

# 2019CSCO指南

## 晚期NSCLC更新要点解析



# 2019年指南修订原则概览

2018 2019

国内药物  
可及性

地区差异

NMPA批准

修订  
推荐级别

- 注：所有数据更新截止时间为2019年3月1日

# 目录

## 驱动基因阳性NSCLC肺癌

- EGFR
- ALK
- ROS1

## 驱动基因阴性肺癌

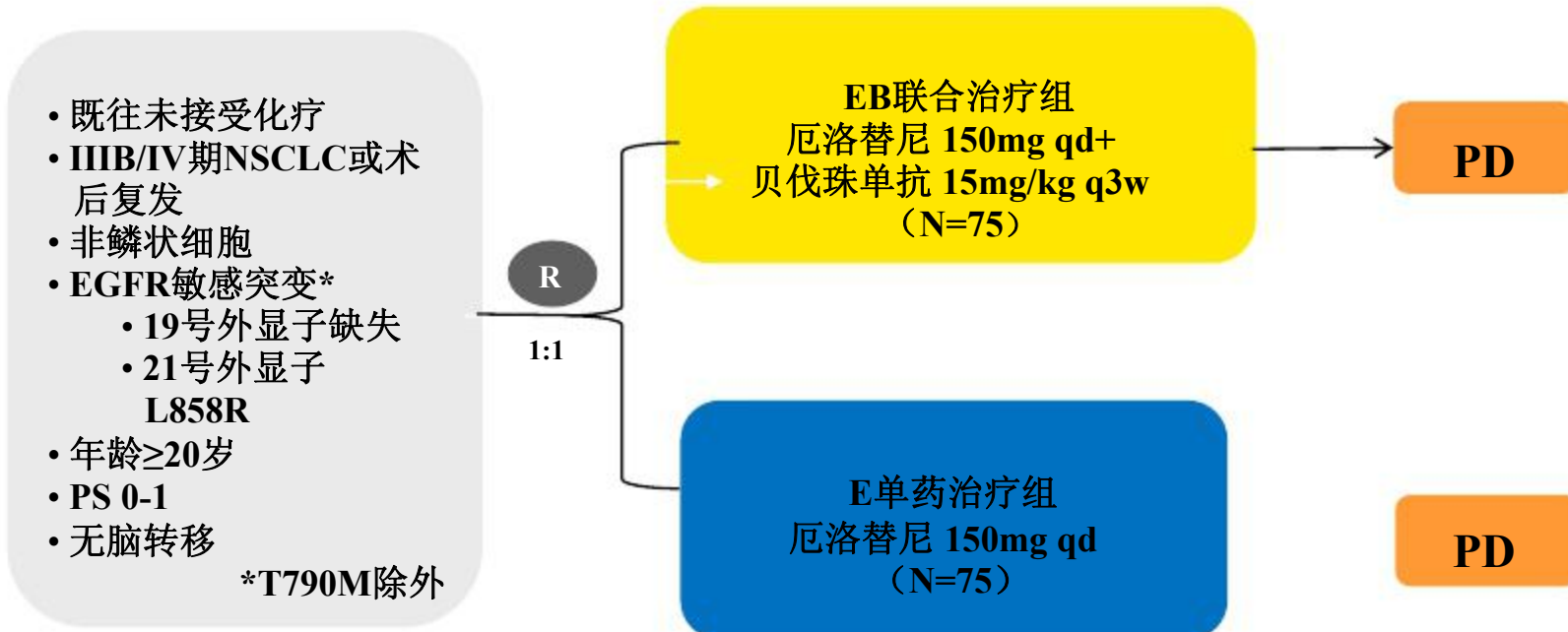
- 非鳞非小细胞肺癌
- 无驱动基因鳞癌

# IV期驱动基因阳性NSCLC的治疗

## EGFR突变NSCLC患者：一线治疗

分期	分层	I 级推荐	II 级推荐	III级推荐
IV期EGFR突变阳性非小细胞肺癌一线治疗		<p>吉非替尼、埃克替尼、厄洛替尼、阿法替尼（1A类证据）</p> <p>脑转移病灶<math>\geq</math>3个：EGFR-TKI治疗（1B类证据）</p>	<p>奥希替尼（1B类证据）、厄洛替尼、吉非替尼+化疗（交替或同步）（PS=0~1）（2A类证据）</p> <p>厄洛替尼+贝伐珠单抗（2A类证据）</p> <p>含铂双药化疗或含铂双药化疗+贝伐珠单抗（非鳞癌）（PS=0~1）（2A类证据）</p>	

# JO25567: 贝伐珠单抗联合厄洛替尼 vs 厄洛替尼一线治疗晚期EGFR+非鳞NSCLC II期研究



### 分层因素:

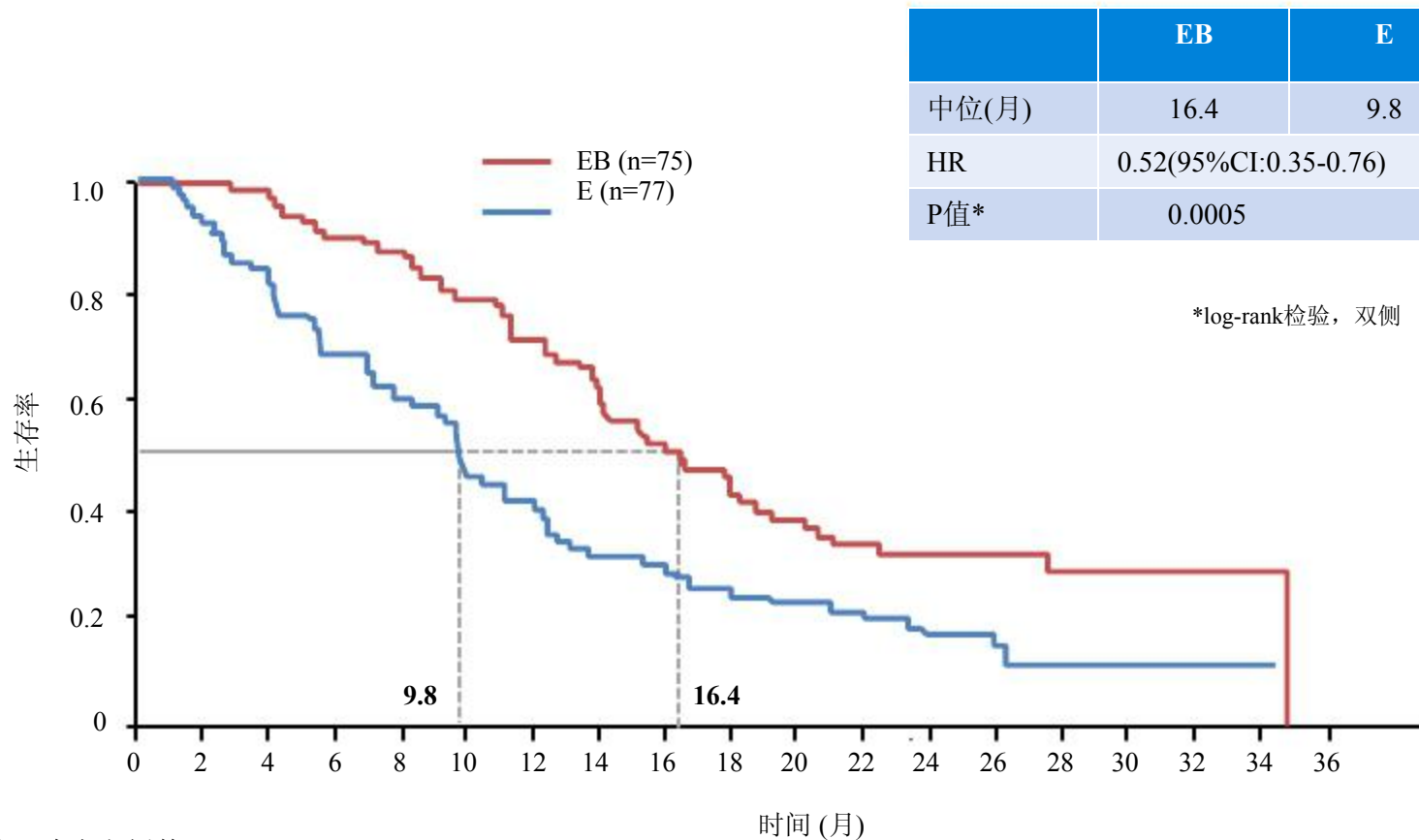
- 性别, 吸烟状态
- 临床分期
- EGFR突变类型

主要终点: PFS(RECIST 1.1, 独立评审)

次要终点: OS、肿瘤缓解, QoL、安全性

探索性终点: 生物标志物评估

# PFS更新：研究者评估

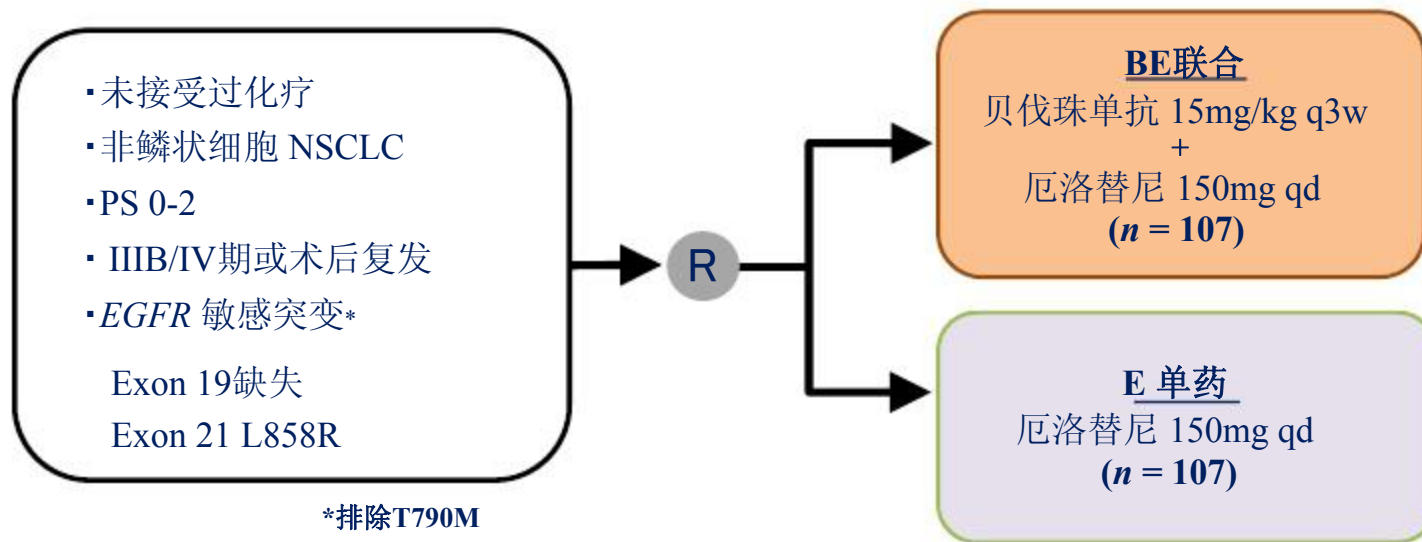


处风险患者例数

EB	75	72	69	64	62	56	50	42	33	28	25	22	16	14	8	6	4	3	0
E	77	69	61	49	42	32	28	22	21	17	16	15	11	9	6	3	1	1	0

数据截止日期：2014年3月31日

# NEJ026: 贝伐珠单抗联合厄洛替尼 vs 厄洛替尼一线治疗晚期EGFR+非鳞NSCLC的首个III期研究



## 分层因素

性别  
临床分期  
吸烟状态  
EGFR 突变类型

## 主要研究终点

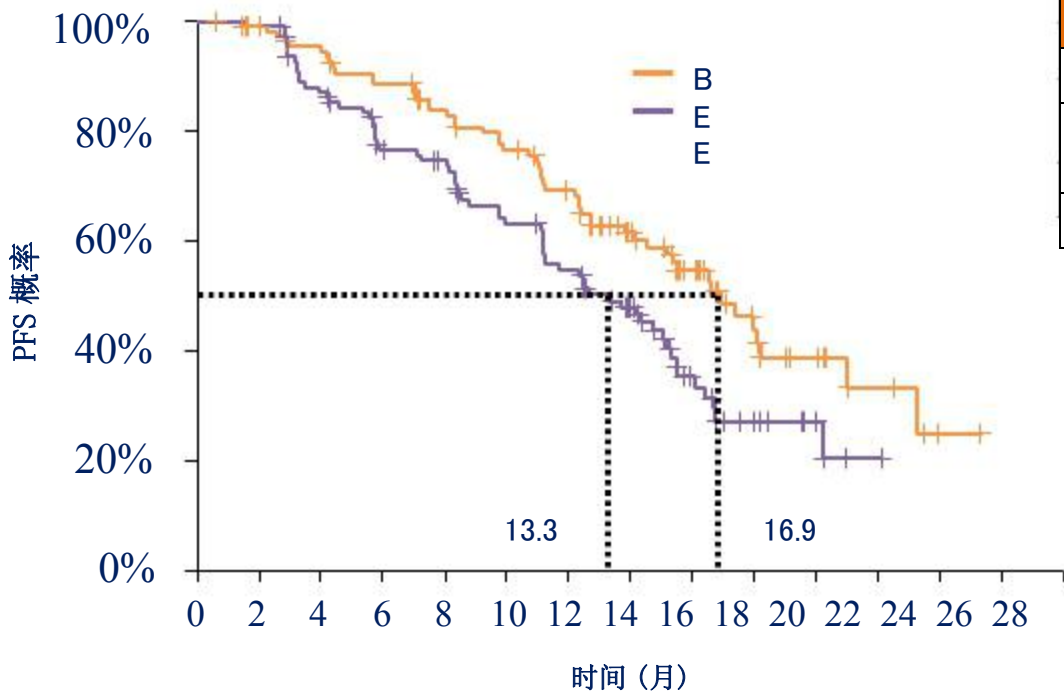
**PFS (RECIST v1.1, 独立评审)**

## 次要研究终点

OS, 肿瘤缓解(RR, DCR), 缓解持续时间 (DR),  
安全性, 生活质量

# 贝伐珠单抗联合厄洛替尼的中位PFS（独立评审） 达到16.9个月

中期分析：117例事件



	BE	E
中位PFS(月)	16.9	13.3
HR	0.605 (95%CI:0.417-0.877)	
P值*	0.01573**	

\* log-rank test, two-sided

\*\* Significance level : 0.02398

中位随访时间: 12.4个月

结果与JO25567一致，很好的重复了II期结果

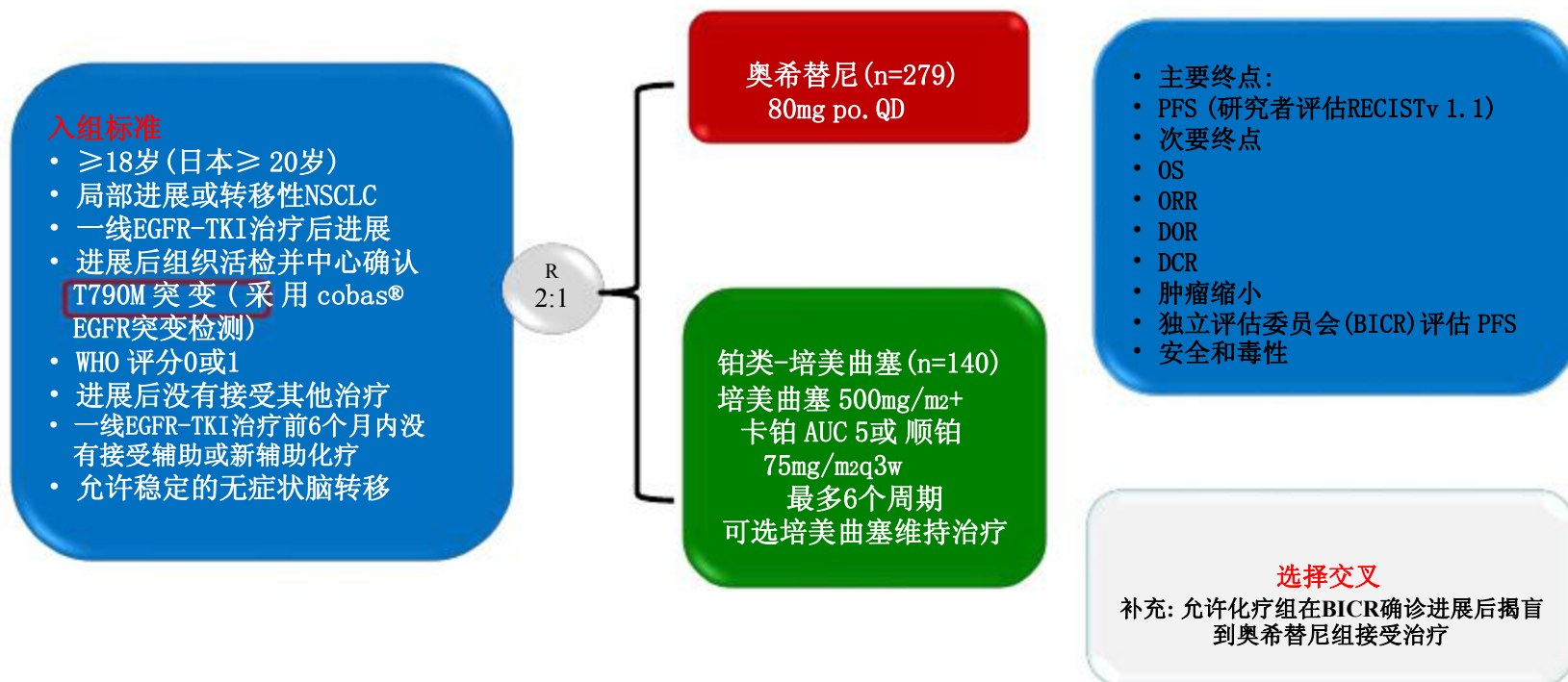


# IV期驱动基因阳性NSCLC的治疗

## EGFR突变NSCLC患者：后线治疗

分期	分层	I级推荐	II级推荐	III级推荐
IV期EGFR突变阳性非小细胞肺癌耐药后治疗	局部进展	推荐继续EGFR-TKI治疗+ 局部治疗（2A类证据）		
	缓慢进展	推荐继续原EGFR-TKI治疗（2A类证据） 再次活检T790M阳性者：奥希替尼（1A类证据）		
	快速进展	再次活检T790M阳性者：奥希替尼（1A类证据）T790M阴性者：含铂双药化疗+T790M阴性者推荐含铂双药化疗+贝伐珠单抗（非鳞癌）（1A及2A类证据）	再次检测T790M阳性者：含铂双药化疗+贝伐珠单抗（非鳞癌）（2A类证据）	
IV期EGFR突变阳性非小细胞肺癌靶向及含铂双药失败后治疗	PS=0~2d	单药化疗（2A类证据）	单药化疗+贝伐珠单抗（非鳞癌）（2A类证据） 盐酸安罗替尼（2A类证据）	

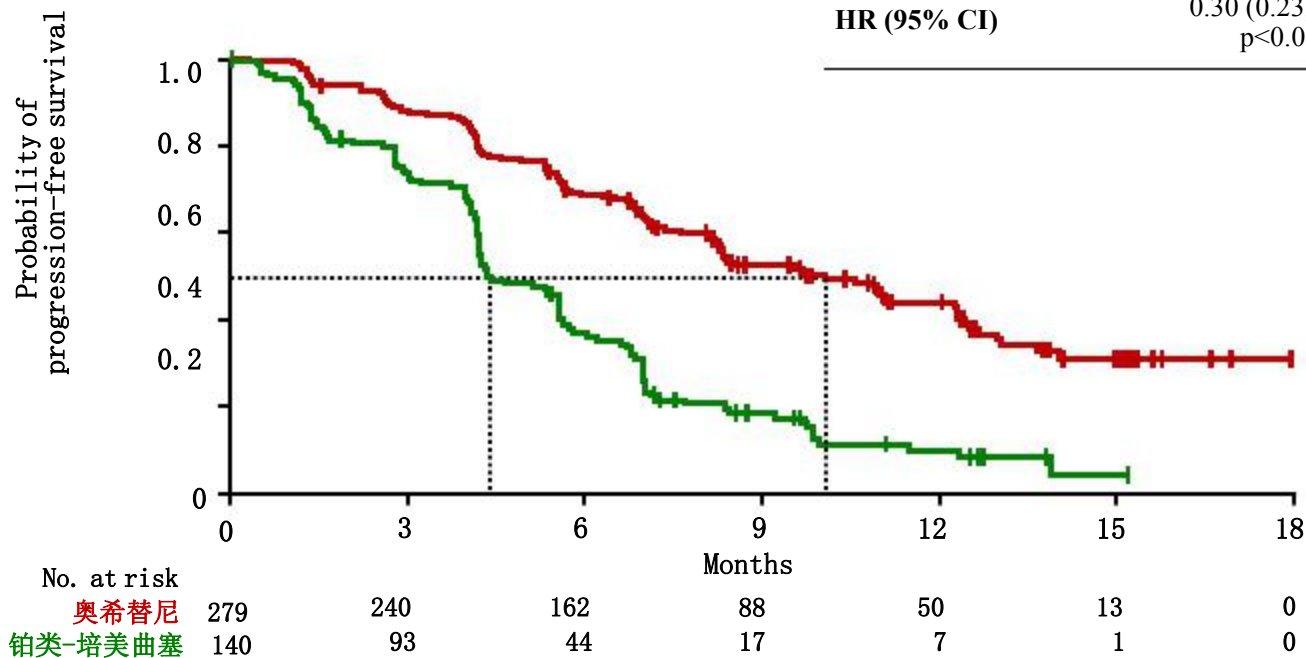
# AURA 3: 第一个对比奥希替尼和铂类双药化疗治疗 一线EGFR-TKI耐药后伴EGFR-T790M阳性的III期临床研究



根据种族: 亚洲、非亚洲随机分层  
每6周用RECIST v1.1评估直到进展

假设统计学显著性界值设  $\alpha$  为双侧5%时HR=0.67, 总计出现221例进展或死亡事件时, 有80%的power拒绝两治疗组间没有显著性差异的假设

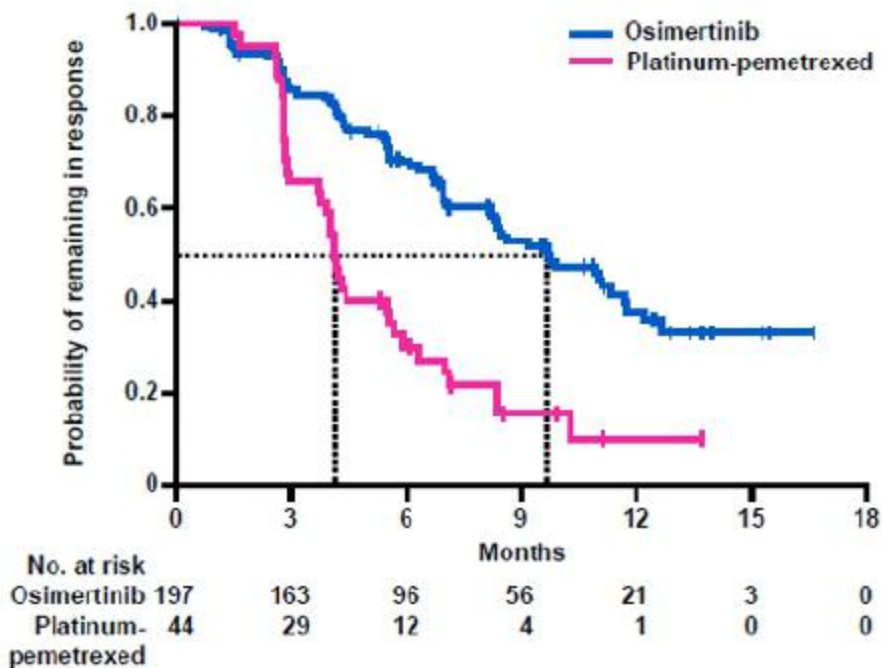
	奥希替尼	铂类-培美曲塞
<b>Median PFS, months (95% CI)</b>	10.1 (8.3, 12.3)	4.4 (4.2, 5.6)
<b>HR (95% CI)</b>	0.30 (0.23, 0.41) p<0.001	



• BICR的评估和研究者评估一致:

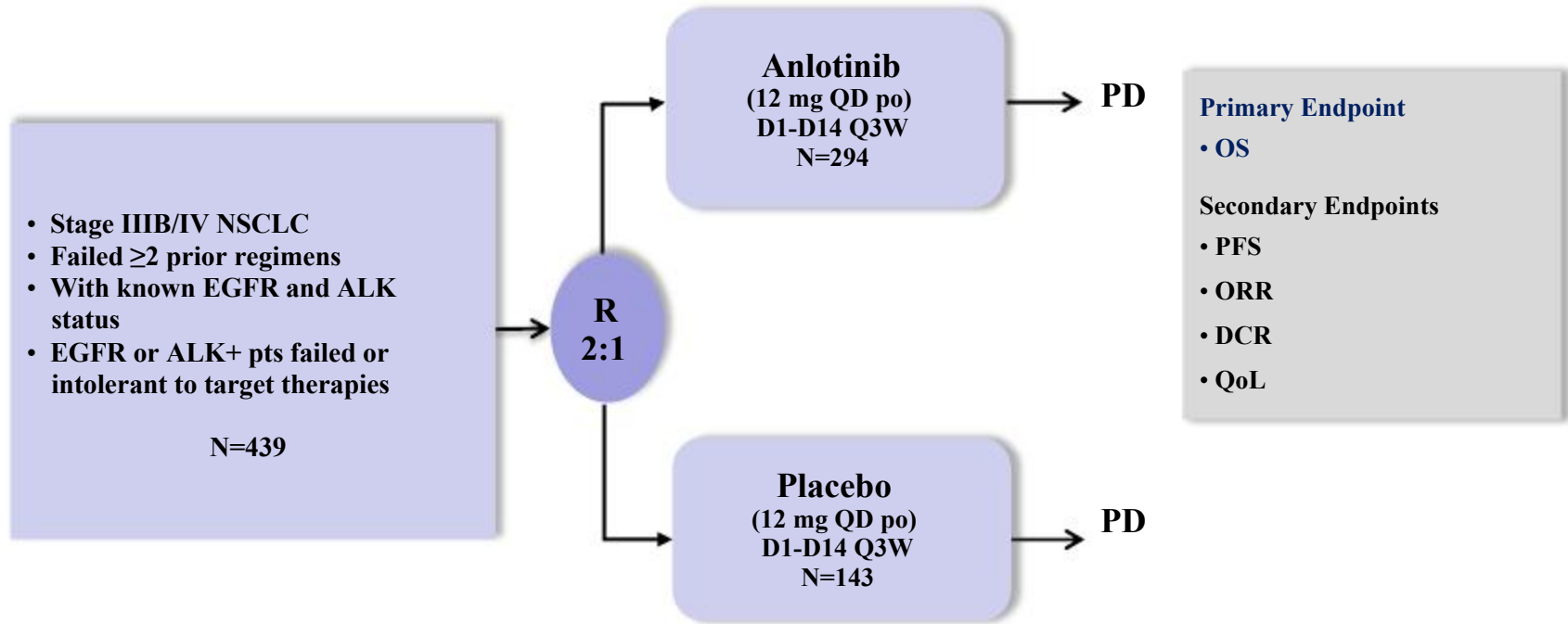
HR 0.28 (95% CI 0.20, 0.38), p<0.001; median PFS 11.0 vs 4.2 months.

## 治疗缓解持续时间

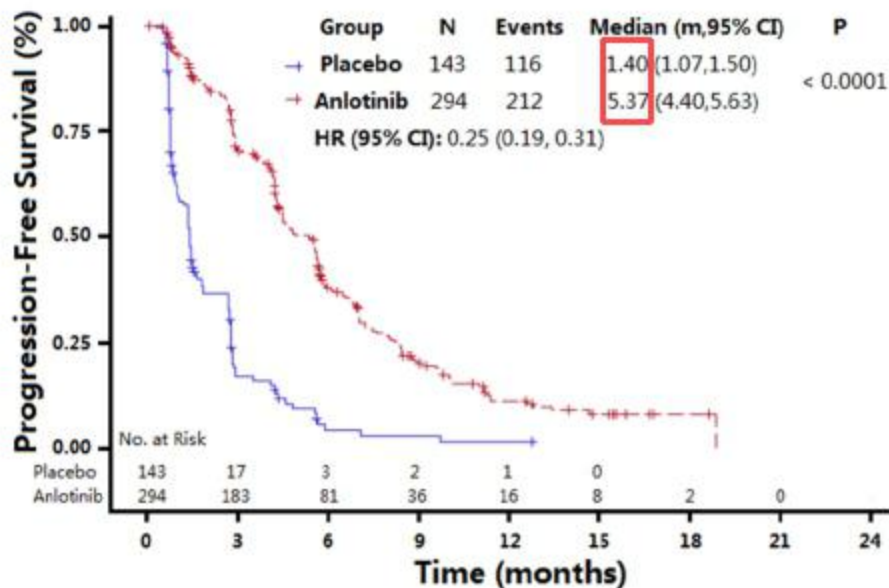
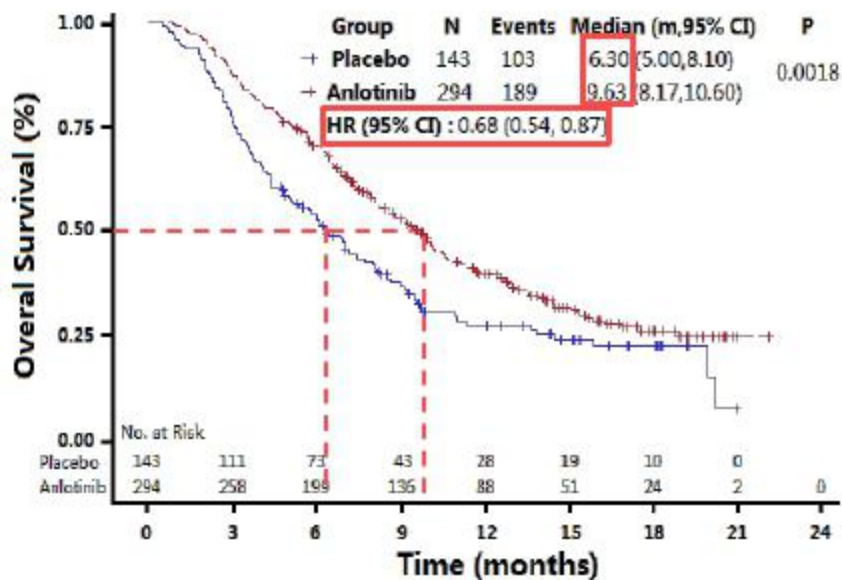


	奥希替尼 (n=279)	铂类-培美曲塞 (n=140)
ORR (95%CI)	71% (65, 76)	31% (24, 40)
OR率 (95%CI)	5.39 (3.47, 8.48) ; p<0.001	
CR, n (%)	4 (1)	2 (1)
PR, n (%)	193 (69)	42 (30)
SD≥6周, n (%)	63 (23)	60 (43)
PD, n (%)	18 (6)	26 (19)
无法评估, n (%)	1 (<1)	10 (7)
中位DoR, m (95%CI)	9.7 (8.3, 11.6)	4.1 (3.0, 5.6)
确认缓解持续 (95%CI)		
9个月	53% (45, 61)	16% (6, 29)
12个月	38% (28, 48)	11% (3, 25)

# ALTER0303: 安罗替尼NSCLC三线研究



# ALTER0303: 安罗替尼相比安慰剂显著延长总体生存



- 相比安慰剂  
安罗替尼延长OS达**3.33**个月,  $p < 0.05$
- ALTER0303 研究**达到主要终点**

- 相比安慰剂  
安罗替尼延长PFS达**3.97**个月,  $p < 0.05$
- ALTER0303 研究**达到次要终点**

# 安罗替尼亚组分析

- Stage IIIB/IV NSCLC
- Failed  $\geq 2$  prior regimens
- With known EGFR and ALK status
- EGFR or ALK+ pts failed or intolerant to target therapies

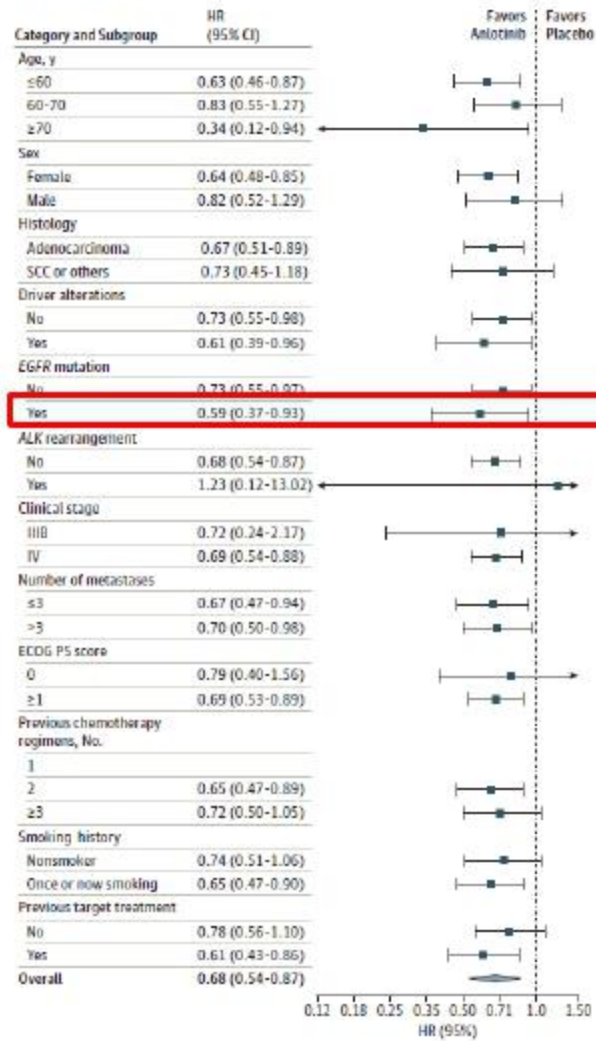
N=439

R  
2:1

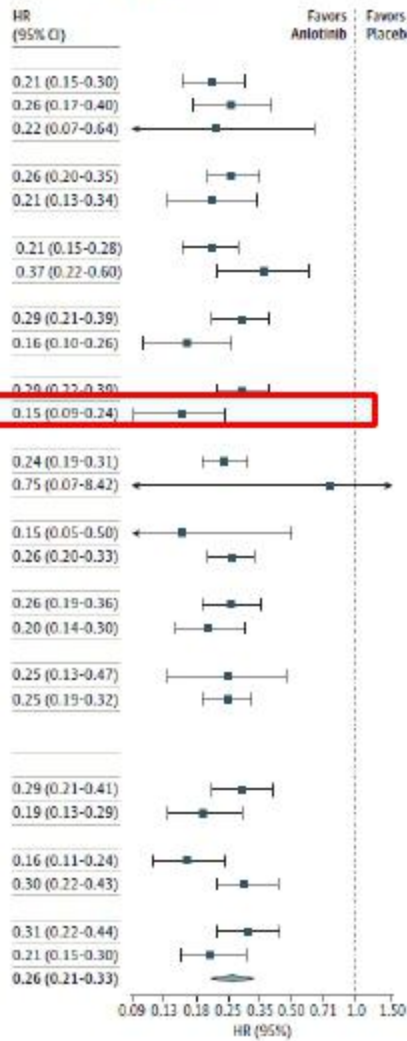
**Anlotinib**  
(12 mg QD po)  
D1-D14 Q3W  
N=294

**Placebo**  
(12 mg QD po)  
D1-D14 Q3W  
N=143

**A** Overall survival



**B** Progression-free survival



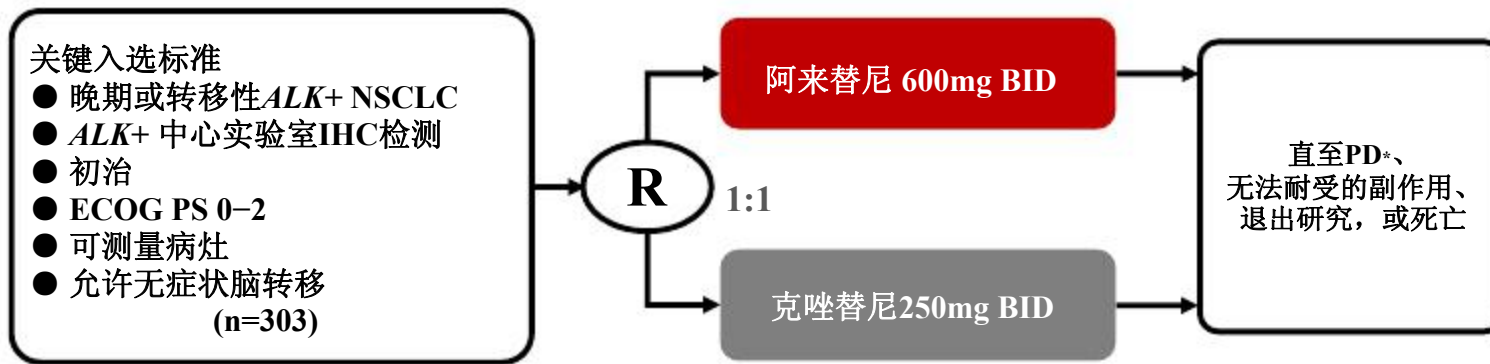
# IV期驱动基因阳性NSCLC的治疗

## ALK 融合基因阳性非小细胞肺癌的治疗

分期	分层	I 级推荐	II 级推荐	III级推荐
IV期 ALK 融合基因阳性非小细胞肺癌一线治疗		阿来替尼（优先推荐）1A类证据）； 克唑替尼（1A类证据）	含铂双药化疗或含铂双药化疗+贝伐珠单抗（非鳞癌）（2A类证据）	
IV期 ALK 融合基因阳性非小细胞肺癌二线治疗	无症状	继续TKI或者继续TKI+局部治疗（限CNS/寡进展）（2A类证据）	阿来替尼或塞瑞替尼（限一线克唑替尼）（1A类证据）	
	有症状且为CNS/寡进展	原TKI治疗+局部治疗（2A类证据）； 阿来替尼或塞瑞替尼（限一线克唑替尼）（2A类证据）	含铂双药化疗或含铂双药化疗+贝伐珠单抗（非鳞癌）+局部治疗（2A类证据）	
	有症状伴多发进展	一代TKI一线治疗失败：阿来替尼/塞瑞替尼（1A类证据）； 二代TKI一线治疗或一代/二代TKI治疗均失败：含铂双药化疗或含铂双药化疗+贝伐珠单抗（非鳞癌）（1A类证据）	一代TKI一线治疗失败：含铂双药化疗或含铂双药化疗+贝伐珠单抗（非鳞癌）（1A类证据） 活检评估耐药机制进入临床研究（2A类证据）	
IV期ALK融合基因阳性非小细胞肺癌三线治疗	PS=0 -2	单药化疗（2A类证据）	单药化疗+贝伐珠单抗（非鳞癌）（2A类证据）	盐酸安罗替尼（2A类证据）



# ALEX 研究 :阿来替尼对比克唑替尼III期研究



## 分层因素

- 基线是否存在CNS转移(是 vs 否)
- 亚裔 vs 非亚裔
- ECOG (0-1 vs 2)

## 1 主要终点

- PFS(研究者评估)

## 2 次要终点

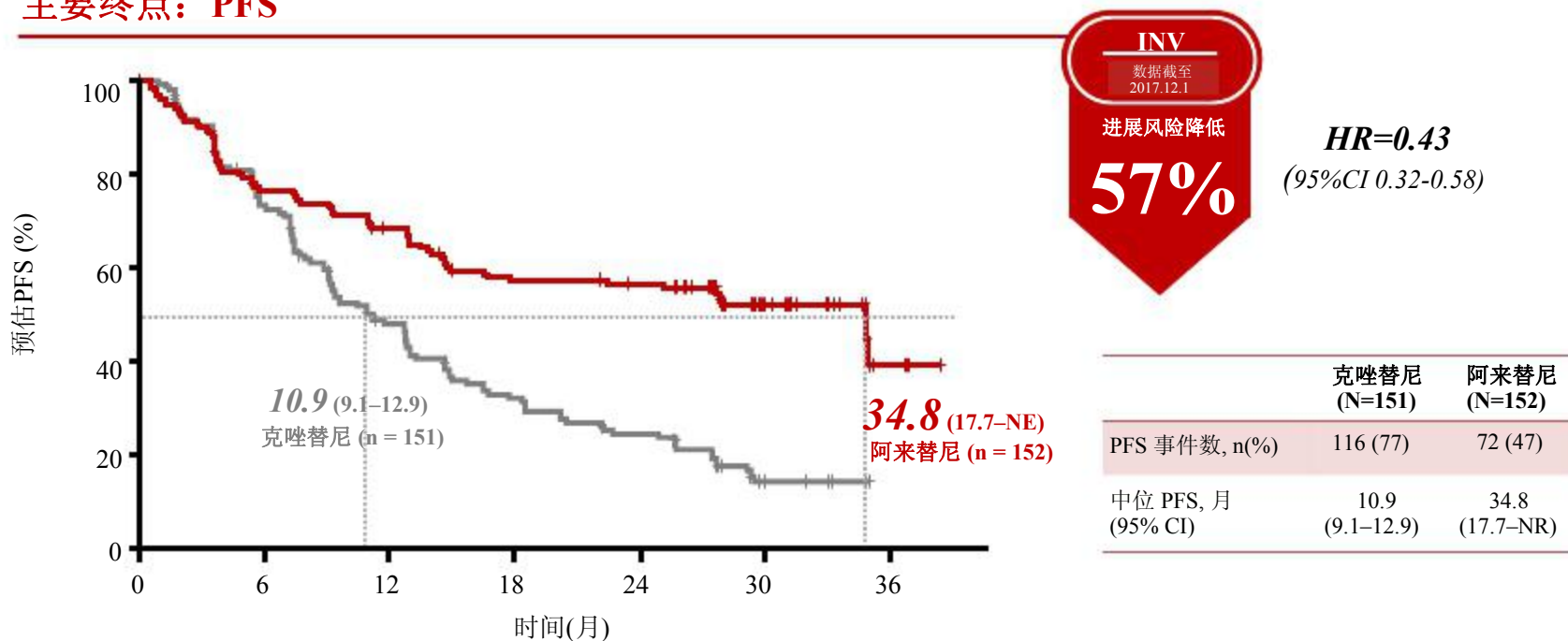
- ORR
- CNS ORR
- DoR
- 安全性
- OS
- 至CNS进展时间 (IRC)
- PFS (IRC)

\*孤立性无症状性CNS进展患者，允许继续治疗至出现全身性或症状性CNS进展  
 BID = 每天两次; DoR = 缓解持续时间  
 IHC = 免疫组化; IRC 独立评审委员会; ORR = 客观缓解率; OS = 总生存期  
 Peters, et al. N Engl J Med 2017

# 疗效突破

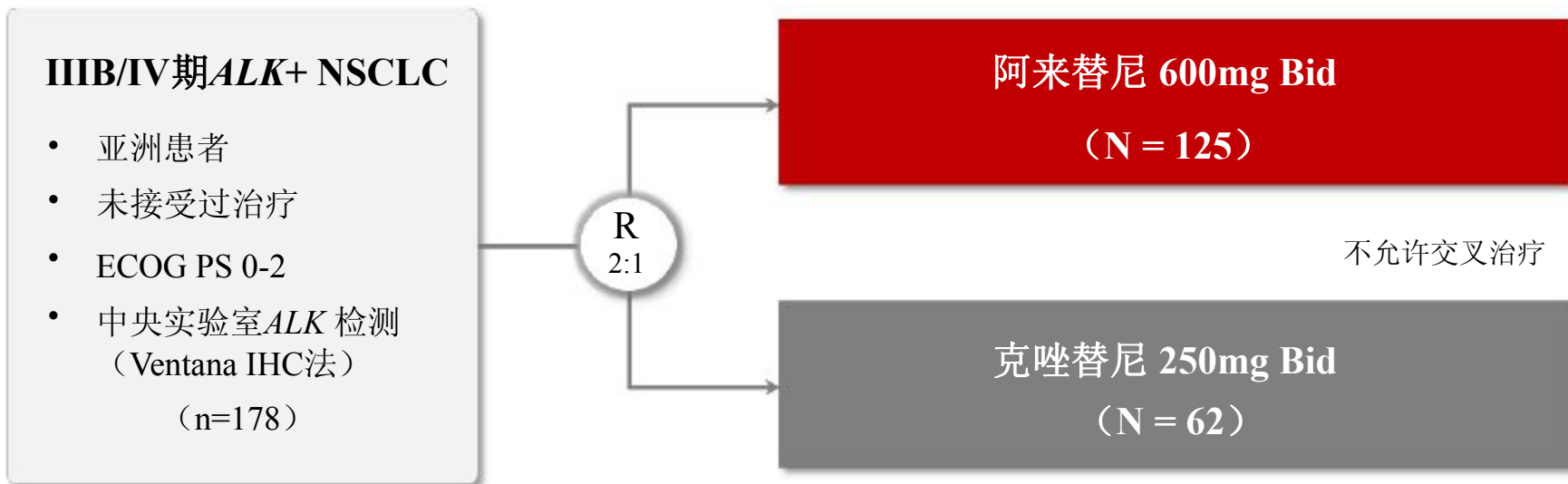
阿来替尼中位PFS达到空前的34.8个月，且显著降低进展风险达57%

## 主要终点：PFS



数据截止日期：2017年12月1日 NE: 不可评估  
Takiguchi, et al. ASCO 2017; Peters et al. NEJM 2017  
Camidge, et al. ASCO 2018 Poster number: 9043

# ALESIA 研究 : 亚裔人群阿来替尼对比克唑替尼III期研究



## 1 主要终点

- 研究者评估的PFS

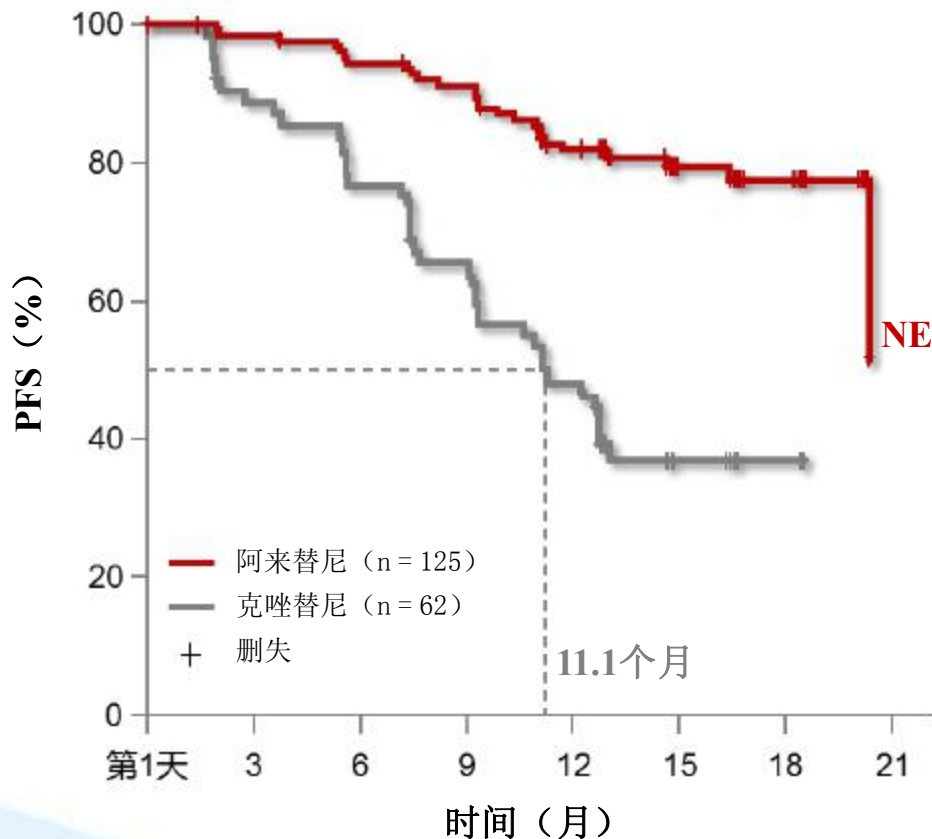
## 2 关键的次要终点

- IRC评估的PFS
- 至CNS进展时间 (由IRC按RECIST v1.1标准评估)
- 研究者评估的ORR和DoR
- OS
- CNS ORR
- 安全性和耐受性
- 生活质量
- 药代动力学

DoR: 缓解持续时间; ECOG PS: 美国东部肿瘤协作组体能状态; IHC: 免疫组化; IRC: 独立评审委员会; ORR: 客观缓解率; OS: 总生存; RECIST: 实体肿瘤疗效评价标准

# ALESIA研究的PFS（研究者评估）

## 主要终点

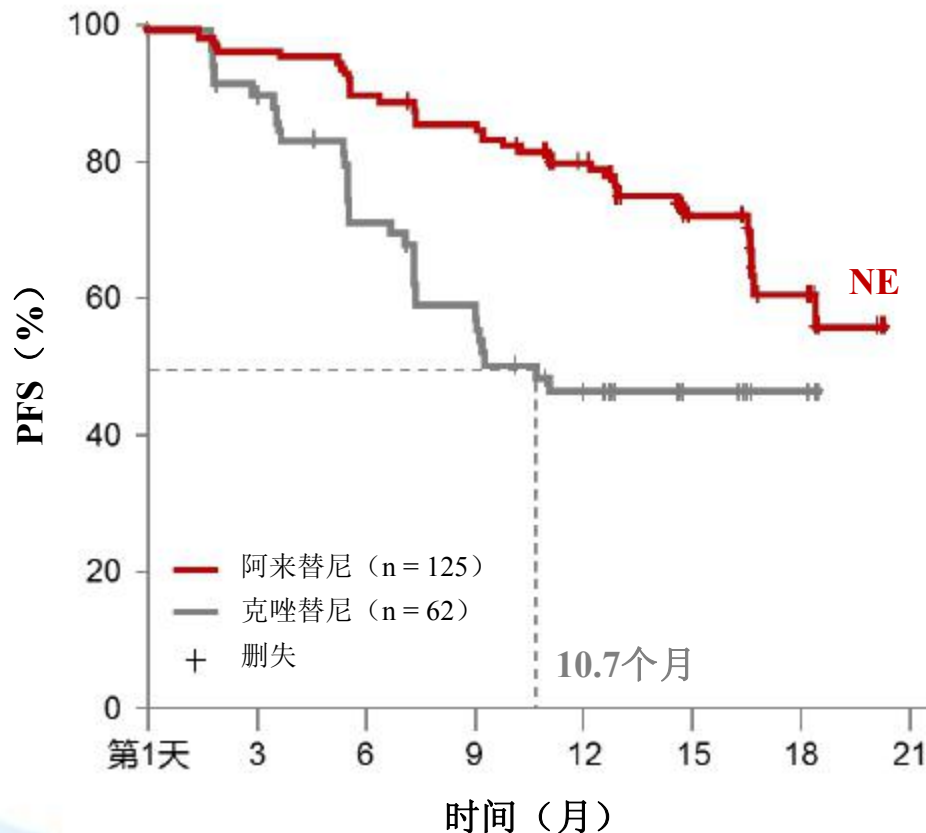


	阿来替尼 (n = 125)	克唑替尼 (n = 62)
发生事件的 患者, n (%)	26 (20.8)	37 (59.7)
中位PFS, 月 (95% CI)	NE (20.3 - NE)	11.1 (9.1 - 13.0)
<b>HR</b> (95% CI)	<b>0.22</b> (0.13 - 0.38)	
P值 (log-rank 检验)	P<0.0001	

主要数据截止日期: 2018年5月31日  
 中访随访时间 (阿来替尼vs. 克唑替尼): 16.2 vs. 15.0个月  
 针对疗效终点呈现的p值仅为描述性  
 NE: 无法估算

# ALESIA研究的PFS（IRC评估）

## 次要终点

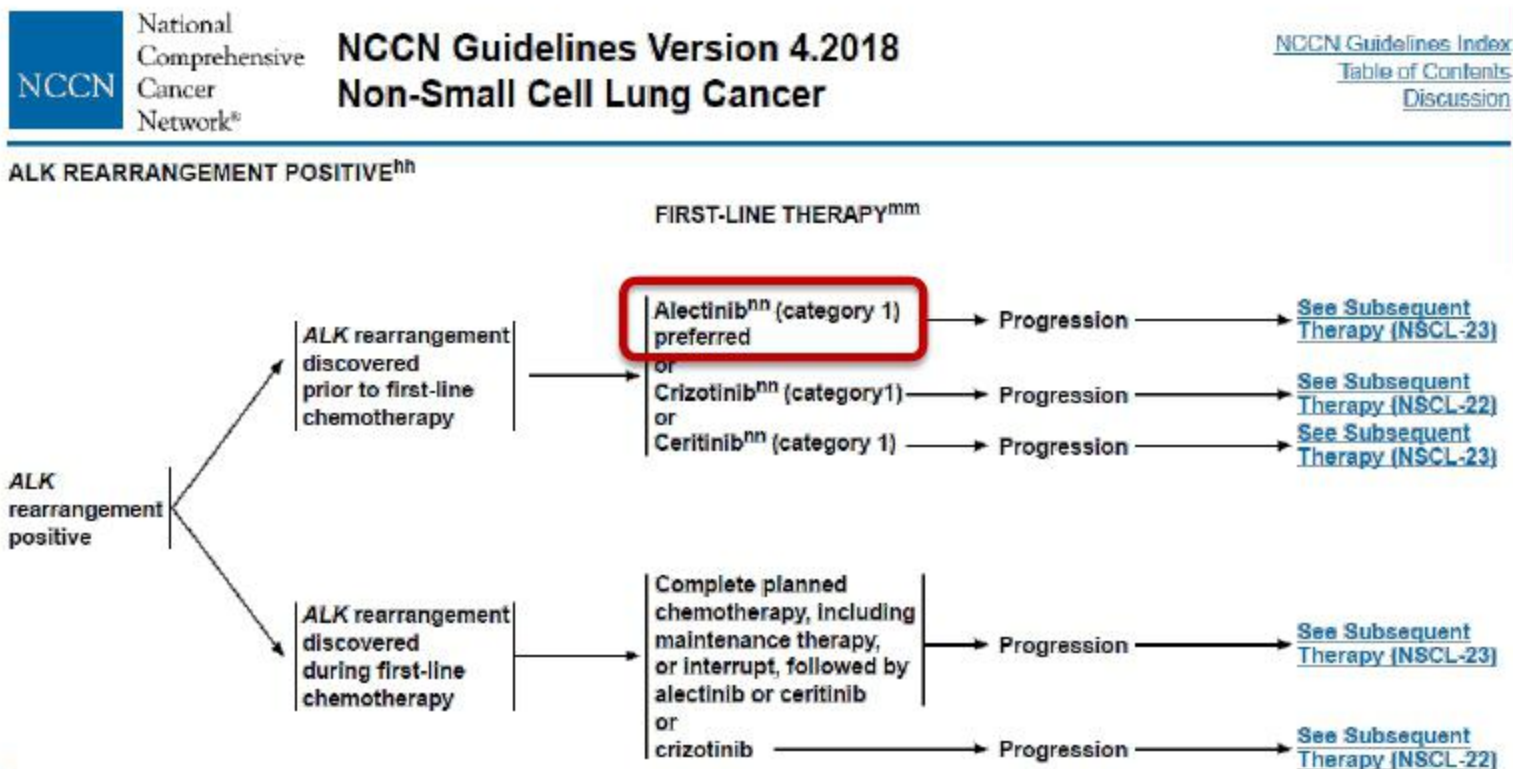


	阿来替尼 (n=125)	克唑替尼 (n=62)
发生事件的 患者, n (%)	36(28.8)	31(50.0)
中位PFS, 月 (95%CI)	NE (16.7-NE)	10.7 (7.4-NE)
<b>HR</b> (95%CI) P值 (log-rank 检验)	<b>0.37</b>  P<0.0001	  (0.22-0.61)

主要数据截止日期: 2018年5月31日  
中访随访时间 (阿来替尼vs. 克唑替尼): 16.2 vs. 15.0个月  
针对疗效终点呈现的p值仅为描述性

# 指南推荐

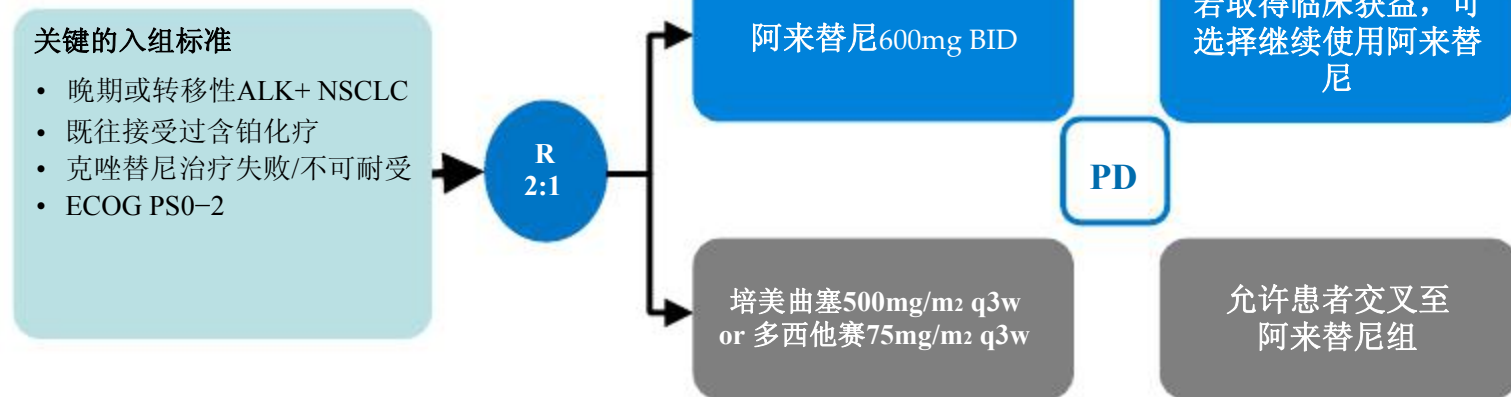
## 阿来替尼是NCCN指南中标注“优选”的一线治疗方案



**NCCN 指南  
ALK一线  
优先推荐**

# ALUR: 阿来替尼 vs. 化疗治疗经治ALK+NSCLC患者的III期研究

## 研究设计



### 1 主要终点

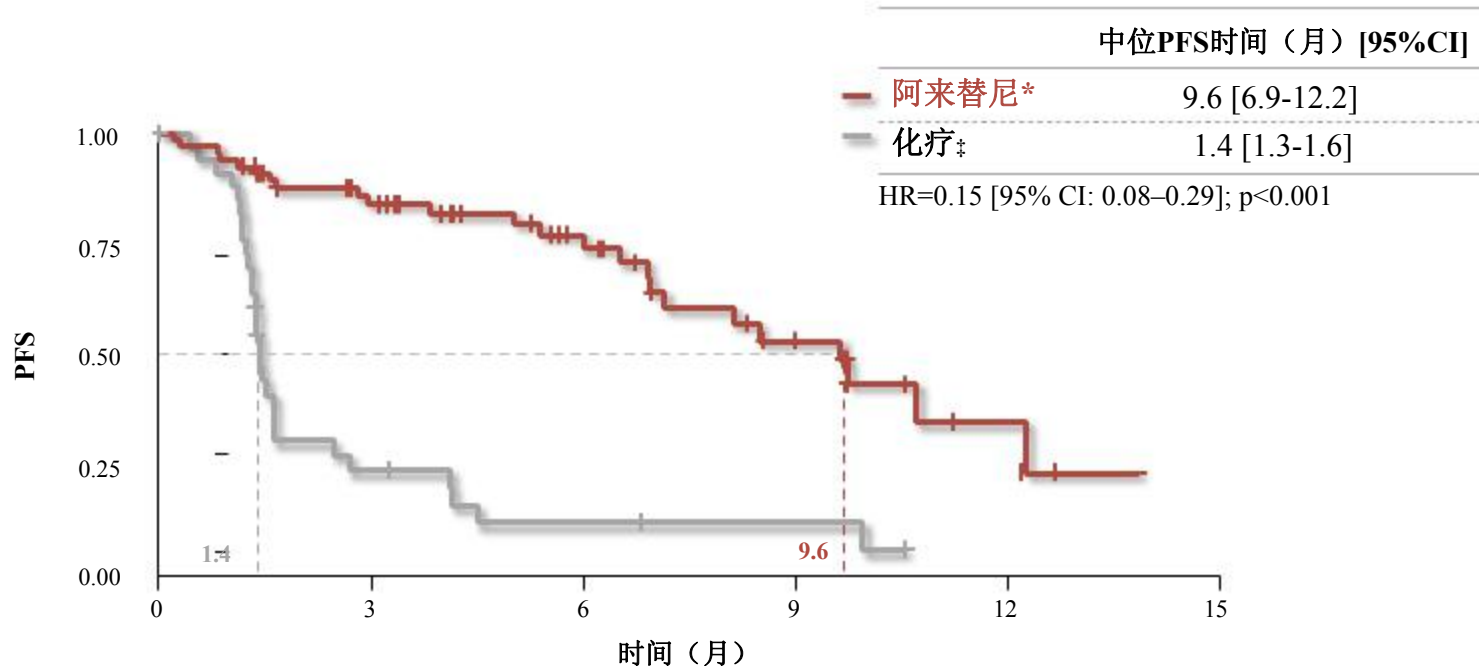
- 研究者评估的ITT人群PFS

\*对基线时存在CNS转移的随机分组患者, 按 ECOG PS (0/1 vs. 2)、基线时CNS转移状态 (是 vs. 否)、脑部放疗史 (有 vs. 无) 进行分层

### 2 次要终点

- 基线时存在可测量的CNS 疾病患者的CNS ORR (关键次要终点)
- 由IRC评估 PFS (IRC)
- ORR
- DCR and DoR
- PFS亚组分析
- 按基线CNS疾病状态分层的至CNS进展时间;
- 基线时存在CNS转移患者的CNS DCR和CNS DOR
- OS
- 安全性

# 主要终点：研究者评估的PFS



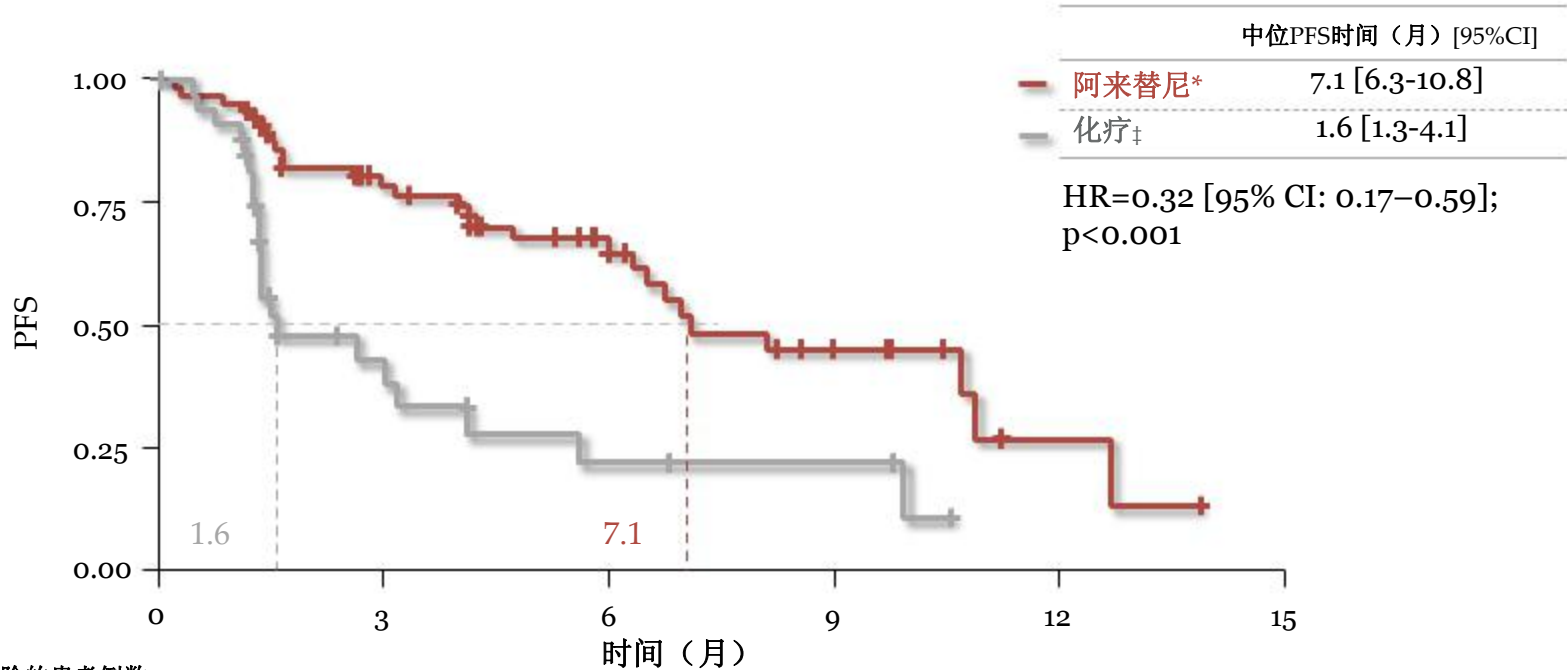
存在风险的患者例数

阿来替尼	72	45	25	1	3	0
化疗	35	7	3	2	0	0

- 数据截止时（26.01.17），阿来替尼组中位随访时间为6.5个月，化疗组为5.8个月
  - 中位治疗时间在阿来替尼组为20周（范围：0.4-62.1），在化疗组为6周（范围：1.9-47.1）
- CI: 置信区间; \*事件: 24次 (33.3%); 删失: 48次 (66.7%); ‡事件: 28次 (80%); 删失: 7次 (20%)



# 次要终点：IRC评估的PFS



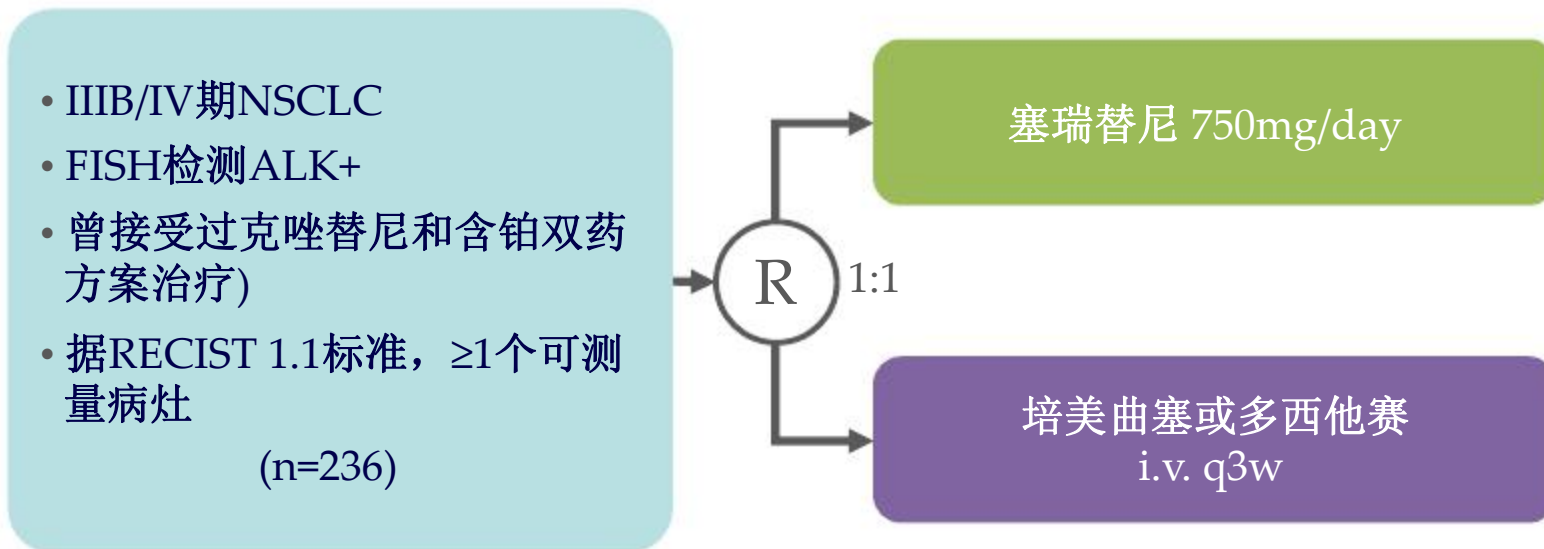
存在风险的患者例数

阿来替尼	72	41	21	11	2	0
化疗	35	9	4	3	1	0
				1		
				3		

\*事件: 28次 (38.9%); 删失: 44次 (61.1%); ‡事件: 21次 (60%); 删失: 14次 (20%)

# ASCEND-5:

比较塞瑞替尼对比化疗三线治疗ALK+NSCLC的随机、开放、多中心III期研究



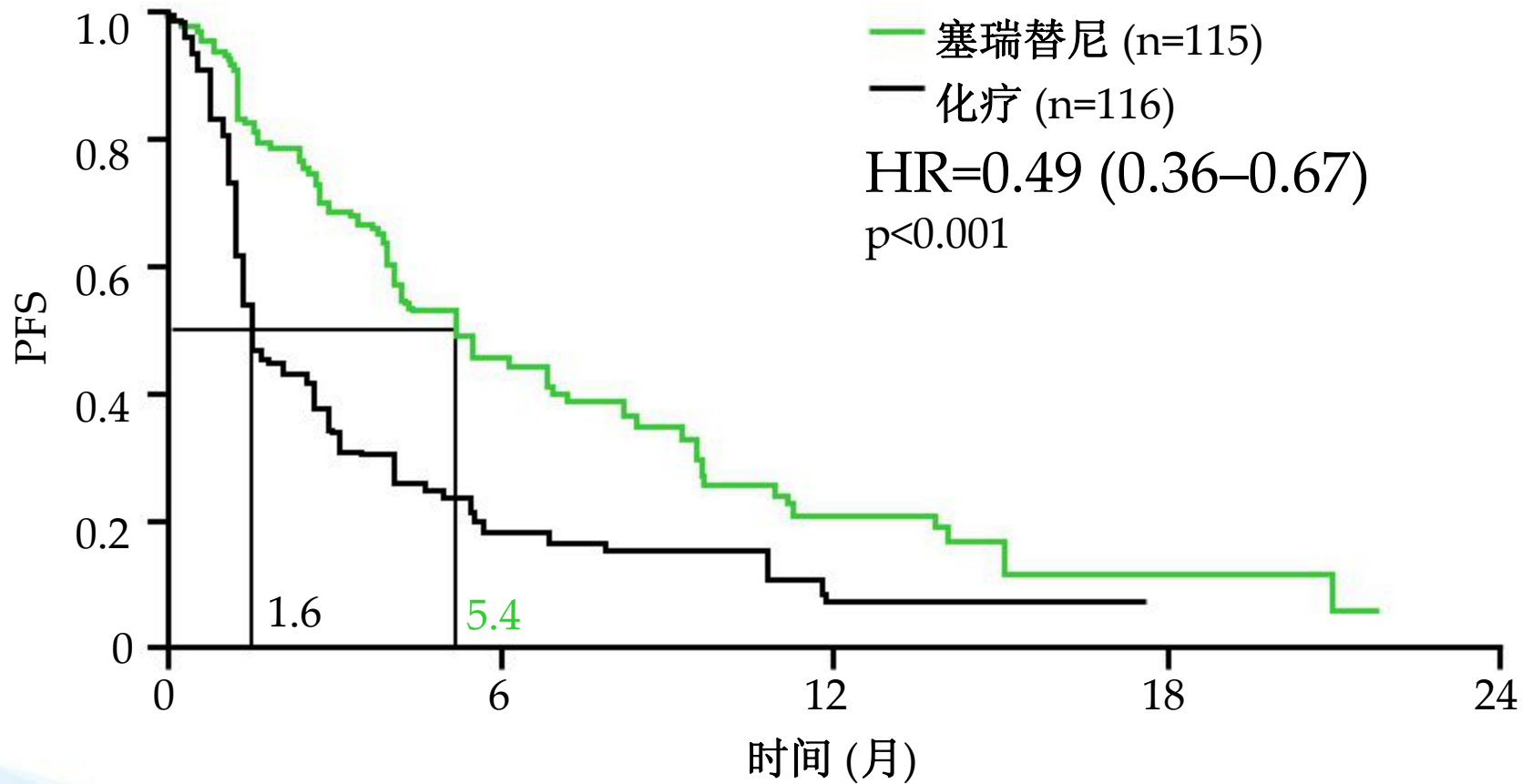
## 主要终点

- PFS (BIRC)

## 次要终点

- ORR
- DoR
- DCR
- 至缓解时间
- PFS (研究者)
- OS
- 安全性
- PK
- QoL
- PROs

# ASCEND-5: PFS (IRC评估)



# IV期驱动基因阳性NSCLC的治疗

## ROS1融合NSCLC患者治疗

分期	分层	I 级推荐	II 级推荐	III级推荐
IV期ROS1融合基因阳性非小细胞肺癌一线治疗		推荐克唑替尼（1A类证据）	含铂双药化疗或含铂双药化疗+贝伐珠单抗（非鳞癌）（2A类证据）	
IV期ROS1融合基因阳性非小细胞肺癌二线治疗	无症状	克唑替尼或克唑替尼+局部治疗（限CNS/寡进展）（2A证据）		
	有症状且为CNS/寡进展	克唑替尼+局部治疗（2A类证据）	含铂双药化疗+局部治疗或含铂双药化疗+贝伐珠单抗+局部治疗（非鳞癌）（2A类证据）	
	有症状伴多发进展	含铂双药或者联合贝伐珠单抗（非鳞癌）化疗（1类证据）	参加ROS1抑制剂临床研究	
IV期ROS1融合基因阳性非小细胞肺癌三线治疗	PS=0-2	单药化疗（2A类证据）	单药化疗+贝伐珠单抗（非鳞癌）（2A类证据） 参加ROS1抑制剂临床研究	
	PS=3-4	最佳支持治疗		

## Updated data of ROS1-TKIs in TKI pretreated NSCLC

	TKI-naïve response rate	TKI-pretreated response rate	
<b>Ceritinib</b> <sup>1</sup>	19/30,63%	0/2	Phase 2
<b>Brigatinib</b> <sup>2</sup>	1/1	0/2	Phase 1/2
<b>Entrectinib</b> <sup>3</sup>	11/13,85%	0/6	Phase 1
<b>DS-6051b</b> <sup>4</sup>	8/10,80%	0/3	Phase 1
<b>Lorlatinib</b> <sup>5</sup>	8/13,61.5%	9/34,26.5%	Phase 2
<b>Reprotrectinib</b> <sup>6</sup>	8/10,80%	3/17,18%	Phase 1

**Further biomarker study is needed to identify the population benefit from Lorlatinib or Reprotrectinib**

# 无驱动基因、非鳞非小细胞肺癌

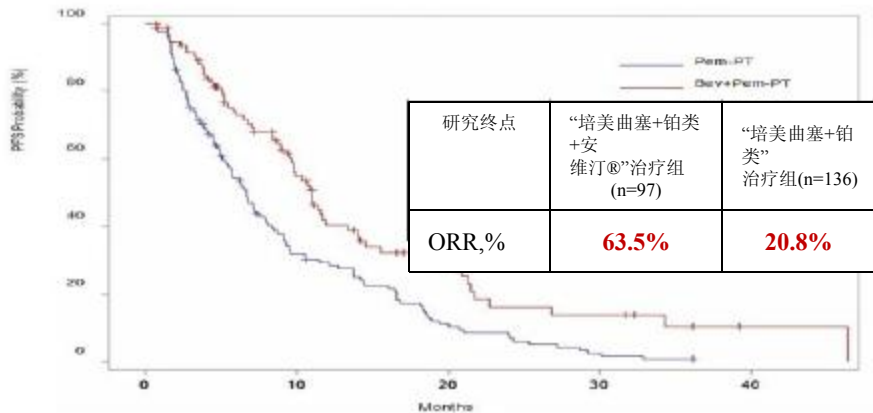
## 一线治疗

分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
PS=0~1	<p>1. 培美曲塞联合铂类+培美曲塞单药维持治疗</p> <p>2. 贝伐珠单抗联合含铂双药化疗+贝伐珠单抗维持治疗（1A类及2A类证据）</p> <p>3. 含顺铂或卡铂双药方案：            顺铂/卡铂+吉西他滨（1类证据） 顺铂/卡铂+多西他赛（1类证据） 顺铂/卡铂+紫杉醇/紫杉醇脂质体（1类证据/2A类证据）            顺铂/卡铂+长春瑞滨（1类证据） 顺铂/卡铂+培美曲塞（1类证据）</p> <p>4. 不适合铂类的选择非铂双药联合化疗方案：            吉西他滨+多西他赛（1A类证据）            吉西他滨+长春瑞滨（1A类证据）</p>	<p>帕博利珠单抗单药（限PD-L1TPS≥50%）（1A类证据）；</p> <p>帕博利珠单抗联合培美曲塞和铂类（1A类证据）；</p> <p>重组人血管内皮抑制素联合长春瑞滨和顺铂方案治疗2~4周期，在可耐受的情况下，可适当延长重组人血管内皮抑制素使用时间（2B类证据）</p>	<p>紫杉醇+卡铂+贝伐珠单抗+Atezolizumab（1A类证据）</p>
PS=2	<p>单药化疗            吉西他滨（2A类证据）            紫杉醇（2A类证据） 长春瑞滨（2A类证据） 多西他赛（2A类证据） 培美曲塞（2A类证据）</p>	<p>培美曲塞+卡铂（2A类证据）；            每周方案紫杉醇+卡铂（2A类证据）</p>	

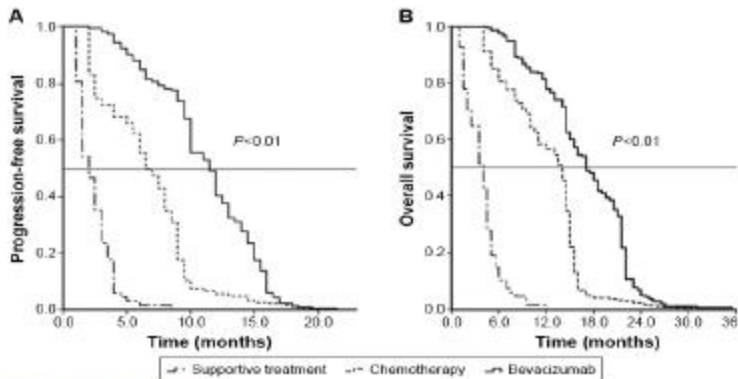
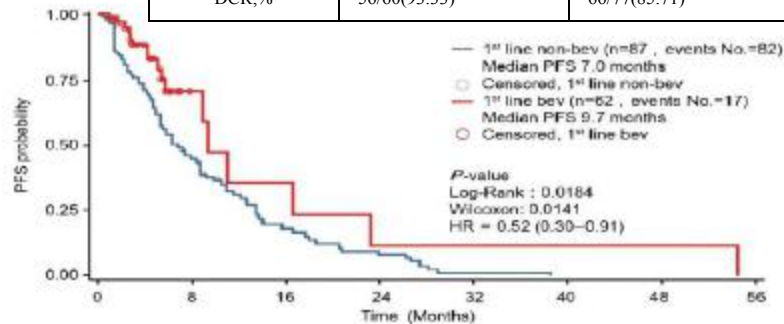
# 一线I级推荐----贝伐珠单抗RWD研究

2018ASCO会议上江苏省肿瘤医院史美祺等的回顾性临床研究显示：  
“培美曲塞+铂类+安维汀”治疗的晚期NS-NSCLC患者的mPFS将近11个月，ORR达到63.5%

中国医学科学院肿瘤医院李峻岭等 (n=149)：  
安维汀联合化疗使mPFS延长2.7个月  
ORR和DCR呈改善趋势



研究终点	含安维汀® 一线治疗组 (n=62)	不含安维汀® 一线治疗组 (n=87)
ORR, %	<b>38/60 (63.33%)</b>	<b>40/77 (51.95)</b>
DCR, %	56/60 (93.33)	66/77 (85.71)



Response	S-A (n=381), n (%)	S-B (n=129), n (%)	P-value
First therapeutic evaluation			
PR	97 (25.5)	41 (31.8)	<0.05
CR + PR	97 (25.5)	41 (31.8)	<0.05
SD	142 (37.3)	45 (34.9)	>0.05
DCR	239 (62.8)	86 (66.7)	>0.05
PD	142 (37.2)	43 (33.3)	>0.05

山东省肿瘤医院王哲海等研究 (n=1352)：  
与单纯化疗相比，安维汀联合含铂化疗使mPFS延长4.5个月，OS延长3个月

# 一线II级推荐---KEYNOTE-024

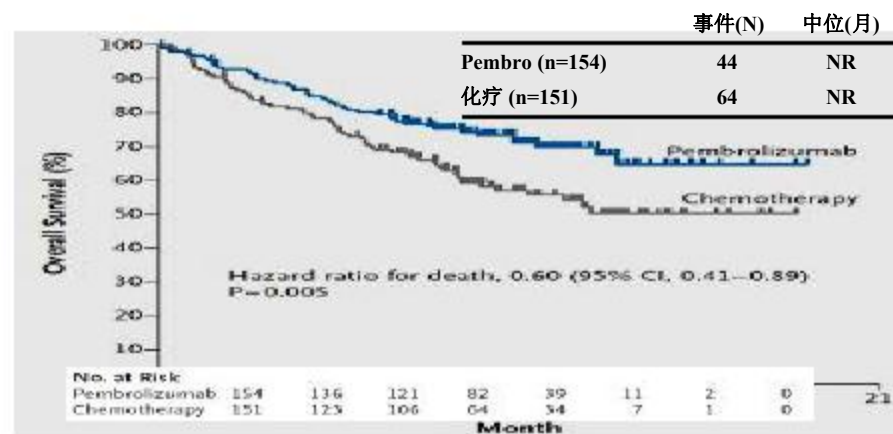
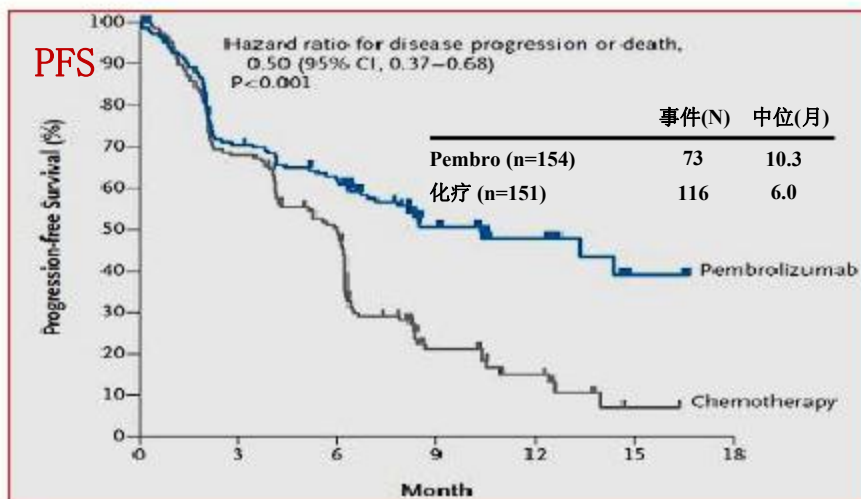
## 入组标准:

- 初治IV期NSCLC
- PD-L1 TPS ≥ 50%
- PS 0-1
- 无EGFR敏感突变或ALK融合
- 无需系统性治疗的自身免疫性疾病

R  
(1:1)  
N=305

帕博利珠单抗200mg IV Q3W  
(2年)

铂为基础的双药化疗  
(4-6周期)





# 一线II级推荐---KEYNOTE-189

## KEYNOTE-189

### 入组标准

- 未治疗的IIIB或IV非鳞NSCLC
- 无EGFR突变或ALK融合
- 需要有进行PD-L1检测的组织标本<sup>a</sup>
- ECOG PS 0或1
- 未治疗的脑转移
- 无ILD或需要系统性激素治疗的肺炎

R (1:1)<sup>a</sup>  
N=570

帕博利珠单抗200mg  
Q3W治疗2年

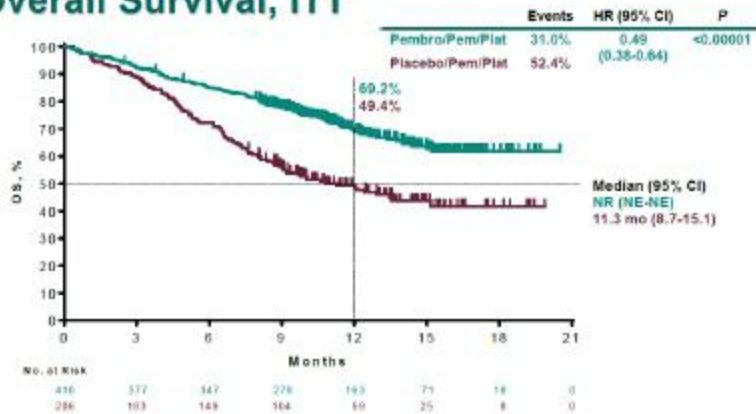
+  
卡铂 AUC 5 mg/mL/min或顺铂75  
mg/m<sup>2</sup>+ 培美曲塞500 mg/m<sup>2</sup>  
Q3W治疗4个周期<sup>b</sup>

卡铂 AUC 5 mg/mL/min或顺铂75  
mg/m<sup>2</sup>+ 培美曲塞500 mg/m<sup>2</sup>  
Q3W治疗4个周期<sup>b</sup>

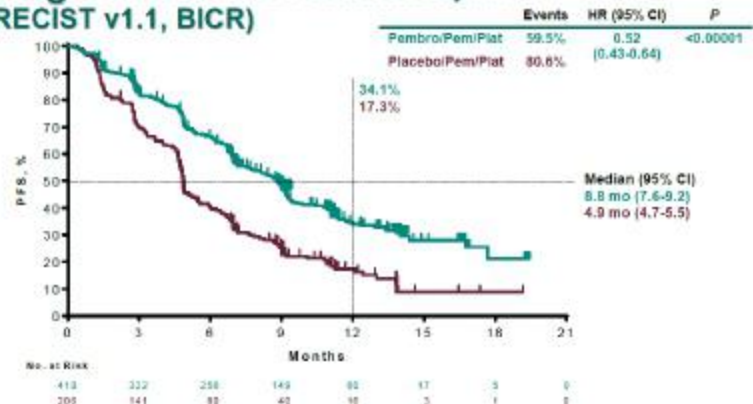
PD

Pembrolizumab  
200 mg Q3W治疗2年

### Overall Survival, ITT



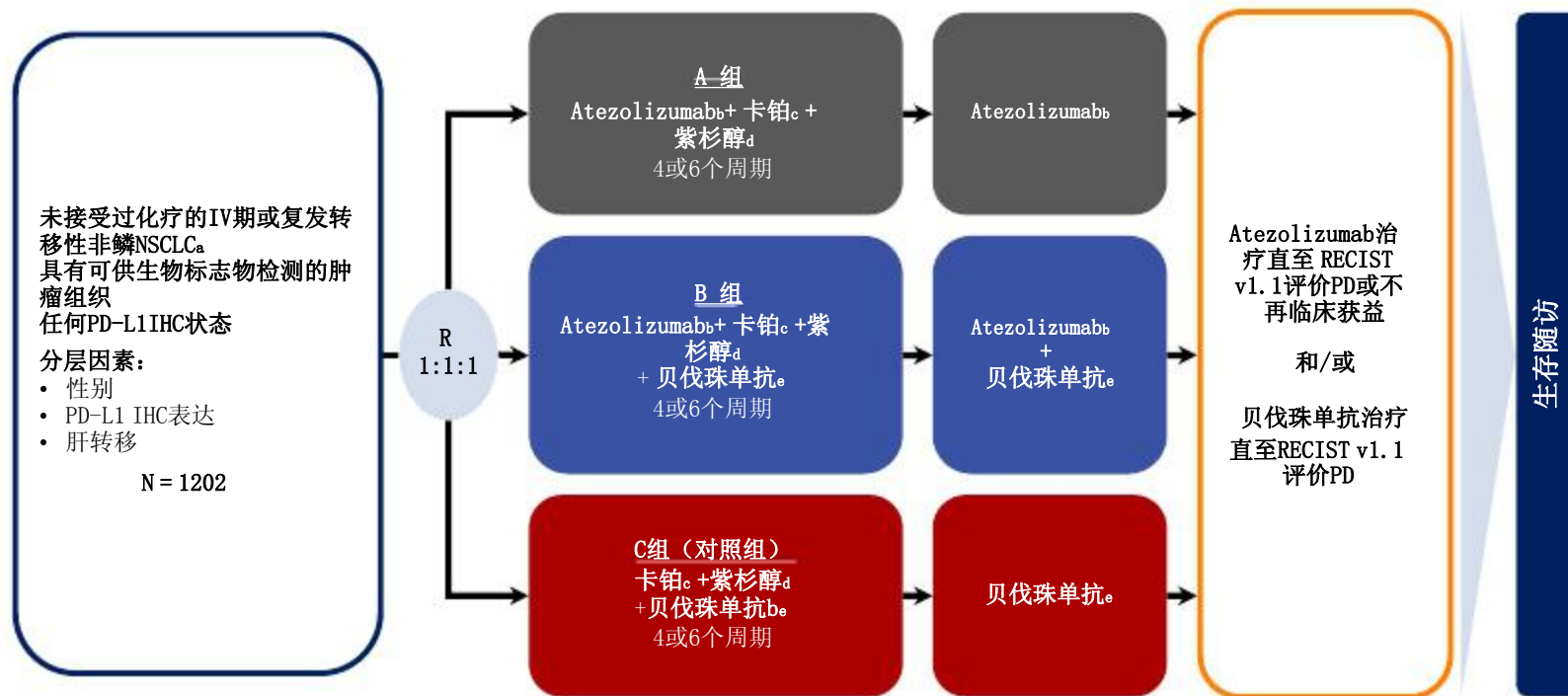
### Progression-Free Survival, ITT (RECIST v1.1, BICR)



# 一线III级推荐----

# 150

维持治疗（不允行交叉）



<sup>a</sup> 具有敏感EGFR突变或ALK易位的患者必须在一个或多个已批准靶向药物治疗疾病进展或不能耐受之后; <sup>b</sup> Atezolizumab: 1200 mg IV q3w; <sup>c</sup> 卡铂: AUC 6 IV q3w; <sup>d</sup> 紫杉醇: 200 mg/m<sup>2</sup> IV q3w; <sup>e</sup> 贝伐珠单抗: 15 mg/kg IV q3w.

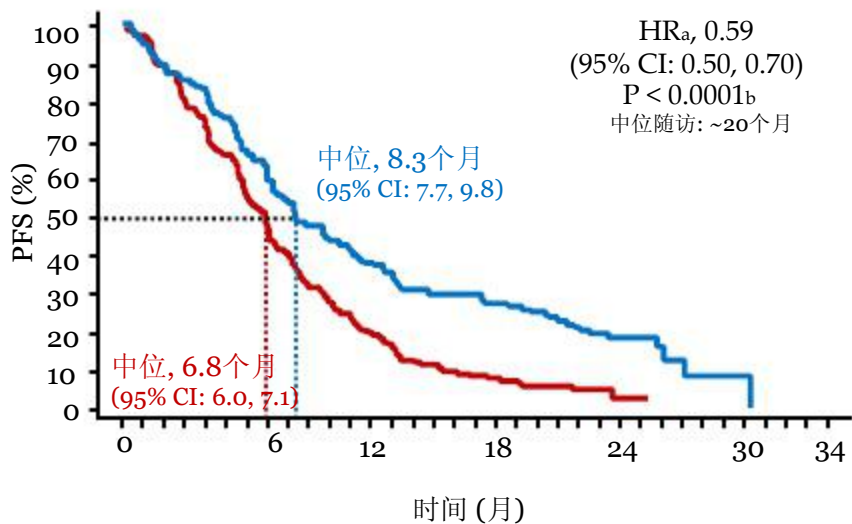
# 无驱动基因、非鳞非小细胞肺癌



## 二线治疗

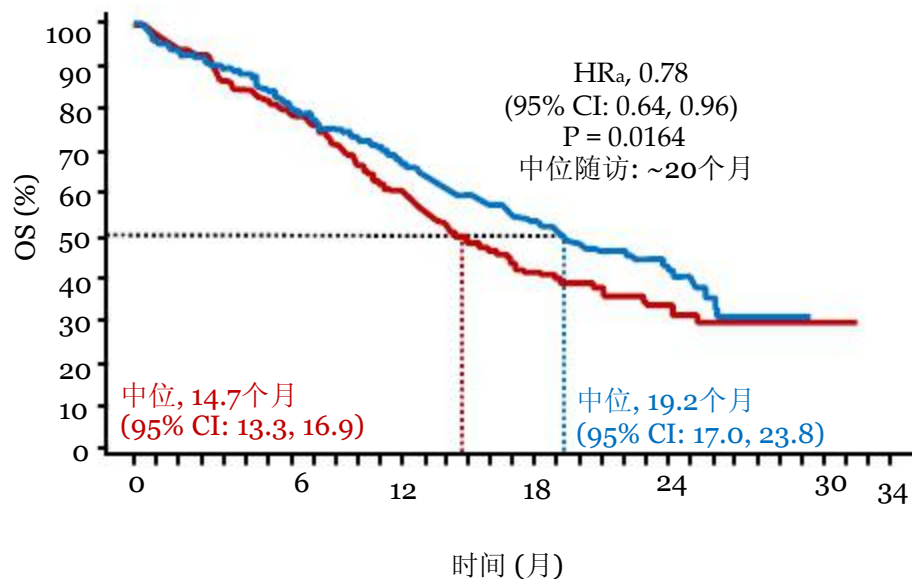
分层	I 级推荐	II 级推荐	III级推荐
PS=0~2	纳武利尤单抗（1A类证据） 或多西他赛（1A类证据） 或培美曲塞（2A类证据） （如一线未接受同一药物）	帕博利珠单抗单药 （限PD-L1 TPS $\geq$ 1%）（1A类 证据）；	Atezolizumab （1A类证据）
PS=3~4	最佳支持治疗		

## ITT-WT的PFS(B组 vs C组)



- Atezo+bev+化疗 vs bev +化疗 PFS的延长具有显著的统计学和临床意义

## ITT-WT的OS (B组 vs C组)

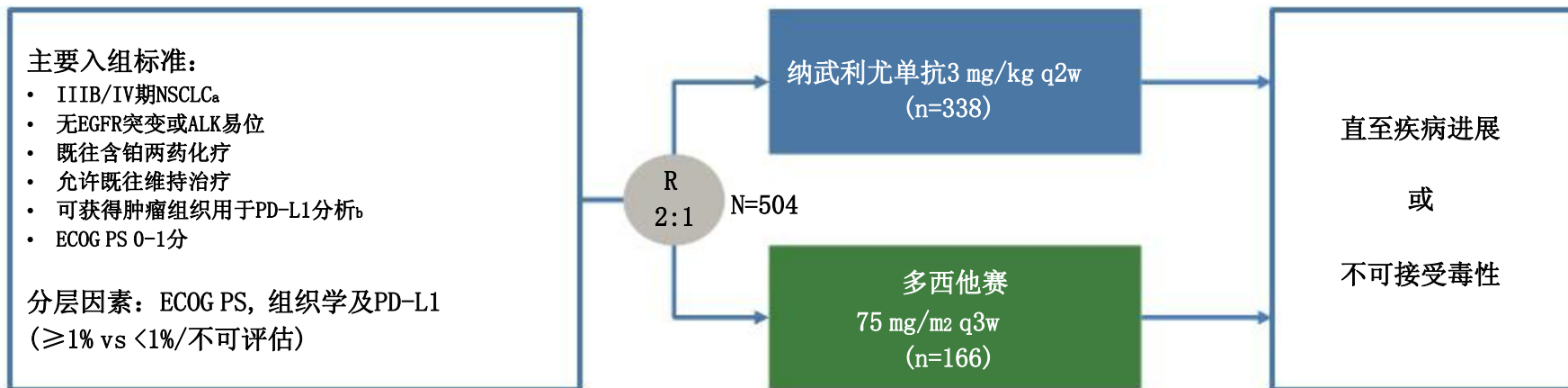


- Atezo+bev+化疗 vs bev +化疗: 有统计学和临床意义的OS获益

<sup>a</sup>分层HR, <sup>b</sup>仅用于描述目的。数据截止日期: 2018年1月22日  
1. Reck M, et al. ESMO IO 2017.[abstract LBA1\_PR}

# 二线I级推荐----

# 078



### 主要入组标准:

- IIIB/IV期NSCLC<sup>a</sup>
- 无EGFR突变或ALK易位
- 既往含铂两药化疗
- 允许既往维持治疗
- 可获得肿瘤组织用于PD-L1分析<sup>b</sup>
- ECOG PS 0-1分

分层因素: ECOG PS, 组织学及PD-L1 (≥1% vs <1%/不可评估)

### 协同主要终点:

- Nivo vs. 多西他赛的OS
- OS获益与CheckMate 017& 057的一致性

### 次要终点:

- ORR<sup>c</sup>、PFS<sup>c</sup>、TTF、疗效(组织学、PD-L1表达、中国人种)、安全性及耐受性

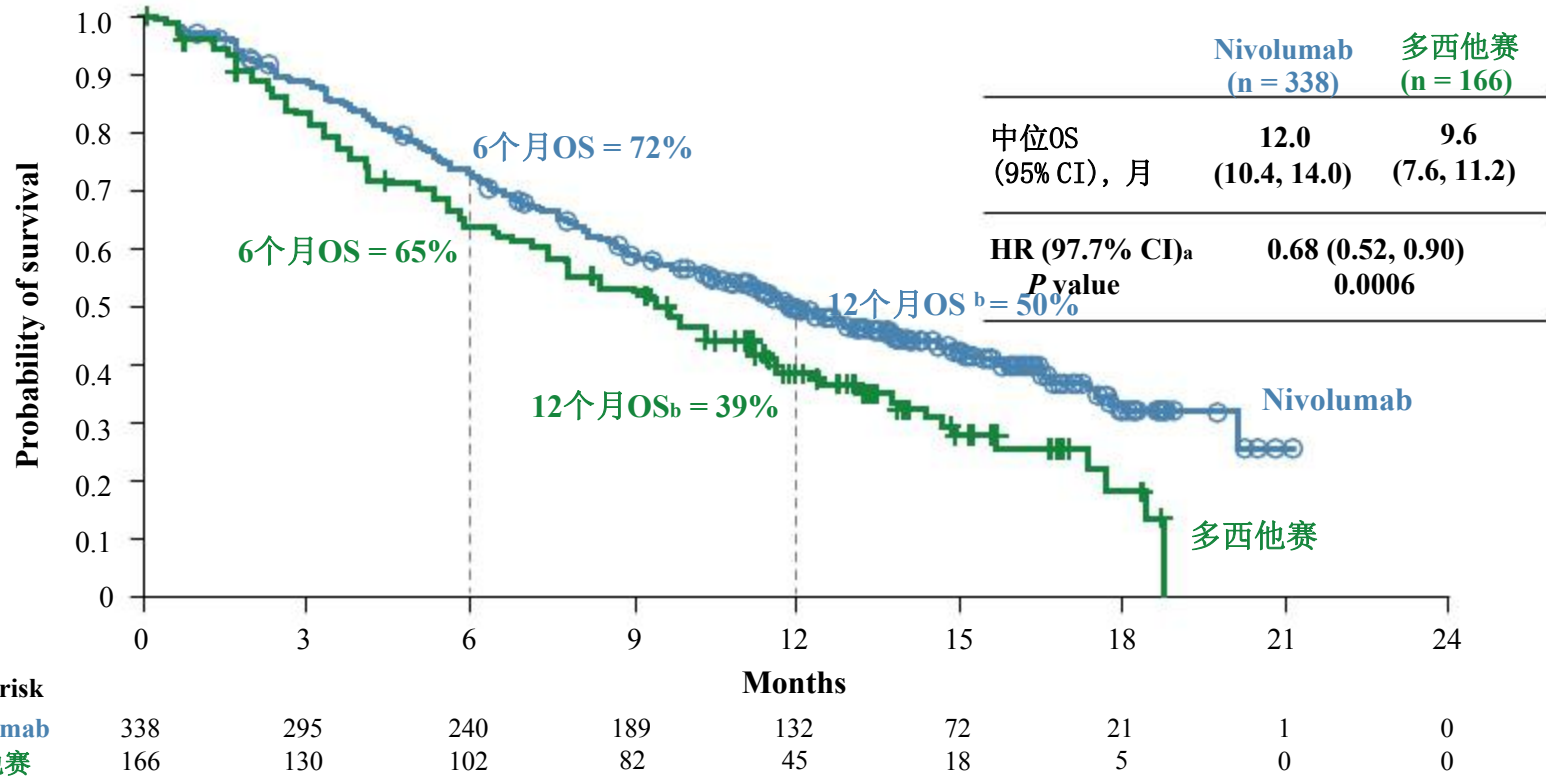
<sup>a</sup>根据国际肺癌研究协会分期手册第7版.

<sup>b</sup>采用Dako PD-L1 IHC28-8 pharmDx检测方法.

<sup>c</sup>研究者评估, 根据RECISTv1.1.

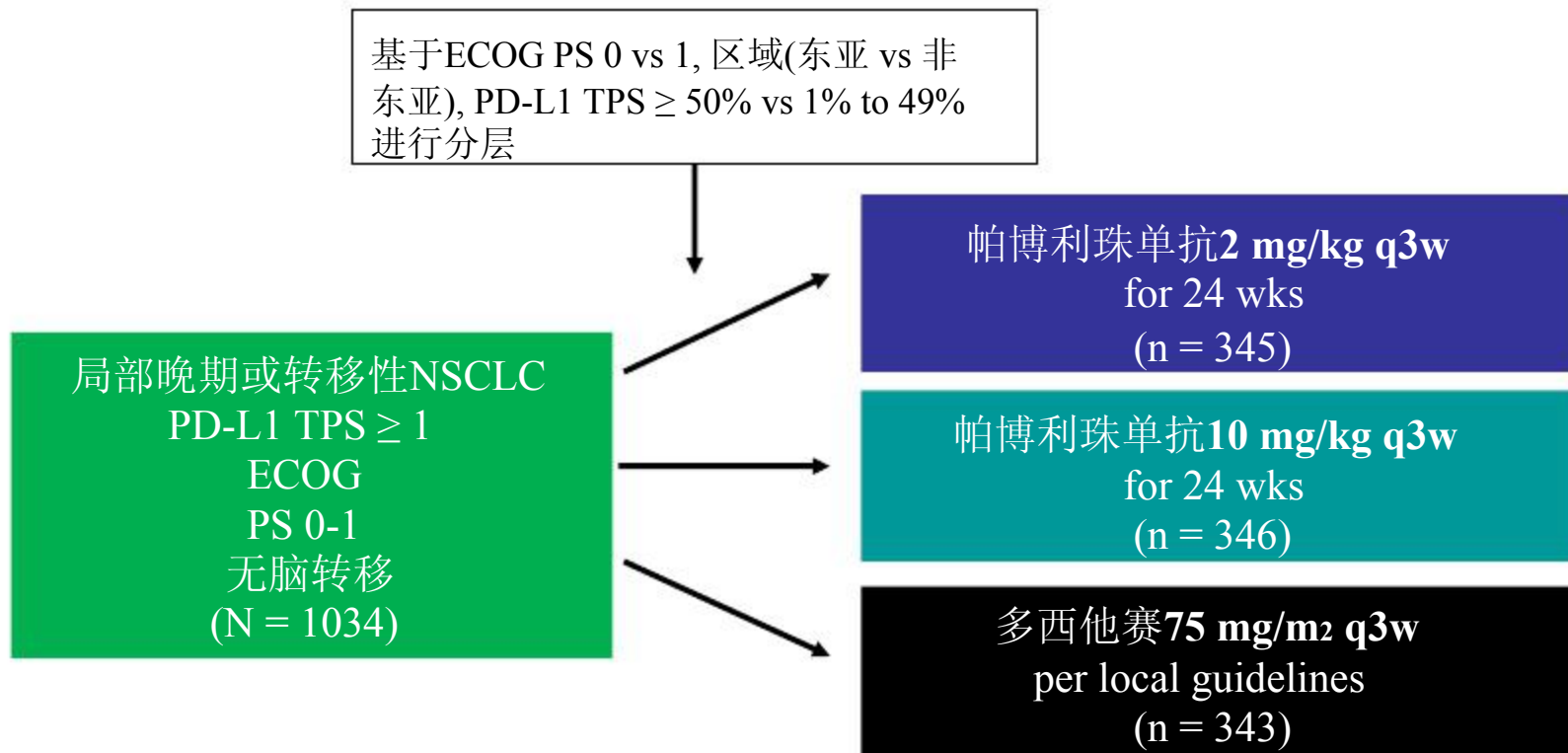
数据库锁定日期: 2017年10月27日, 至少随访8.8月

# 078: 总生存期



<sup>a</sup>Statistical model for HR and P value: Cox proportional hazard model and weighted log-rank test, stratified by histology (squamous vs non-squamous), PD-L1 expression  
Wu YL, et al. 2018 AACR Abstract CT114.

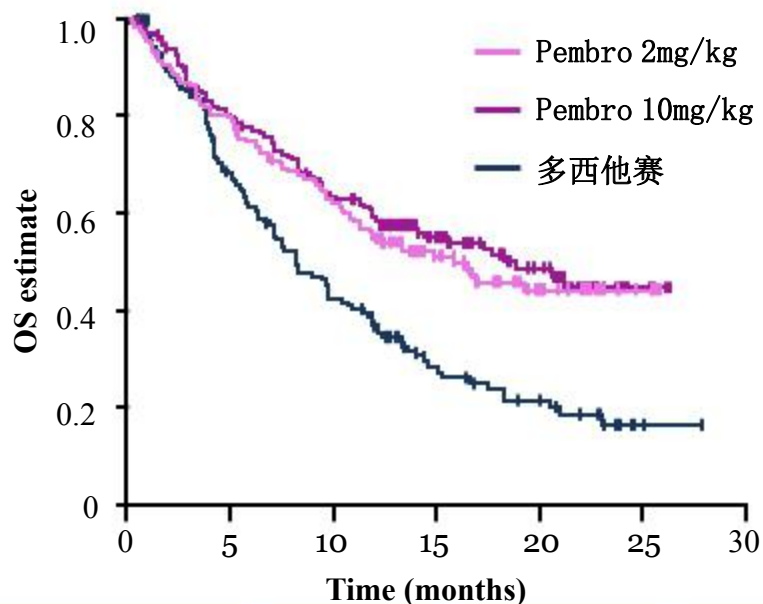
## 二线II级推荐---KEYNOTE-010



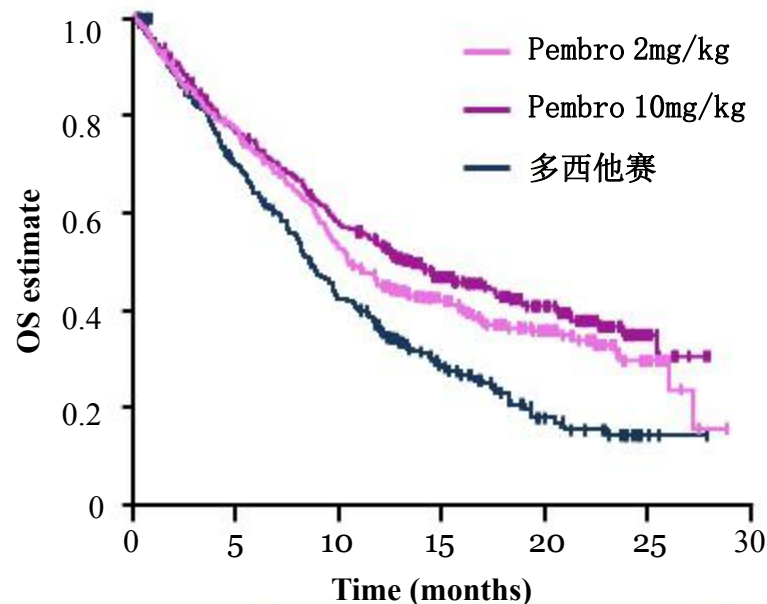
\*在PD-L1 TPS  $\geq 1\%$  以及  $\geq 50\%$  人群中均分析

# TPS $\geq 50\%$ 和ITT (TPS $\geq 1\%$ )的OS结果

### TPS $\geq 50\%$



### TPS $\geq 1\%$



组别	中位OS,月	HR(95%CI)	p值
Pembro2mg/kg	15.8	0.54 (0.39-0.73)	0.00004
Pembro10mg/kg	18.8	0.48 (0.35-0.66)	<0.00001
多西他赛75mg/m <sup>2</sup>	8.2	-	-

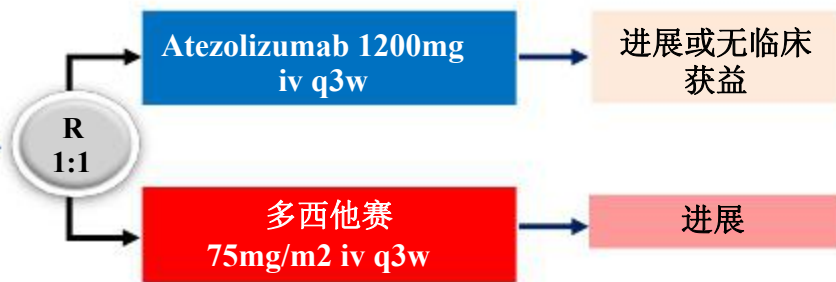
组别	中位OS,月	HR(95%CI)	p值
Pembro2mg/kg	10.5	0.72 (0.60-0.87)	0.0003
Pembro10mg/kg	13.6	0.60 (0.50-0.73)	<0.00001
<sup>2</sup> 多西他赛75mg/m	8.6	-	-



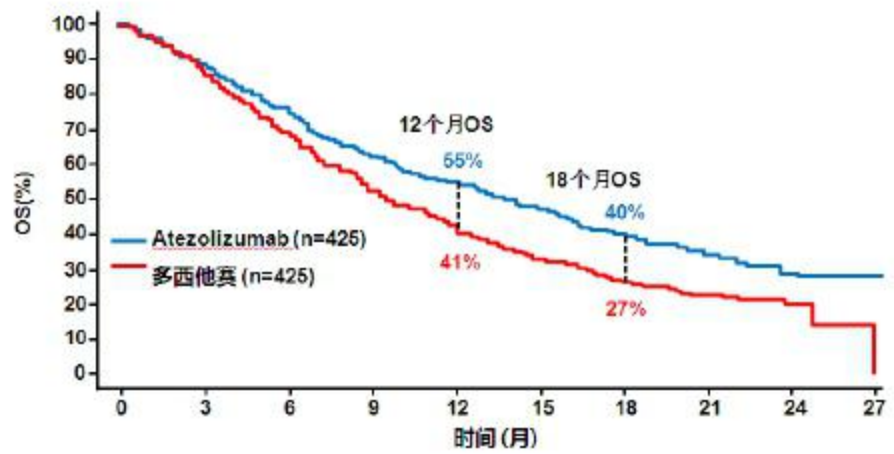
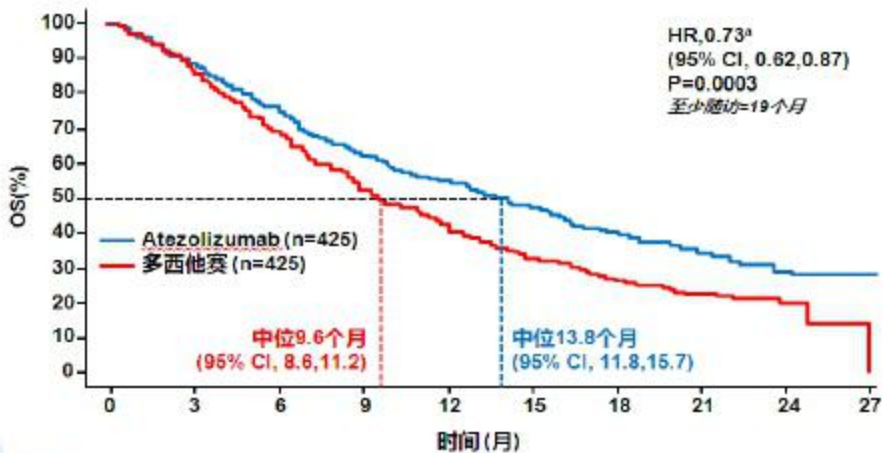
# 二线III级推荐---OAK

局部晚期/转移性NSCLC  
 • 接受过1-2线化疗，包括至少一次含铂治疗  
 • 任何PD-L1状态  
 N=1225例患者入组<sup>a</sup>

分层因素  
 • PD-L1表达  
 • 组织类型  
 • 化疗线数



主要研究终点(850例)  
 • ITT人群OS  
 • TC或IC PD-L1≥1%患者的OS  
 次要研究终点: ORR, PFS, DoR, Safety



OS的获益不考虑PD-L1的表达水平:  
 PD-L1表达<1%的人群HR 0.75;  
 PD-L1表达≥50% TC或≥10% IC的人群 HR 0.41

# 无驱动基因、非鳞非小细胞肺癌

## 三线治疗

分层	I 级推荐	II 级推荐	III级推荐
PS=0~2	纳武利尤单抗（1A类证据） 或多西他赛（1类证据） 或培美曲塞（2A类证据） （如一线未接受同一药物） 盐酸安罗替尼 [45, 46] （1A类证据）	鼓励患者参加临床研究	
PS=3~4	最佳支持治疗		

# 三线I级推荐：安罗替尼亚组分析

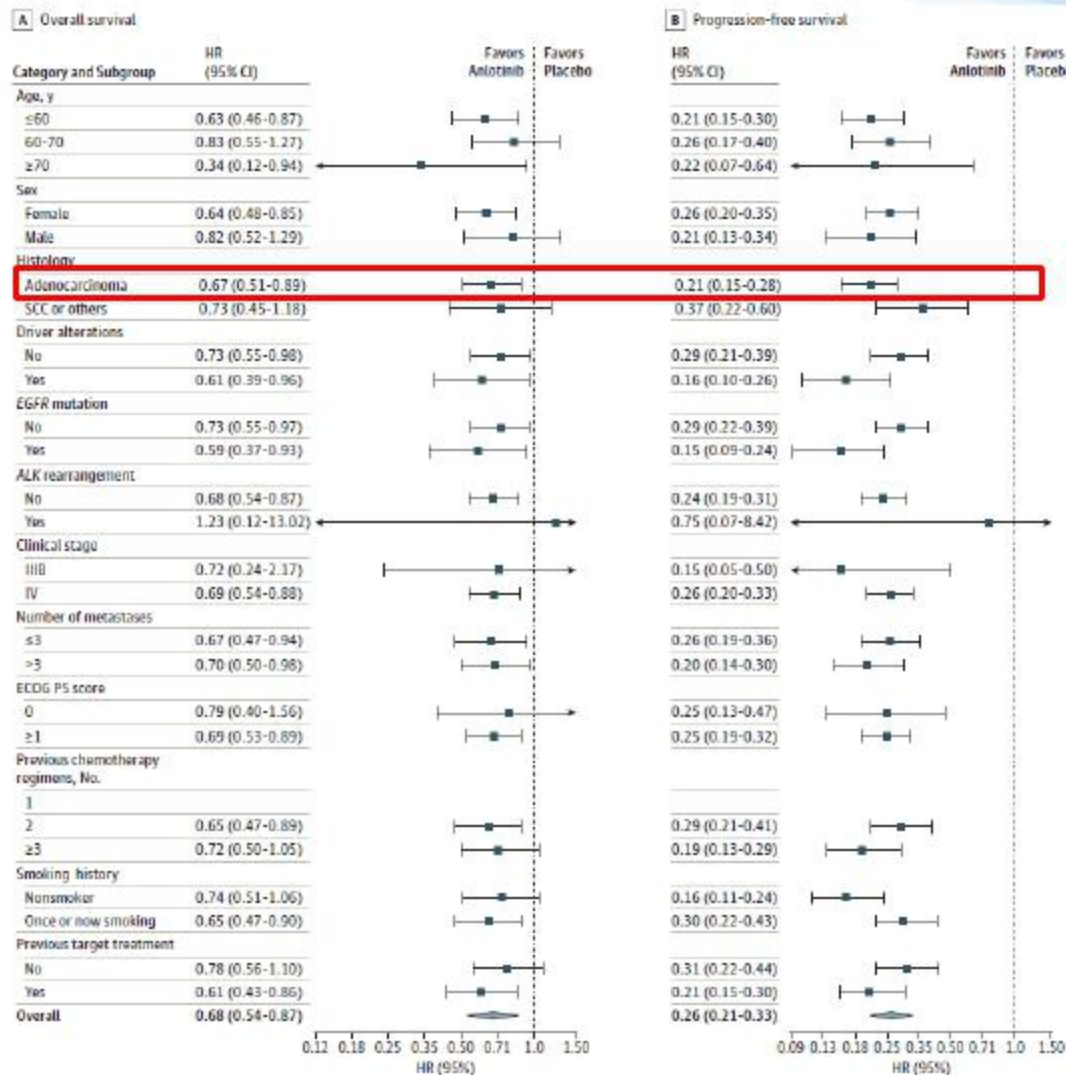
- Stage IIIB/IV NSCLC
- Failed  $\geq 2$  prior regimens
- With known EGFR and ALK status
- EGFR or ALK+ pts failed or intolerant to target therapies

N=439

R  
2:1

**Anlotinib**  
(12 mg QD po)  
D1-D14 Q3W  
N=294

**Placebo**  
(12 mg QD po)  
D1-D14 Q3W  
N=143



# 无驱动基因、鳞癌

分期	分层	I级推荐	II级推荐	III级推荐
IV期无驱动基因、鳞癌一线治疗	PS=0~1	1. 含顺铂或卡铂双药： 顺铂或卡铂联合 吉西他滨（1A类证据） 多西他赛（1A类证据） 紫杉醇或脂质体紫杉醇（2A类证据） 2. 含奈达铂双药 奈达铂+多西他赛（1B类证据） 4. 不适合铂类的选择非铂双药联合化疗方案： 吉西他滨+多西他赛（1A类证据） 吉西他滨+长春瑞滨（1A类证据）	帕博利珠单抗单药（限PD-L1 TPS $\geq$ 50%）（1A类证据）；帕博利珠单抗联合紫杉醇和铂类（1A类证据）；吉西他滨维持治疗（2B类证据）（限一线吉西他滨联合铂类且KPS $>$ 80分）	白蛋白紫杉醇联合卡铂（2B类证据）
	PS= 单药化疗	2 吉西他滨（2A类证据） 紫杉醇（2A类证据）长春瑞滨（2A类证据）多西他赛（2A类证据）	最佳支持治疗	

分期	分层	I 级推荐	II 级推荐	III级推荐
IV期 无驱动基因、 鳞癌 二线 治疗	PS=0~ 2	纳武利尤单抗（1A类证据） 或多西他赛（1A类证据） 或培美曲塞（2A类证据） （如一线未接受同一药物）	帕博利珠单抗单药（限PD-L1 TPS≥1%）（1A类证据）； 单药吉西他滨（2A类证据）或长 春瑞滨（2A证据）（如一线未接 受同一药物） 阿法替尼（不适合化疗及免疫治 疗）（1B类证据）	Atezol izumab （1A 类证据）
	PS=3~ 4	最佳支持治疗		
三线 治疗	PS=0~ 2	纳武利尤单抗（1A类证据） 或多西他赛（1A类证据） （如一线未接受同一药物）	安罗替尼（1B类证据）（限外周 型鳞癌） 鼓励患者参加临床研究	

# 一线I级推荐：紫杉醇脂质体与传统紫杉醇治疗乳腺癌和NSCLC的随机对照研究

- 首次化疗或经其他非紫杉醇化疗方案治疗失败者；
- 经病理和细胞学证实者；
- 至少有一个可评价病灶(CT及MR检测之病灶 $\geq 1$  cm, 其他检测法之病灶须 $\geq 2$  cm)；
- 年龄18 ~ 70岁；
- Kamofsky评分 $\geq 60$ 分
- NSCLC (n=65)

注射用紫杉醇脂质体  
135mg Q3W  
(n = 30)

紫杉素135mg Q3W  
(n = 33)

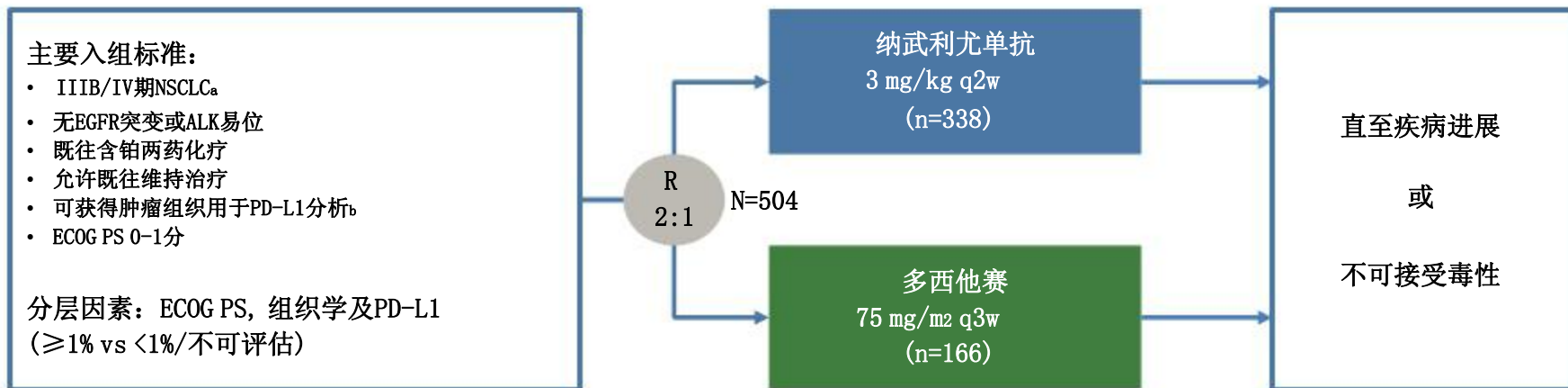
组别	总例数	CR	PR	SD	PD	有效率 (%)	$\chi^2$ 值	P 值
试验组	63	1	21	33	8	34.9		
对照组	63	4	14	37	8	28.6	3.429	$> 0.05$
初治								
试验组	16	0	5	9	2	31.3		
对照组	15	1	2	9	3	20.0	2.456	$> 0.05$
复治								
试验组	47	1	16	24	6	36.2		
对照组	48	3	12	28	5	31.3	1.960	$> 0.05$
乳腺癌								
试验组	33	1	14	15	3	45.5		
对照组	30	3	10	16	1	43.3	0.029	$> 0.05$
非小细胞肺癌								
试验组	30	0	7	18	5	23.3		
对照组	33	1	4	21	7	15.2	0.682	$> 0.05$

除2例(肺癌)1周期后终止治疗外,余63例均接受了2周期化疗

中华肿瘤杂志2003年3月第25卷第2期 Chin J Oncol, March 2003, Vol 25, N

# 二线I级推荐----

# 078



组织学类型	Nivolumab		多西他赛		未分层 HR	未分层HR (95% CI)
	n	mOS, 月	n	mOS, 月		
鳞癌	133	12.3	67	7.9	0.61	
非鳞癌	205	11.9	99	10.2	0.76	

# 三线II级推荐：安罗替尼亚组分析

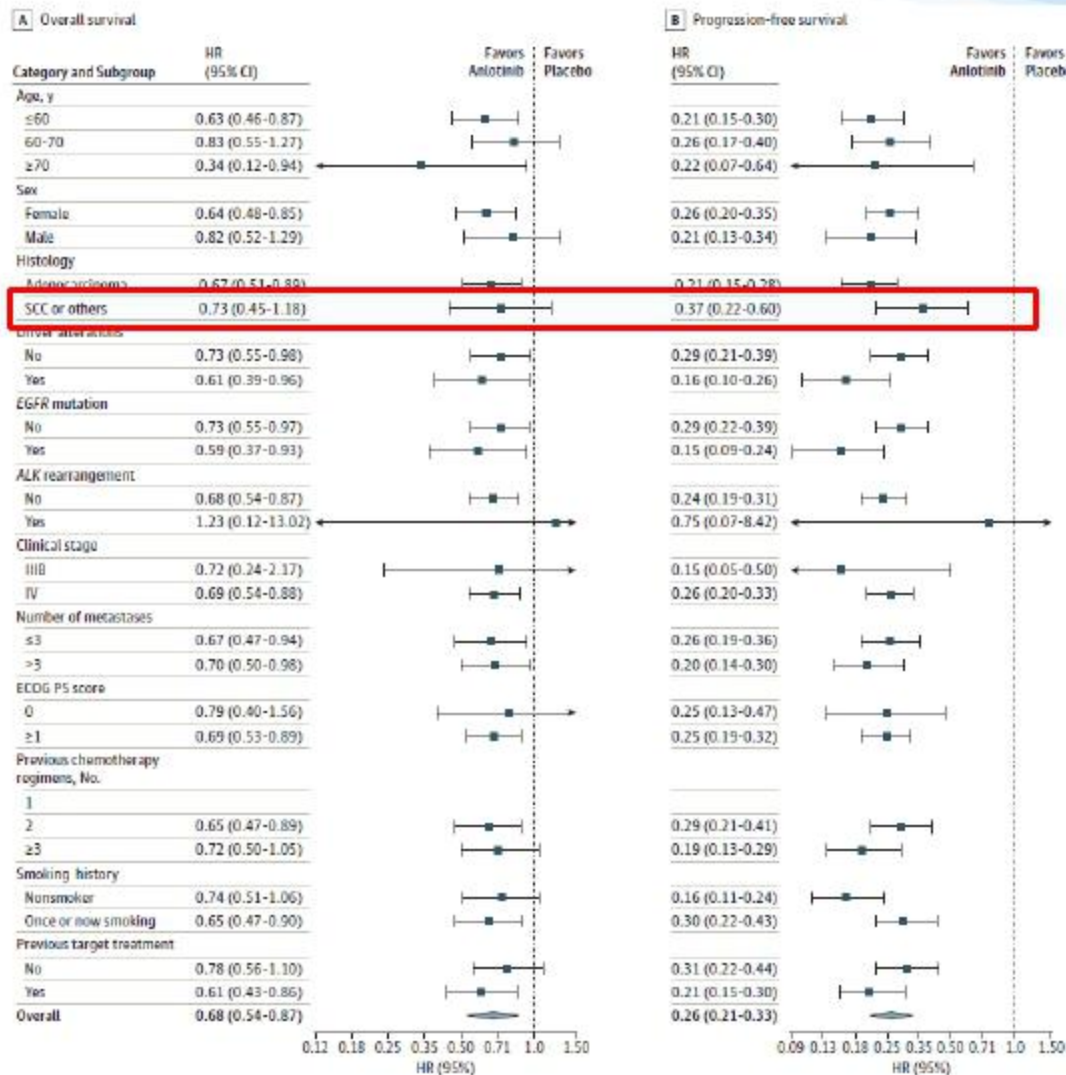
- Stage IIIB/IV NSCLC
- Failed  $\geq 2$  prior regimens
- With known EGFR and ALK status
- EGFR or ALK+ pts failed or intolerant to target therapies

N=439

R  
2:1

**Anlotinib**  
(12 mg QD po)  
D1-D14 Q3W  
N=294

**Placebo**  
(12 mg QD po)  
D1-D14 Q3W  
N=143





# 总结

- 2019年CSCO指南更新较多，反应了肺癌领域的快速进展。我们期待未来更多新的药物，让肺癌成为“慢性病”。
- 本次CSCO指南修订主要依据NMPA适应症批准，是否有医保，欧美是否有相应适应症等进行了I II III级推荐。
- 此次修订除了对于进口药的不同级别的各线推荐，还新增了我国自主研发药物的推荐，期待未来更多国内自主研发药物。

致谢：感谢所有参与此工作的人！

谢谢

