性炎症反应至关重要,然而免疫检查点信号可以被肿瘤细胞利用来逃避宿主免疫监视。目前已经研究出一些与肿瘤免疫相关的免疫检查点,如 CTLA-4、PD-1、PD-L1、LAG-3、IDO、TIGIT、TIM-3、CD73 等^[21]。目前美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 已经批准部分免疫检查点抑制剂用于临床的肿瘤免疫治疗,如 CTLA-4 抑制剂 ipilimumab, PD-1 抑制剂 nivolumab 和 pembrolizumab, PD-L1 抑制剂 atezolizumab、ave-

lumab 和 durvalumab 等^[22]。在肺癌治疗领域, FDA 目前已批准的 PD-1/PD-L1 抑制剂的肺癌相关适应证有: (1) 帕博利珠单抗 (Pembrolizumab): ① 基于 KEYNOTE-001 研究结果, 2015 年 10 月 2 日, FDA 批准帕博利珠单抗用于其他治疗后进展且 PD-L1 阳性的晚期/转移性非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC); ② 基于 KEYNOTE-010 研究结果, 2016 年 10 月, FDA 批准用于铂类治疗期间或之后肿瘤发生进展且至少有 1% 的肿瘤细胞表达 PD-L1 (TPS \geq 1%) 的晚期/转移性 NSCLC 的二线治疗 [EGFR 突变/间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 重排的患者使用靶向药物后进展]; ③ 基于 KEYNOTE-024 研究结果, 2016 年 10 月 24 日, FDA 批准用于无 EGFR 突变或 ALK 重排、PD-L1 高表达 (TPS \geq 50%) 转移性非鳞状 NSCLC 的一线治疗; ④ 基于 KEYNOTE-021 研究结果, 2017 年 5 月 10 日和 2019 年 3 月 29 日, FDA 和中国国家药品监督管理局 (National Medical Products Administration, NMPA) 分别批准帕博利珠单抗联合培美曲塞和卡铂用于非鳞转移性 NSCLC 的一线治疗, 无论 PD-L1 表达与否; ⑤ 2018 年 10 月 30 日, 基于 KEYNOTE-407 研究结果, FDA 批准帕博利珠单抗联合卡铂和紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇用于转移性鳞状 NSCLC 的一线治疗, 无论 PD-L1 表达与否。(2) 纳武利尤单抗 (Nivolumab): 基于 CheckMate-078 结果, 2018 年 6 月 15 日 NMPA 批准纳武利尤单抗在中国上市, 并用于无 EGFR 突变或 ALK 融合的晚期非小细胞肺癌 (鳞状/非鳞状) 的二线治疗。(3) 阿特珠单抗 (Atezolizumab): ① 基于 OAK 研究结果, 2018 年 10 月 18 日, FDA 批准 Atezolizumab 用于转移性 NSCLC 的二线治疗, 包括有或无 EGFR 突变或 ALK 重排; ② 基于 IMpower-150 研究结果, 2018 年 12 月 6 日, FDA 批准阿特珠单抗联合贝伐单抗、卡铂和紫杉醇用于无转移性非 EGFR 突变或 ALK 重排的鳞状 NSCLC 的一线治疗; ③ 基于 IMpower-133 研究结果, 2019 年 3 月 18 日, FDA 批准阿特珠单抗联合卡铂和依托泊苷用于广泛期 SCLC 的一线治疗。(4) 德瓦鲁单抗 (Dervalumab): 基于 PACIFIC 研究结果, 2018 年 2 月 20 日, FDA 批准用于局部晚期不可手术、但病情在现有放化疗的治疗下没有出现进展的 III 期 NSCLC 的巩固治疗。除此之外, 还有很多的免疫检查点抑制剂正在进行积极的临床试验。

3.2 预测免疫治疗疗效的生物标志物

根据 KEYNOTE、IMPOWER、CHECKMATE 等研

究提示, 免疫检查点抑制剂在许多肿瘤患者中取得了显著的疗效, 但目前认为免疫检查点抑制剂的疗效与一些生物标记物的表达有关, 这些生物标志物可以用来预测免疫检查点抑制剂的有效性, 如 MSI、PD-L1、TMB、dMMR 等, 是目前常用的预测患者可能受益的重要指标。肿瘤微环境中浸润淋巴细胞的数量、Epstein-Barr 病毒和粪便微生物群是未来肿瘤免疫生物标志物的候选^[23]。但目前仍然缺乏能够预测治疗疗效、不良反应及患者预后的准确、完美的肿瘤标志物, 还需要探索更具有预测特异性的生物标志物以提高甄别免疫治疗优势人群的能力, 从而改进针对这一人群的药物临床试验的设计, 达到延长生存期, 保障患者生活质量的目的。

3.3 免疫检查点抑制剂的不良反应

免疫治疗的抗肿瘤效果是大家有目共睹的, 然而, 免疫检测点抑制剂治疗也是一把“双刃剑”, 在提高患者的疗效同时, 可能会引起一些与免疫相关的不良反应, 并可能发生致命的免疫相关不良事件, 快速识别和早期干预对于降低免疫相关不良事件发生率和死亡率至关重要。此外, 研究者或临床医务人员需要意识到除了一些常见的不良反应外, 还存在一些新的、罕见的和长期的新型免疫相关不良反应。免疫检查点抑制剂最常见的不良反应包括胃肠道、皮肤、肝脏、内分泌、肺、神经、眼、心和血液学方面的毒性反应。这些不良反应如果不能早期识别, 将可能会出现更严重的后果, 甚至危及患者生命。胃肠道不良反应通常以腹泻或结肠炎的形式出现; 免疫相关的内分泌毒性通常涉及甲状腺和垂体-性腺-肾上腺轴 (PGA 轴), 表现为甲状腺功能亢进或减退, PGA 轴功能的改变, 如继发性肾上腺功能不全等; 免疫相关性肺炎早期可能出现咳嗽、气紧等症状, 及影像学改变 (弥散的双侧间质性改变、纵膈淋巴结肿大、胸腔积液), 这些改变与其他感染性肺炎、疾病的进展表现相似, 所以免疫相关性肺炎的诊断也是目前的一个挑战^[24-27], 需要我们仔细甄别。这些免疫相关性不良反应或轻或重, 严重者可危及患者生命。根据现有的临床研究表明, 出现 3 级或以上的不良反应需要暂停免疫治疗或永久停用免疫治疗^[24]。随着免疫治疗用于越来越多的恶性肿瘤, 临床医生应该加强治疗期间的不良反应管理和临床监测。目前针对免疫相关不良反应的治疗方法主要有激素、免疫球蛋白、血浆置换等方式^[28], 尤其是早期识别免疫相关不良反应, 及早使用激素进行处理非常重要, 但激素的长期大量使用也出现自身

的不良反应,我们需要更加努力地探索更好的治疗方法。

此外,越来越多的证据表明,免疫检查点抑制剂引起的免疫反应过度激活,导致免疫相关的不良反应,可能与免疫治疗的疗效有关。因此如何正确使用这些药物以最大限度地发挥其功效,仍有许多悬而未决的问题。为了提高疗效,可通过与放疗、化疗、靶向治疗或包括双重检查点封锁在内的其他免疫介质联合使用来达到目标^[29]。

4 未来展望

随着肿瘤治疗药物的不断研发,未来的肿瘤内科治疗将会取得更大的进步。肿瘤内科治疗只是肿瘤治疗的一部分,未来的肿瘤治疗将是精准治疗与综合治疗的结合。实行多学科会诊、制定个体化治疗方法、进行全程管理将进一步提高癌症治愈率,实现肿瘤患者长期、高质量生存。

[参考文献]

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68 (6):394-424.
- [2] Chen W, Sun K, Zheng R, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2014 [J]. *Chin J Cancer Res*, 2018, 30 (1):1-12.
- [3] Krumbhaar EB, Krumbhaar HD. The blood and bone marrow in yellow cross gas (mustard gas) poisoning: Changes produced in the bone marrow of fatal cases [J]. *J Med Res*, 1919, 40 (3):497-508.
- [4] Gilman A. Therapeutic applications of chemical warfare agents [J]. *Fed Proc*, 1946, 5:285-292.
- [5] Goodman LS, Wintrobe MM. Nitrogen mustard therapy; use of methyl-bis (beta-chloroethyl) amine hydrochloride and tris (beta-chloroethyl) amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia and certain allied and miscellaneous disorders [J]. *J Am Med Assoc*, 1946, 132:126-132.
- [6] Gilman A, Philips FS. The biological actions and therapeutic applications of the B-chloroethyl amines and sulfides [J]. *Science*, 1946, 103 (2675):409-436.
- [7] Devita VT Jr, Chu E. A history of cancer chemotherapy [J]. *Cancer Res*, 2008, 68 (21):8643-8653.
- [8] Greenspan EM, Fieber M, Lesnick G, et al. Response of advanced breast carcinoma to the combination of the antimetabolite, methotrexate, and the alkylating agent, thio-TEPA [J]. *J Mt Sinai Hosp N Y*, 1963, 30:246-267.
- [9] Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells [J]. *Nat Med*, 1996, 2 (5):561-566.
- [10] Greenhalgh J, Dwan K, Boland A, et al. First-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive non-squamous non-small cell lung cancer [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, (5):CD010383.
- [11] Asano T, Takahashi F, Takahashi K. Resistance to molecularly targeted therapy in non-small-cell lung cancer [J]. *Respir Investig*, 2019, 57 (1):20-26.
- [12] Hammerman PS, Jänne PA, Johnson BE. Resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15 (24):7502-7509.
- [13] Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376 (7):629-640.
- [14] 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 randomized, double-blind trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14 (8):777-786.
- [15] Atsushi Nakamura, Akira Inoue, Satoshi Morita, et al. Phase III study comparing gefitinib monotherapy (G) to combination therapy with gefitinib, carboplatin, and pemetrexed (GCP) for untreated patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR mutations (NEJ009) [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2018, 36 (S15):9005.
- [16] Regales L, Gong Y, Shen R, et al. Dual targeting of EGFR can overcome a major drug resistance mutation in mouse models of EGFR mutant lung cancer [J]. *J Clin Invest*, 2009, 119 (10):3000-3010.
- [17] 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.
- [18] Ichihara E, Hotta K, Nogami N, et al. Phase II trial of gefitinib in combination with bevacizumab as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer with activating EGFR gene mutations: The okayama lung cancer study group trial 1001 [J]. *J Thoracic Oncol*, 2015, 10 (3):486-491.
- [19] 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, multicenter, single-arm, phase 2 trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5 (5):435-444.
- [20] Saito H, Fukuhara T, Furuya N, et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with GFR-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.
- [21] Park YJ, Kuen DS, Chung Y. Future prospects of immune checkpoint blockade in cancer: From response prediction to overcoming resistance [J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50 (8):109.
- [22] Chen S, Song Z, Zhang A. Small-molecule immuno-oncology therapy: Advances, challenges and new directions [J]. *Curr Top Med Chem*, 2019, 19 (3):180-185.
- [23] Weinberg BA, Hameed R, Marshall JL. Biomarkers for immune

therapy in gastrointestinal cancers [J]. Clin Adv Hematol Oncol, 2019, 17 (2): 109-119.

[24] Kottschade LA. Incidence and management of immune-related adverse events in patients undergoing treatment with immune checkpoint inhibitors [J]. Curr Oncol Rep, 2018, 20 (3): 24.

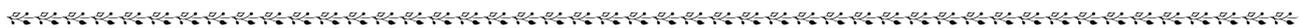
[25] Corsello SM, Barnabei A, Marchetti P, et al. Endocrine side effects induced by immune checkpoint inhibitors [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98 (4): 1361-1375.

[26] Kottschade L, Brys A, Peikert T, et al. A multidisciplinary approach to toxicity management of modern immune checkpoint inhibitors in cancer therapy [J]. Melanoma Research, 2016, 26 (5): 469-480.

[27] Ryder M, Callahan M, Postow MA, et al. Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: A comprehensive retrospective review from a single institution [J]. Endocrine Relat Cancer, 2014, 21 (2): 371-381.

[28] Lozier J. More on hemophilia a induced by ipilimumab [J]. New Engl J Med, 2012, 366 (3): 280-281.

[29] Nadal E, Massuti B, Dómine M, et al. Immunotherapy with checkpoint inhibitors in NSCLC: Insights from long-term survivors [J]. Cancer Immunol Immunother, 2019, 68 (3): 341-352.



· 读者 · 作者 · 编者 ·

《肿瘤预防与治疗》文章荐读:对直肠癌新辅助放化疗敏感性研究的若干探讨

随着放射治疗技术的进步,放疗在结直肠癌的综合治疗中具有越来越重要的地位。特别是,对于Ⅱ~Ⅲ期局部晚期直肠癌,新辅助放化疗可以显著提高局控率和保肛率而成为标准治疗方式。新辅助放化疗后肿瘤退缩分级在临床实践中受到特别关注:达到 Dworak TRG 病理学完全缓解(TRG4)患者具有良好预后,而且静 TRG 纳入到 AJCC 临床病理分期可以进一步促进复发风险评估的准确性。因此,大量研究探讨了通过治疗前临床特征、肿瘤组织病理学特征、影像组学特征和肿瘤内在放疗敏感性等方法预测 pCR 的可行性。其中,基于肿瘤内在放疗敏感性的 pCR 预测模型不但在临床实践上有重要意义,而且还具有揭示直肠癌放射抵抗机制的潜在价值。《对直肠癌新辅助放化疗敏感性研究的若干探讨》一文就研究策略、既往研究方法的缺陷和进一步分析的方向,对基于放疗敏感基因表达构建预测模型的多项研究进行了论述。

阅读该文请登录本刊网站 www.zlyfyzl.cn 或点击推荐文章链接:http://125.71.214.100:801/Jwk_zlyf/CN/abstract/abstract220.shtml 查看。

本刊编辑部