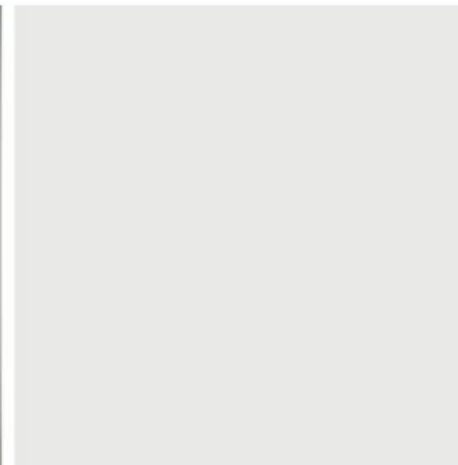


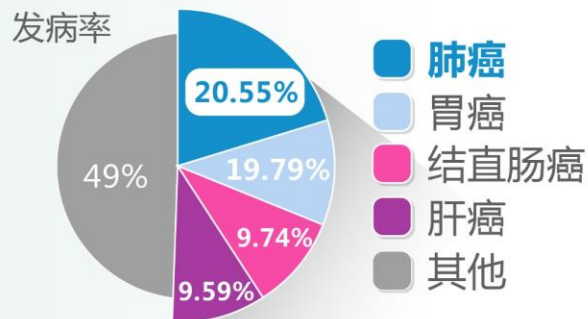


揭秘EGFR突变肺癌患者长生存之道

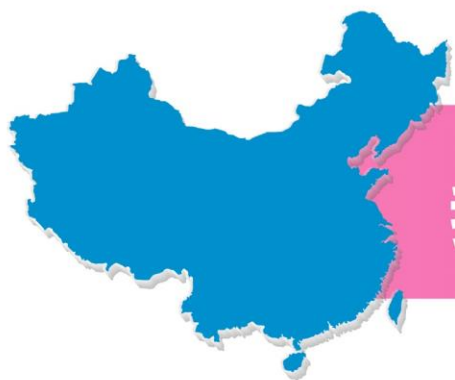
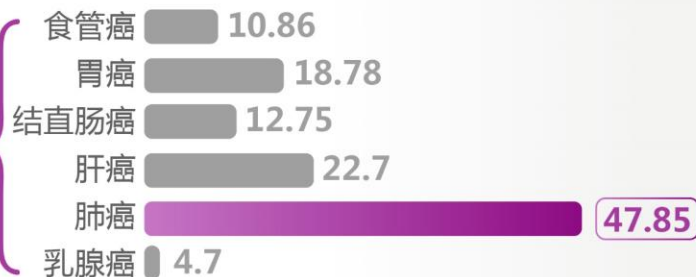


我国是肺癌大国, 您并非孤身奋战

肺癌发病率¹和病死率²居各癌种首位



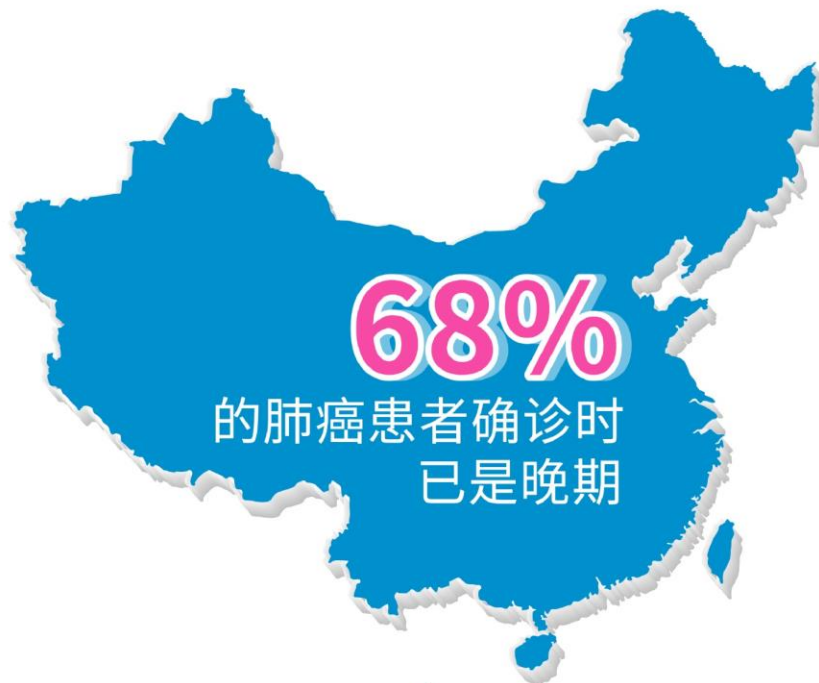
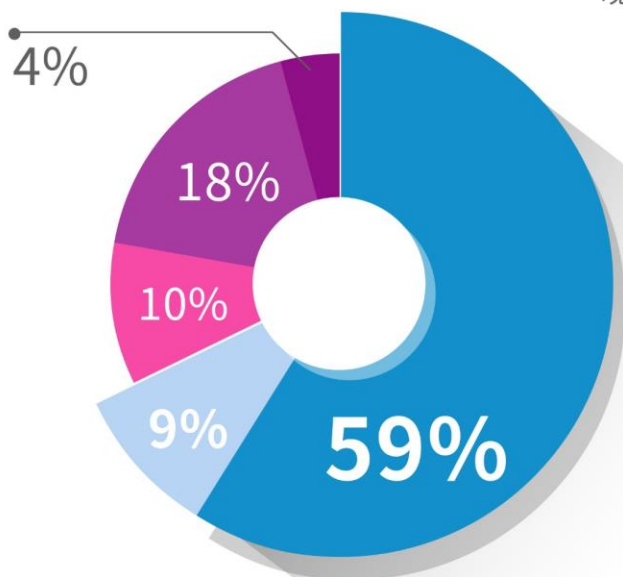
死亡率/
每10万人



我国肺癌每年新发约 **78.1万**¹

我国68%的肺癌患者诊断时已是晚期

不同分期的肺癌患者占比



对于晚期肺癌患者来说, 绝大部分已失去了根治性手术的机会

肺癌的主要治疗方法

- 医生将综合考虑肺癌的分类、分型、分期以及您的身体状况等，制定治疗方案。



手术治疗



放射治疗



化学治疗



靶向治疗



免疫治疗



姑息治疗

病理学和分子学检查：帮助肺癌分型

肺癌的病理学分型¹



肺癌的基因分型²

EGFR突变	KRAS突变	RET融合突变
ALK融合突变	HER-2突变	MET扩增突变
ROS1融合突变	BRAF突变	...

EGFR：表皮生长因子受体；ALK：间变性淋巴瘤激酶；ROS1：c-ros肉瘤致癌因子-受体酪氨酸激酶；KRAS：鼠类肉瘤病毒癌基因；HER-2：原癌基因人类表皮生长因子受体2；BRAF：鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌同源体 B1；RET：原癌基因转染重排；MET：肝细胞生长因子受体

靶向治疗——根据突变基因精准杀灭肿瘤细胞

目前晚期非小细胞肺癌靶向治疗的关键靶点及药物:



靶向治疗，就像直接对准杂草喷洒除草剂，但只对部分杂草起作用（特定突变），并且杂草有可能重新生长（耐药）

EGFR突变阳性

一线治疗药物（EGFR-TKI）：
吉非替尼、埃克替尼、厄洛替尼、阿法替尼

一线药物耐药后的治疗药物：
原EGFR-TKI（或+局部治疗）
或奥希替尼，或含铂双药化疗

ALK或ROS1 融合基因阳性

一线治疗药物（ALK或ROS1-TKI）：克唑替尼或含铂双药化疗

一线药物耐药后的治疗药物：
继续克唑替尼（±局部治疗）、
或含铂双药化疗

EGFR: 表皮生长因子受体；TKI: 酪氨酸激酶抑制剂；ALK: 间变性淋巴瘤激酶；ROS1: c-ros肉瘤致癌因子-受体酪氨酸激酶

如何检测EGFR基因

EGFR检测方法及原理

- 基于PCR方法的检测：RT-PCR, ARMS-PCR, ddPCR
- 基于二代测序（NGS）的检测：大小不同基因套餐

不同检测方法灵敏度的差异

方法	灵敏度
Direct Sequencing(Fan, Furnari et al. 2001)	10-20%
DHPLC(Bai, Mao et al. 2009)	3%
PNA-LNA clamp(Nagai, Miyazawa et al. 2005)	1%
ARMS(Kimura, Kasahara et al. 2006)	1%
Cobas (Mok, Wu et al. 2015)	0.1-1%
Droplet digital PCR(Zhu, Ye et al. 2015)	0.04%
BEAMing(Taniguchi, Uchida et al. 2011)	0.01%
NGS(Couraud, Vaca-Paniagua et al. 2014)	测序深度(10000x,0.2%)

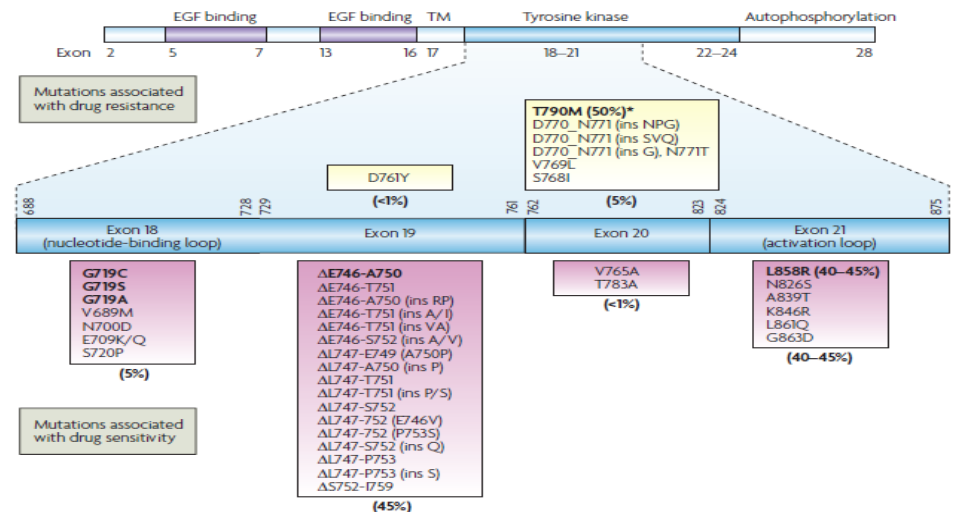
EGFR基因突变位点及类型

经典突变（敏感突变）：85% ~ 90%

- Del19、L858R,

少见突变及耐药突变：10 ~ 15%

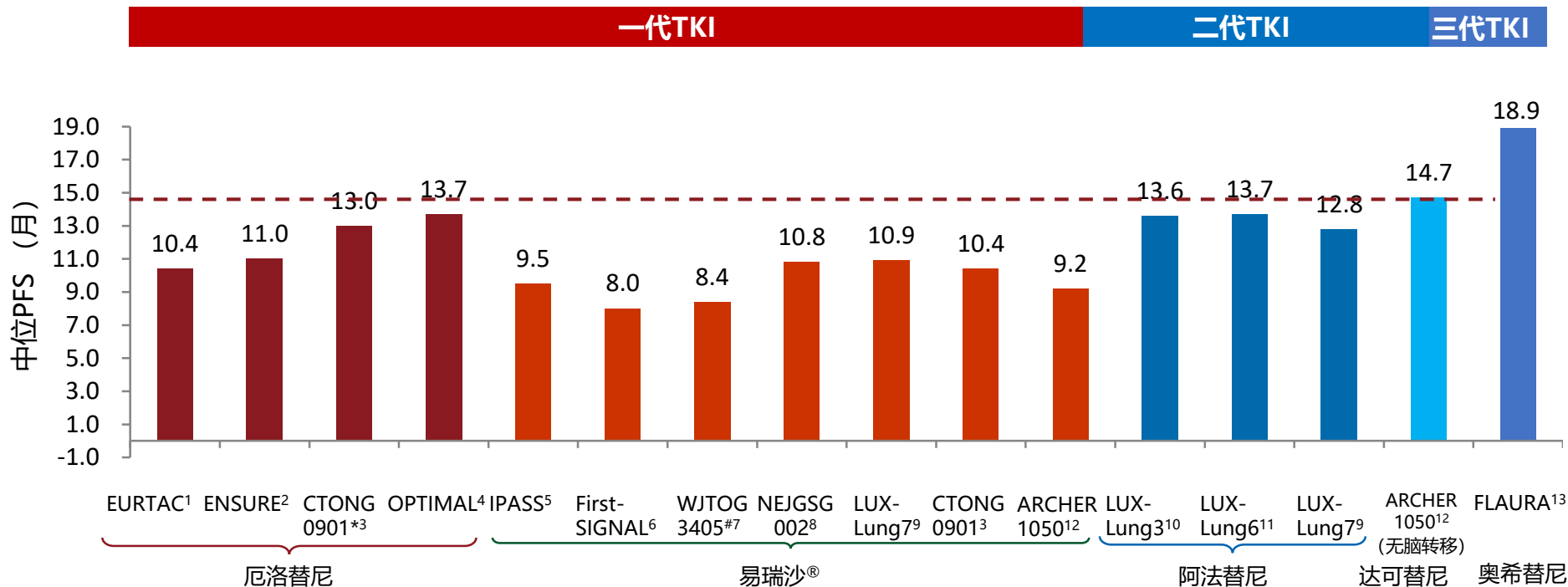
- 外显子18突变：G719X、L718Q
- 外显子20突变：S768I、
L861Q、T790M、C797S、
L844V、Exon20 insertion



EGFR-TKI领域 “群雄逐鹿”：一线治疗三代同堂

	药品	EGFR抑制形式	EGFR突变	T790M突变	野生型EGFR	一线治疗中位PFS (月)	一线治疗中位OS (月)
一代	吉非替尼	可逆性	+	-	+	8.0-10.8	21.3-34.8
	厄洛替尼					9.7-13.1	19.3-26.3
	埃克替尼					9.7	20.9
二代	阿法替尼	不可逆性	++	+	+	11.0	27.9 HR 0.85
	达克替尼					14.7	34.1 HR 0.76
三代	奥希替尼	不可逆性	++	+++	-	18.9	38.6 HR 0.799

EGFRm NSCLC一线PFS：奥希替尼延长PFS到18.9个月

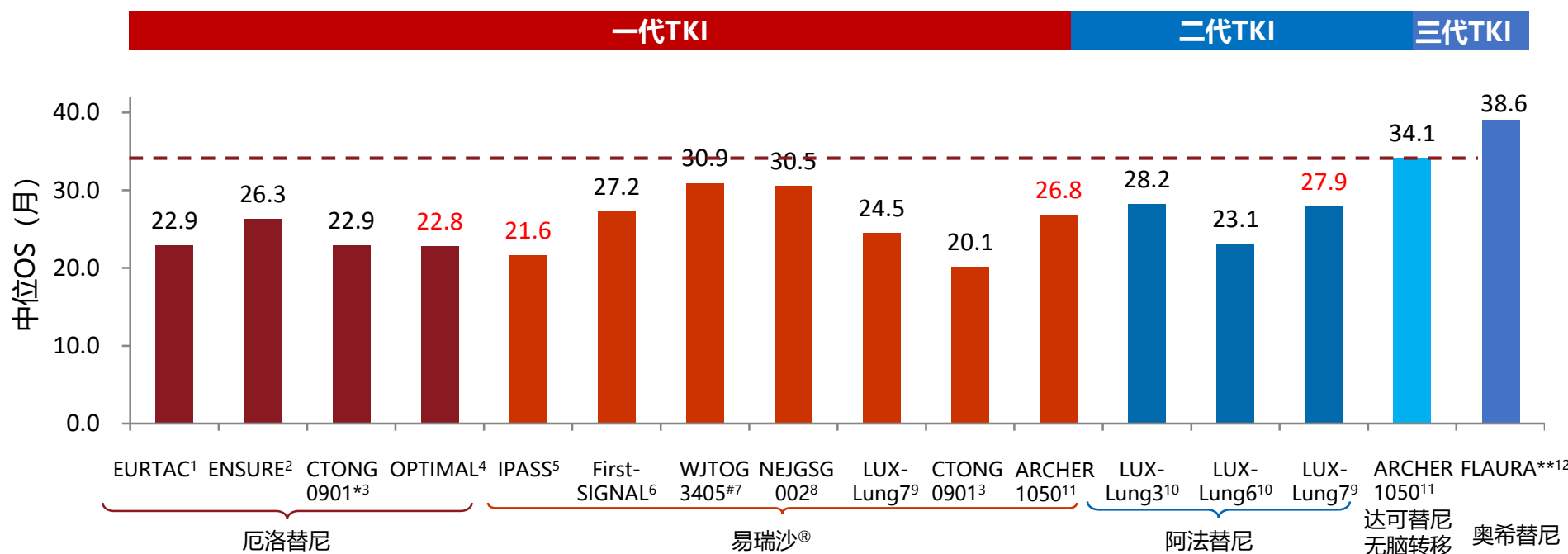


*CTONG 0901为一线及一线以上的全组数据；#WJTOG 3405为晚期患者数据；9,11位研究者评审数据，12为非脑转移EGFR突变患者，研究间的比较，数据解读需慎重

- Costa C et al., Clin Cancer Res. 2014;20(7):2001-10.
- Wu YL et al., ENSURE study. Ann Oncol. 2015;26(9):1883-9.
- Jin-Ji Yang et al., IASLC Presentation, 2015.
- Chen G et al., Ann Oncol. 2013;24(6):1615-22.
- Fukuoka M et al., J Clin Oncol. 2011;29(21):2866-74.
- Han JY et al., J Clin Oncol. 2012;30(10):1122-8.

- Tetsuya Mitsudomi et al., Lancet Oncol 2010;11:121-28.
- Maemondo M et al., N Engl J Med. 2010;362(25):2380-8.
- Keunchil Park et al., Lancet Oncol 2016;17(5):577-89.
- Sequist LV et al., J Clin Oncol. 2013;31(27):3327-34.
- Yi-Long Wu et al., Lancet Oncol 2014;1-10.
- Tony Mok, et al. ASCO 2017 Abstract No. LBA9007
- Soria JC, et al. N Engl J Med. 2018 Jan 11;378(2):113-125.

EGFRm NSCLC一线OS：奥希替尼OS已经超越三年



*CTONG 0901为一线及一线以上的全组数据；#WJTOG 3405为晚期患者数据；9,11位研究者评审数据，12为非脑转移EGFR突变患者，研究间的比较，数据解读需慎重；

- Costa C et al., Clin Cancer Res. 2014;20(7):2001-10.
- Wu YL et al., ENSURE study. Ann Oncol. 2015;26(9):1883-9.
- Jin-Ji Yang et al., IASLC Presentation, 2015.
- Zhou C, et al. Ann Oncol. 2015 Sep;26(9):1877-83.
- Fukuoka M et al., J Clin Oncol. 2011;29(21):2866-74.
- Han JY et al., J Clin Oncol. 2012;30(10):1122-8.
- Tetsuya Mitsudomi et al., Lancet Oncol 2010;11:121-28.
- Maemondo M et al., N Engl J Med. 2010;362(25):2380-8.
- Paz-Ares L, et al. Ann Oncol. 2017 Feb 1;28(2):270-277.
- Yang JC, et al. Lancet Oncol. 2015 Feb;16(2):141-51.
- Mok TS, et al. J Clin Oncol. 2018 Aug 1;36(22):2244-2250.
- 2019 ASCO Abstr e20560

如何延长有效时间？
联合治疗
EGFR-TKI联合抗血管或化疗

靶向联合化疗

		联合组	吉非替尼组
NEJ 009研究	PFS	20.9个月	11.2个月
印度III期研究		16个月	8个月
NEJ 009研究	OS	52.3个月	38.8个月
印度III期研究		NR	17个月
NEJ 009研究	≥3 AE	65.1%	31.4%
印度III期研究		75%	49.4%

通过联合模式可以延长用药缓解时间，
但是毒性增加

靶向联合贝伐单抗

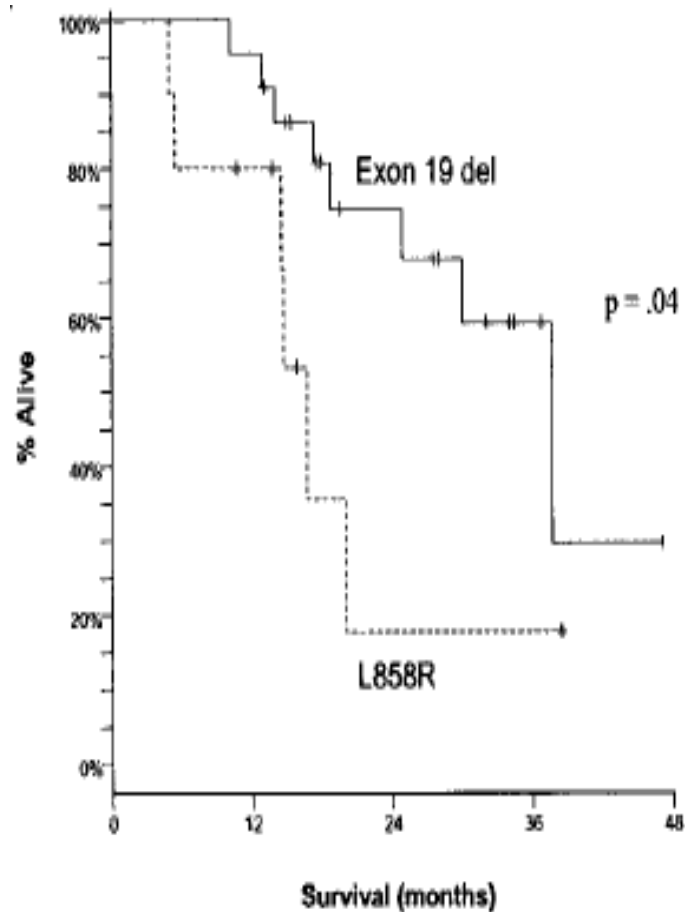
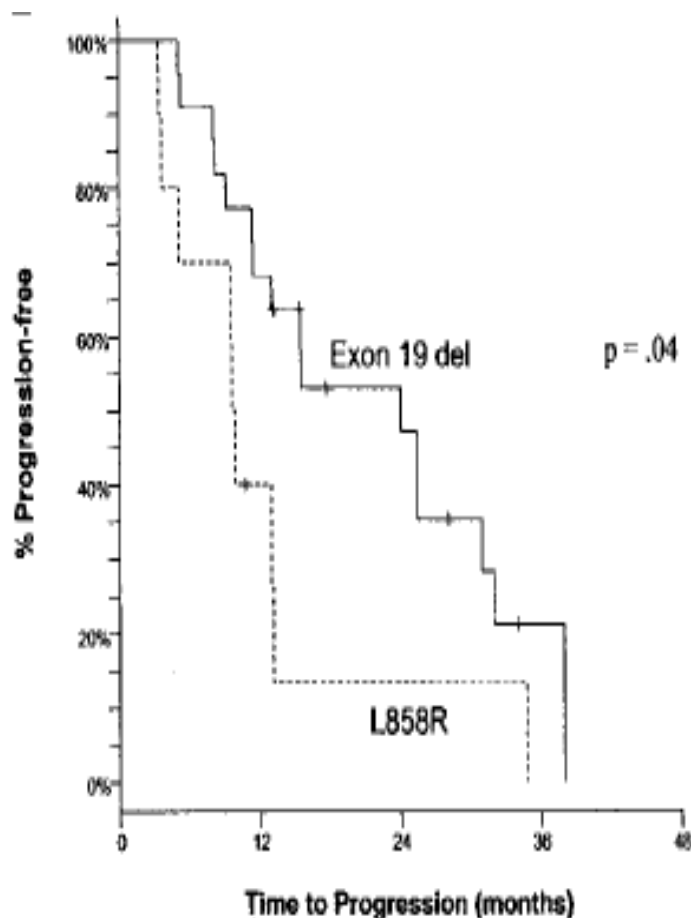
		联合组	单药组
J025567	PFS	16.4个月	9.8个月
NEJ 026研究		16.9个月	13.3个月
ARTEMIS		18个月	11.3个月

通过联合模式可以延长用药缓解时间
增加毒性高血压、蛋白尿

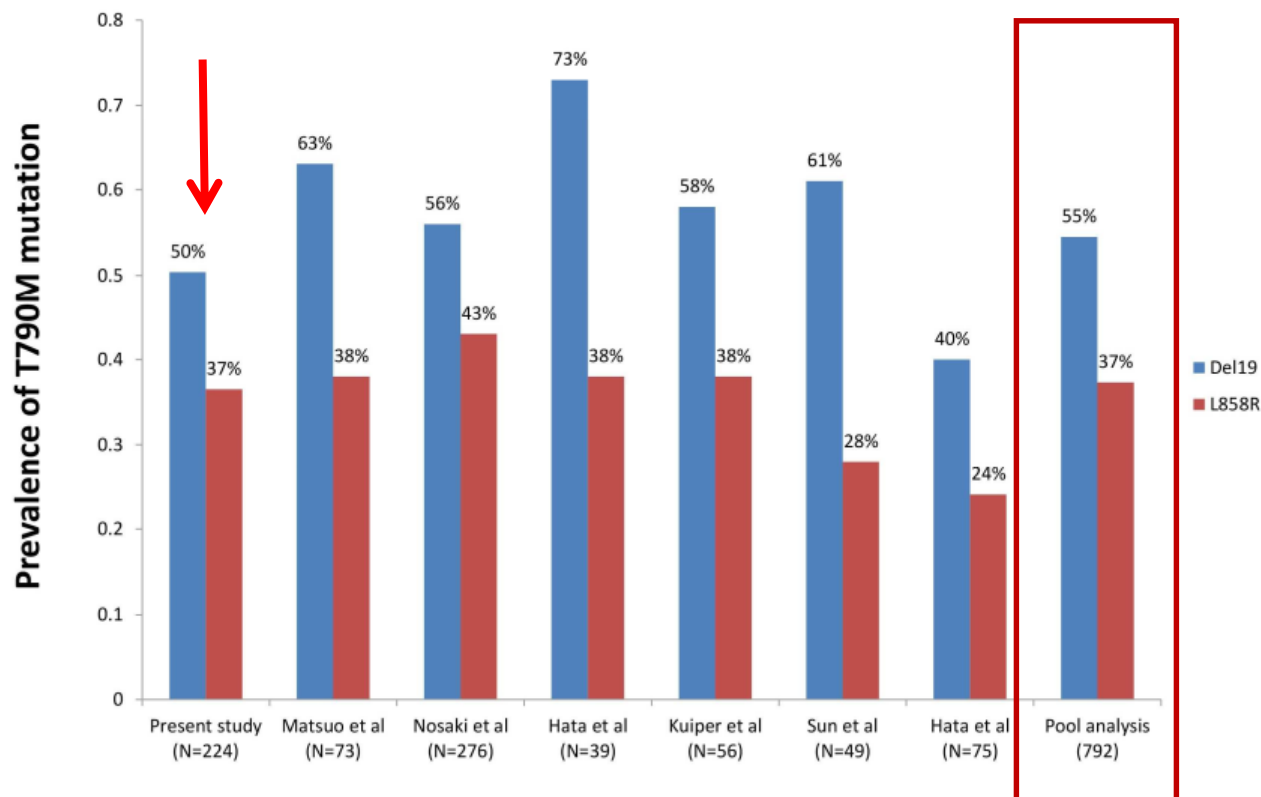
可能影响靶向药物长生存的因素

- 不同突变类型
- 不同伴随基因
- 不同突变频率和异质性
- 影响药物代谢吸收的因素
- 其它未知因素

(一代靶向药) 19del& L858R :PFS、1年生存不同

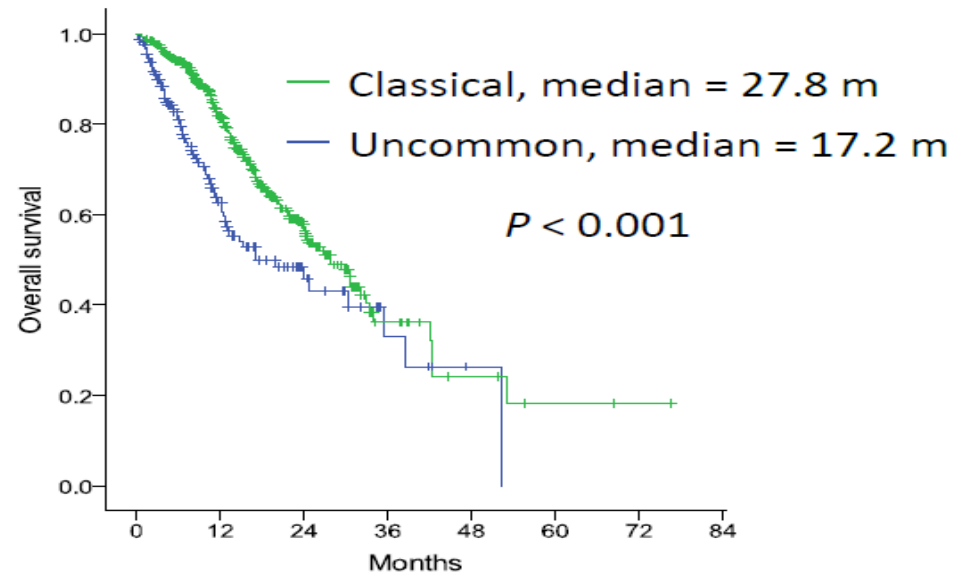
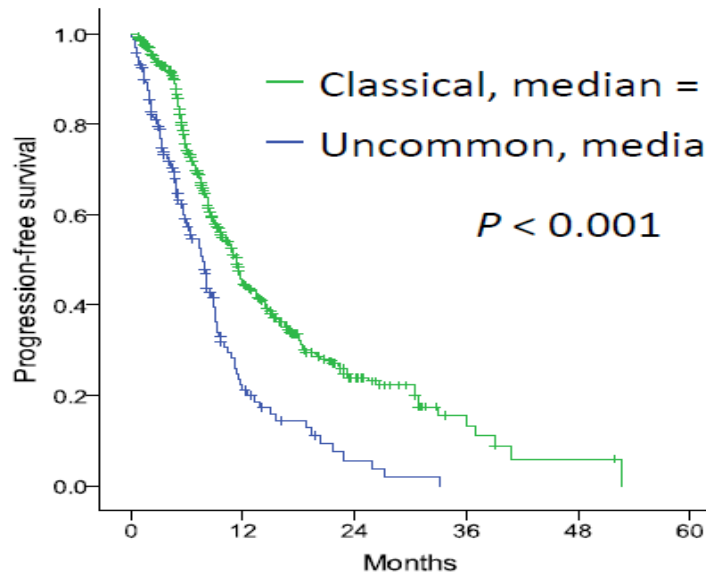


19del& L858R——一代TKI耐药后伴随T790M的频率不同



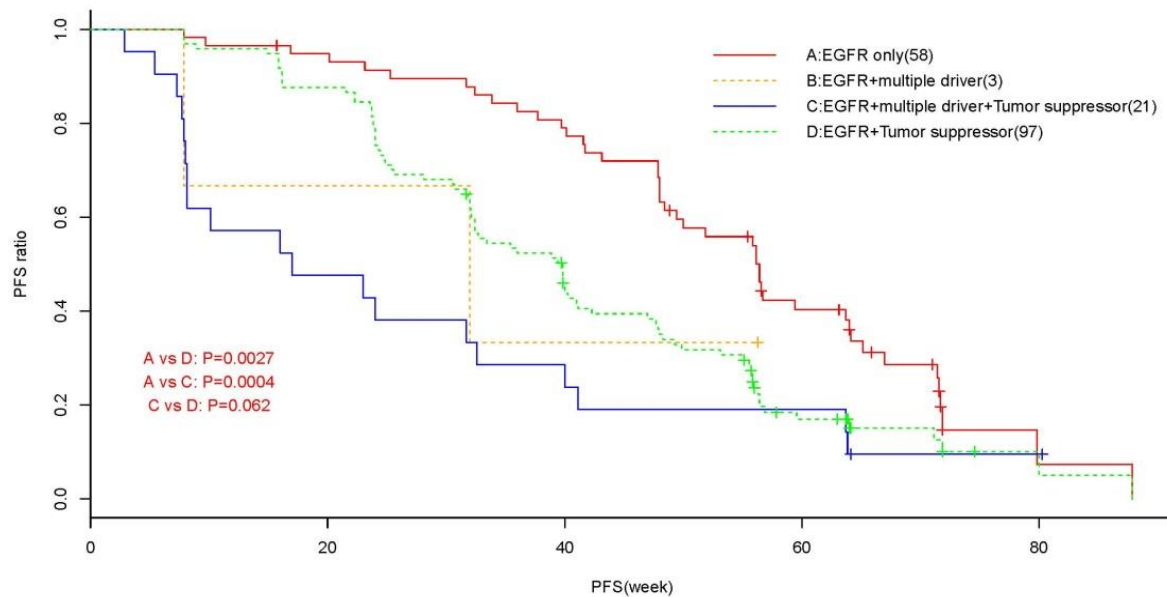
19del: 50.4% (40-73%)
L858R: 36.5% (24-43%)
p=0.043

罕见突变组与敏感突变组生存 曲线对比结果

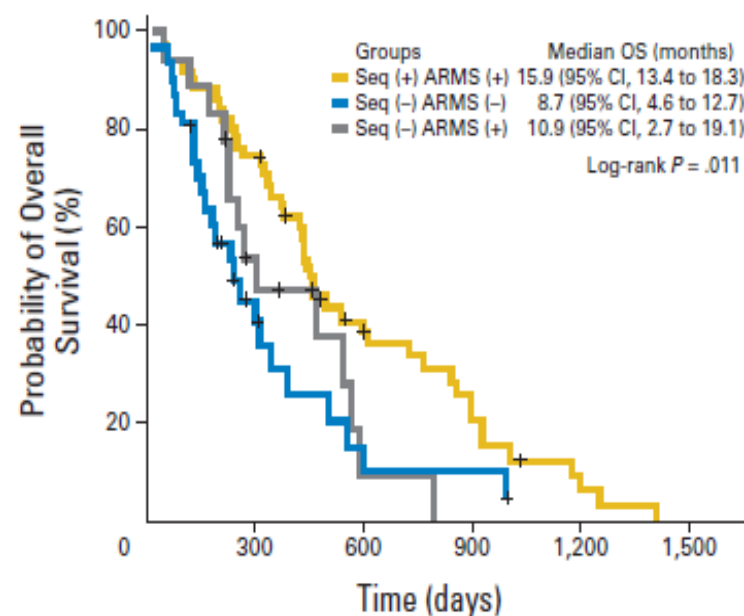
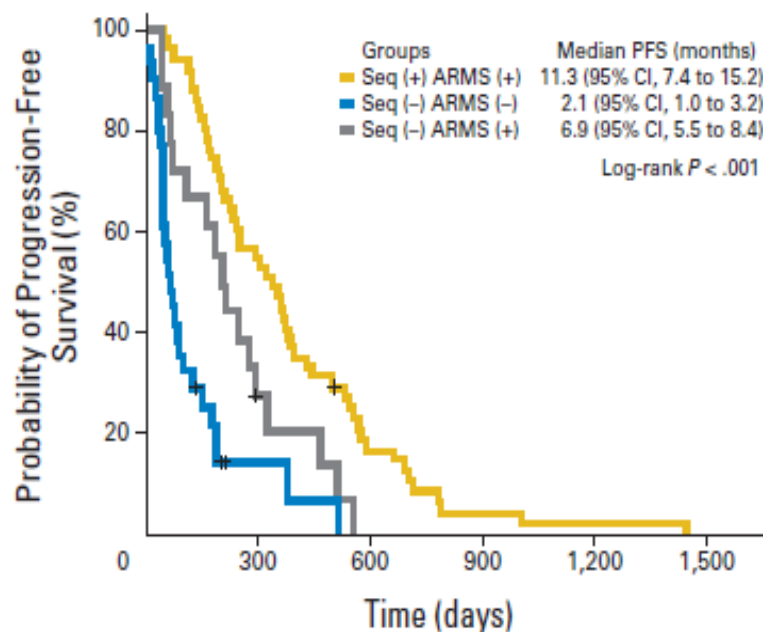


BENEFIT研究：伴随突变影响疗效

- 在180例有基线NGS数据的患者中，21例（**11.7%**）同时伴有其他致癌驱动基因（MET，ERBB2，KRAS，BRAF，RET或ROS1）和抑癌基因（TP53，RB1和PTEN）的异常。
- 伴随突变亚组与仅有EGFR敏感突变的患者相比，PFS较短（**3.9 vs 13.0月**，HR = 2.83; 95%CI 1.65,4.87，p = 0.00016）。



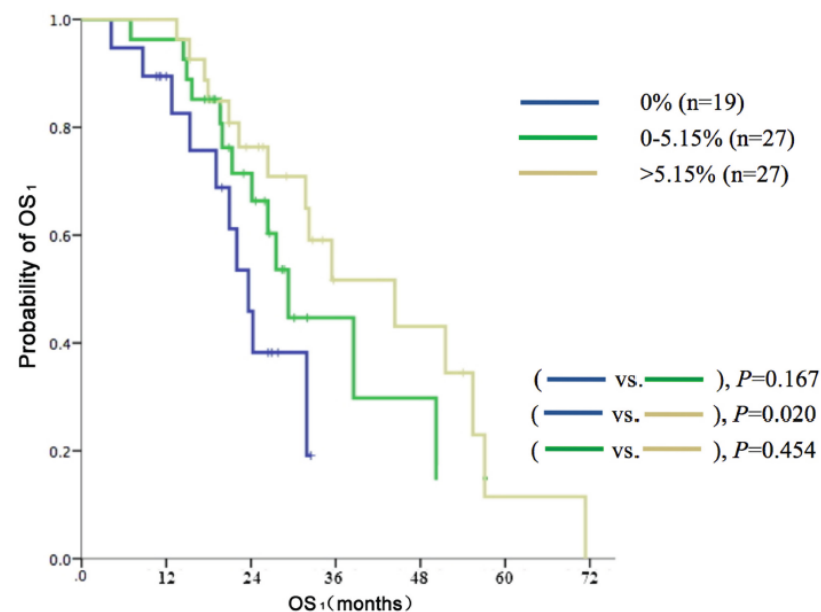
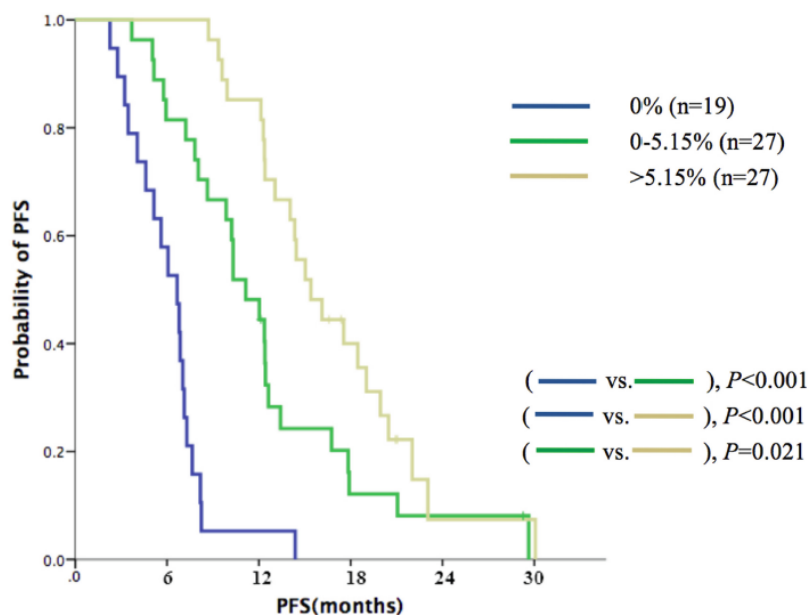
为什么在意突变频率?



低频EGFR变异患者预后相对差——组织检测

J Clin Oncol. 2011 Aug 20;29(24):3316-21.

为什么在意突变频率?



低频EGFR变异患者预后相对差——ctDNA检测

Oncotarget. 2016 Apr 12;7(15):20810-24.

哪些患者可以获得靶向
治疗后的长生存？

Factors associated with the prognosis and long-term survival of patients with metastatic lung adenocarcinoma: a retrospective analysis

- 一项来自台湾的回顾研究
- 1030例肺腺癌晚期患者
- 生存期大于五年（长生存）

结论：

- 年龄小于60岁
- 无胸腔外转移
- 服用EGFR靶向药有效时间大于一年

Characteristics and overall survival of EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer treated with EGFR tyrosine kinase inhibitors: a retrospective analysis for 1660 Japanese patients

Akira Inoue^{1,*}, Kazushi Yoshida², Satoshi Morita³, Fumio Imamura⁴, Takashi Seto⁵, Isamu Okamoto⁶, Kazuhiko Nakagawa⁷, Nobuyuki Yamamoto⁸, Satoshi Muto⁹, and Masahiro Fukuoka¹⁰

- 一项日本的回顾研究
- EGFR突变的晚期肺癌患者
- 长生存的主要因素
 - 小于60岁
 - 女性
 - 腺癌
 - 仅有19外显子突变
 - IIIB期
 - 体能状态评分0分

Five-year survival in *EGFR*-mutant metastatic lung adenocarcinoma treated with *EGFR*-TKIs

Jessica J. Lin, MD^{1,2}, Stephanie Cardarella, MD^{1,*}, Christine A. Lydon, BA¹, Suzanne E. Dahlberg, PhD³, David M. Jackman, MD^{1,2,4}, Pasi A. Jänne, MD, PhD^{1,2,4}, and Bruce E. Johnson, MD^{1,2,4}

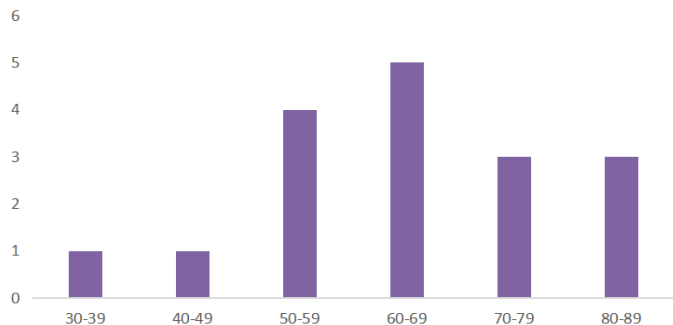
- 来自美国的回顾研究
- 137例晚期EGFR突变肺癌接受一代(吉非替尼或厄洛替尼)
- 20例生存大于5年
- 长生存患者特征:
 - EGFR19突变
 - 没有胸腔外转移
 - 无脑转移
 - 已经戒烟

回顾性研究中的长生存特征

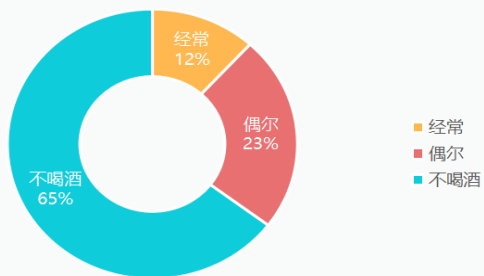
- 小于60岁
- 女性
- 腺癌
- 没有胸腔外转移
- 无脑转移
- 已经戒烟
- 仅有19外显子突变
- IIIB期
- 体能状态评分0分

我们收集的数据

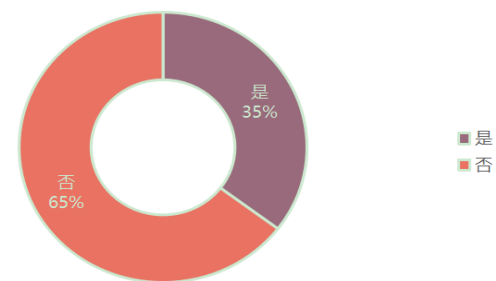
各年龄段分布



饮酒?

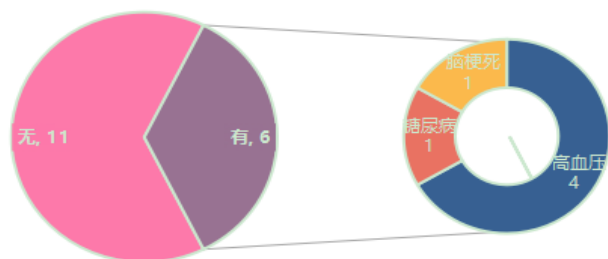


益生菌/酸奶

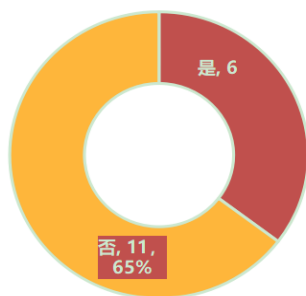


我们收集的数据

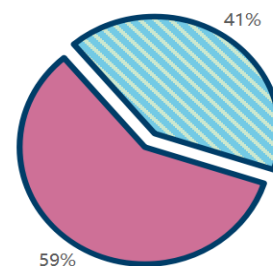
伴随慢性病史



放疗

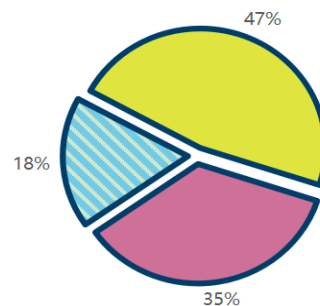


■ 胸腔内转移 ■ 胸腔外转移



EGFR基因突变类型

■ 19 ■ 21 ■ 不详



可能影响靶向药物长生存的因素

- 突变类型：19外显子突变
- 伴随基因：无
- 影响药物代谢吸收的因素：柚子等
- 其它：尚需进一步分析和研究
 - 没有胸腔外转移
 - 无脑转移
 - 已经戒烟
 - 局部放疗



**我们的目标：
靶向治疗让肺癌成为慢性病，
长生存！**

