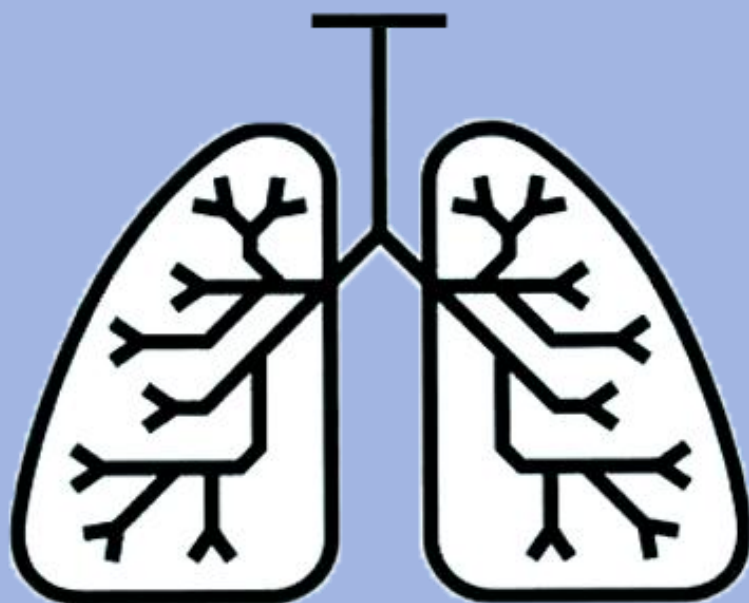


# 权威 | 2016 年肺癌治疗最新进展

肿瘤患者  
枕边书系列

**01**



『每日医刻』医学组 整理

## ▪ contents ▪

### 前言 做一个聪明的肺癌患者

### 上篇 六大方面了解肺癌

● 定义.....	9
● 流行病学.....	9
● 病因.....	9
吸烟.....	9
职业致癌因子.....	10
空气污染.....	11
电离辐射.....	12
饮食与营养.....	12
其他诱发因素.....	13
遗传和基因改变.....	13
● 分型.....	14
按解剖学部位分类.....	14
中央型肺癌.....	14
周围型肺癌.....	14
按组织病理学分类.....	14
非小细胞肺癌.....	14
小细胞肺癌.....	17
● 分期.....	17
TNM 分期→针对非小细胞肺癌.....	17
局限期和广泛期→针对小细胞肺癌.....	20
● 预后.....	20

## 中篇 中国肺癌治疗现状

● 非小细胞肺癌( NSCLC )	22
外科治疗	22
ⅢA 期肺癌	22
ⅢB 期肺癌	24
IV期肺癌	25
放疗	26
化疗	28
I 期 NSCLC 的术后化疗	28
II期 NSCLC 的术后化疗	29
Ⅲ期 NSCLC 化疗——新辅助化疗	30
对 NSCLC 有效的常用化疗方案( 一线方案 )	31
对 NSCLC 有效的常用化疗方案( 二线方案 )	32
进展期ⅢB-IV NSCLC 所选择的最佳支持、化疗方案	34
分子靶向治疗	34
EGFR 突变与表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 ( EGFR-TKIs )	35
吉非替尼	36
厄洛替尼	36
埃克替尼	38
阿法替尼	40
AZD9291	41
EML4-ALK 基因融合和 ALK 抑制剂	41
克唑替尼	43
色瑞替尼	44
Alectinib	45

抗肿瘤血管生成药物	45
哺乳动物雷帕霉素靶蛋白( mTOR )抑制剂	46
mTOR	46
雷帕霉素	47
免疫治疗	48
肿瘤疫苗	48
TG4010	48
Tecemotide	49
黑素瘤相关抗原 A3( MAGE-A3 )蛋白疫苗	50
免疫检查点抑制剂	51
Nivolumab	52
Pembrolizumab	54
Atezolizumab	55
Ipilimumab	58
免疫药物联合应用	59
● 小细胞肺癌( SCLC )	61
外科治疗	61
放疗	62
局限期 SCLC 的胸部放射治疗( TRT )	62
预防性脑照射( PCI )	63
化疗	65
SCLC 常用单剂化疗药物的临床应用	67
SCLC 化疗新药单药疗效介绍	68
对 SCLC 有效的常用化疗方案( 一线方案 )	68
SCLC 有效的常用化疗方案( 二线方案 )	70
分子靶向治疗	72
免疫治疗	73

## 下篇 肺癌治疗最新进展

- Atezolizumab 相比肺癌化疗药多西他赛，中位生存期更长……75
- 新型抗体偶联药物 Rova-T 治疗 DLL3 阳性小细胞肺癌初步显示出疗效……77
- Alectinib 对比克唑替尼治疗未经 ALK 抑制剂治疗的 ALK 阳性非小细胞肺癌效果更好……81
- 调强放疗与 3D 质子放疗在治疗失败的对比上没有差异……84
- 克唑替尼能使 88%晚期肺癌伴 MET14 外显子突变者的肿瘤退缩……86
- Nivolumab+Ipilimumab 或将改变复发性 SCLC 二线仅有拓扑替康可用的窘境……89
- PS 评分好的局限期 SCLC 患者可接受 BD 或 OD 放疗方案……94

## 后记 2016 年肺癌治疗关键词——精准医学

### 参考文献

### 彩蛋

最受患者欢迎的肺癌专科医生前 30 名排行榜（附出诊表）

最受患者信赖的肺癌诊疗医院前 30 名排行榜

## | 做一个聪明的肺癌患者 |



我想，你可能正处于一个迷茫、无助的状态。

你或者你的家人可能刚刚被诊断出肺癌，你在伤痛、恐惧、沮丧之余，还得打起十二分精神，在铺天盖地的信息中筛选医院信息、医生信息，以及靠谱的肺癌常识。

也有可能，你或者你的亲人刚刚做完手术，手术给你自己或家人带来的身体疼痛，让你对医院充满了抵触，你甚至对医生产生了一些怨恨和不信任，你可能会想：“都是因为他，我才会经历这样的苦痛，而他，却冷冰冰地、毫不耐烦地回答我的疑虑，他根本没有把我的病情放在心上，我对他而言就是流水线上的一个小钉子，我不相信他为我做的医疗决策，这对我而言根本不是一个最优的治疗方案，只是对

他而言风险最小之下获利最大的治疗方案”。

这种迷茫、无助的状态很难通过医生端去消解。

比如，在肺癌常识普及方面，你最好不要等到去医院了才问医生肺癌是怎么回事、怎么分类分型。一个医生每天要看二三十个病人，平均每个病人不到 10 分钟，为了在这 10 分钟里更准确地进行病情判断，医生没有更多的时间去回答你那么多“是什么”“为什么”的问题。

比如，在医疗决策方面，在中国的医疗体制下，医患双方是天然对立的，医生作为科室的一员，要考虑完成科室指标，而作为一个趋利避害的社会人，他还要尽量减少可能出现的医疗纠纷风险，而患者只想花了钱就把病治好。所以，除非有熟人介绍，你很难信任你的医生给你制定的任何医疗决策。

有人说中国的肿瘤患者及家属是最无助的一群人，一方面，自己或所爱的人生命危在旦夕，另一方面，没有人告诉你该怎么做，你只能自己做一切判断，并承担错误决策可能带来的严重后果。

这种无助感，只能靠知识去消解。自己对疾病本身有了解、对疾病的治疗进展有了解、对疾病未来一两年可能会出现的突破有了解，各方面信息了解越多，就越有可能做出正确的治疗决策。

为了帮助大家决策，我们从权威渠道对 2016 年的肺癌治疗情况进行了整理，并对近两年有前景的治疗方案进行了汇总。

生命才是最宝贵的，希望本手册能帮助大家一步步走过难关，最终战胜肺癌。



## 六大方面了解肺癌





## 定义

肺癌全称为原发性支气管肺癌，为起源于支气管粘膜或腺体的恶性肿瘤。



## 流行病学

肺癌是严重危害人类健康的疾病，根据世界卫生组织（WHO）2008 年公布的资料显示，肺癌无论是发病率（160 万/年）还是死亡率（140 万/年），均居全球癌症首位。

在我国，肺癌已成为癌症死亡的首要原因，过去 30 年登记的肺癌死亡率已增加了 464.8%，且发病率及死亡率还在增长。

英国肿瘤学家 R.Peto 预言：如果我国不及时控制吸烟和空气污染，到 2025 年我国每年肺癌发病人数将超过 100 万，成为世界第一肺癌大国。



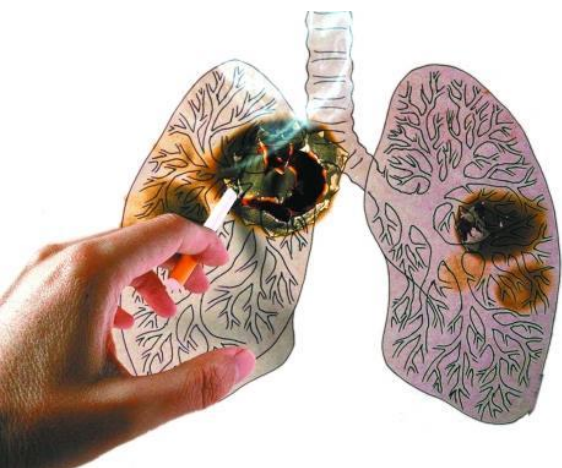
## 病因

虽然病因和发病机制尚未明确，但通常认为与下列因素有关：

### 吸烟

大量研究表明，烟雾中的苯并芘、尼古丁、亚硝胺和少量放射性元素钋等均有致癌作用，尤其易致鳞状上皮细胞癌和未分化小细胞癌。与不吸烟者比较，吸烟者发生肺癌的危险性平均高 4~10 倍，重度吸烟者可达 10~25 倍。

吸烟量与肺癌之间存在着明显的量一效关系，开始吸烟的年龄越



小，吸烟时间越长，吸烟量越大，肺癌的发病率越高。一支烟的致癌危险性相当于  $0.01\sim 0.04\text{mGy}$  的放射线，每天吸 30 支纸烟，相当于  $1.2\text{mGy}$  的放射线剂量。

被动吸烟也是肺癌的病因之一。丈夫吸烟的非吸烟妻子中，发生肺癌的危险性为夫妻均不吸烟家庭中妻子的 2 倍，而且其危险性随丈夫的吸烟量而升高。

令人鼓舞的是，戒烟后肺癌发病危险性逐年减少，戒烟 1~5 年后可减半。美国的研究结果表明，戒烟后 2~15 年期间肺癌发生的危险性进行性减少，此后的发病率相当于终生不吸烟者。

### 职业致癌因子

已被确认的致人类肺癌的职业因素包括石棉、砷、铬、镍、铍、煤焦油、芥子气、三氯甲醚、氯甲甲醚、烟草的加热产物以及铀、镭等放射性物质衰变时产生的氡和氡子气，电离辐射和微波辐射等。这些因素可使肺癌发生危险性增加 3~30 倍。

接触石棉的吸烟者的肺癌死亡率为非接触吸烟者的 8 倍。此外，铀暴露和肺癌发生之间也有很密切的关系，特别是小细胞肺癌，吸烟可明显加重这一危险。



## 空气污染

空气污染包括室内小环境和室外大环境污染。

室内被动吸烟、燃料燃烧和烹调过程中均可能产生致癌物。有资料表明，室内用煤、接触煤烟或其不完全燃烧物为肺癌的危险因素，特别是对女性腺癌的影响较大。烹调时加热所释放出的油烟雾也是不可忽视的致癌因素。

在重工业城市大气中，存在着 3, 4-苯并芘、氧化亚砷、放射性物质、镍、铬化合物以及不燃的脂肪族碳氢化合物等致癌物质。污染严重的大城市居民每日吸入空气含有的苯并芘量可超过 20 支纸烟的含量，并增加纸烟的致癌作用。大气中苯并芘含量每增加  $1\mu\text{g}/\text{m}^3$ ，肺癌的死亡率可增加 1%~15%。



## 电离辐射

大剂量电离辐射可引起肺癌，不同射线产生的效应也不同，如在日本广岛原子弹释放的是中子和  $\alpha$  射线，长崎则仅有  $\alpha$  射线，前者患肺癌的危险性高于后者。

美国 1978 年报告一般人群中电离辐射的来源约 49.6% 来自自然界，44.6% 为医疗照射，来自 X 线诊断的电离辐射可占 36.7%。

## 饮食与营养

一些研究已表明，较少食用含  $\beta$  胡萝卜素的蔬菜和水果，肺癌发生的危险性升高。血清中  $\beta$  胡萝卜素水平低的人，肺癌发生的危险性也高。流行病学调查资料也表明，较多地食用含  $\beta$  胡萝卜素的绿色、黄色和橘黄色的蔬菜和水果及含维生素 A 的食物，可减少肺癌发生的危险性，这一保护作用对于正在吸烟的人或既往吸烟者特别明显。

### $\beta$ -胡萝卜素食物来源

食物	含量（每 100 克）	食物	含量（每 100 克）
螺旋藻	38810 微克	胡萝卜	4130 微克
枸杞子	9750 微克	沙棘果	3840 微克
西兰花	7210 微克	芒果	897 微克
绿茶	5800 微克	西红柿	375 微克

## 其他诱发因素

美国癌症学会将结核列为肺癌的发病因素之一。有结核病者患肺癌的危险性是正常人群的 10 倍。其主要组织学类型是腺癌。此外，病毒感染、真菌毒素（黄曲霉）等，对肺癌的发生可能也起一定作用。

## 遗传和基因改变

经过长期探索和研究，现在已经逐步认识到肺癌可能是一种外因通过内因发病的疾病。

上述的外因可诱发细胞的恶性转化和不可逆的基因改变，包括原癌基因的活化、抑癌基因的失活、自反馈分泌环的活化和细胞凋亡的抑制，从而导致细胞生长的失控。这些基因改变是长时间内多步骤、随机地产生的。许多基因发生癌变的机制还不清楚，但这些改变最终涉及细胞关键性生理功能的失控，包括增殖、凋亡、分化、信号传递与运动等。

与肺癌关系密切的癌基因主要有 ras 和 myc 基因家族、c-erbB-2、Bcl-2、c-fos 以及 c-jun 基因等。相关的抑癌基因包括 p53、Rb、CDKN2、FHIT 基因等。与肺癌发生、发展相关的分子改变还包括错配修复基因如 hMSH2 及 hPMS1 的异常、端粒酶的表达。



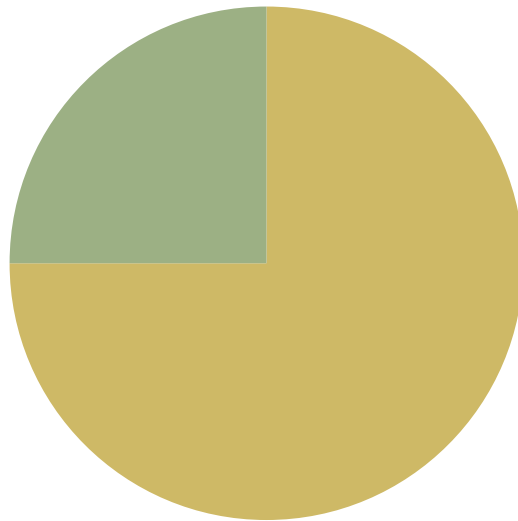




## 分型

### 按解剖学部位分类

#### 中央型肺癌和周围型肺癌



- 中央型肺癌：发生在段支气管至主支气管，较多见鳞状上皮细胞癌和小细胞肺癌，约占3/4
- 周围型肺癌：发生在段支气管以下，多见腺癌，约占1/4

### 按组织病理学分类

#### 非小细胞肺癌

##### 鳞状上皮细胞癌（简称鳞癌）

包括乳头状型、透明细胞型、小细胞型和基底细胞样型。

典型的鳞癌细胞大，呈多形性，胞浆丰富，有角化倾向，核畸形，染色深，细胞间桥多见，常呈鳞状上皮样排列。电镜检查癌细胞间有大量桥粒和张力纤维束相连接。

以中央型肺癌多见，并有向管腔内生长的倾向，早期常引起支气管狭窄导致肺不张或阻塞性肺炎。癌组织易变性、坏死，形成空洞或

癌性肺脓肿。鳞癌最易发生于主支气管腔，发展成息肉或无蒂肿块，阻塞管腔引起阻塞性肺炎。

有时也可发展成周围型肺癌，倾向于形成中央性坏死和空洞。

### 腺癌

包括腺泡状腺癌、乳头状腺癌、细支气管-肺泡细胞癌、实体癌黏液形成。

典型的腺癌呈腺管或乳头状结构，细胞大小比较一致，圆形或椭圆形，胞浆丰富，常含有黏液，核大，染色深，常有核仁，核膜比较清楚。腺癌倾向于管外生长，但也可循泡壁蔓延，常在肺边缘部形成直径 2~4cm 的肿块。

腺癌早期即可侵犯血管、淋巴管，常在原发瘤引起症状前即已转移。肺泡细胞癌或称细支气管肺泡癌，有人认为它是分化好的腺癌之一，发生在细支气管或肺泡壁。显微镜下通常为单一的、分化好、带基底核的柱状细胞覆盖着细支气管和肺泡，可压迫形成乳头皱褶充满肺泡。

这一类型的肺癌可发生于肺外周，保持在原位很长时间。或呈弥漫型，侵犯肺叶的大部分，甚至波及一侧或两侧肺。

### 大细胞癌

包括大细胞神经内分泌癌、复合性大细胞神经内分泌癌、基底细胞样癌、淋巴上皮瘤样癌、透明细胞癌、伴横纹肌样表型的大细胞癌。可发生在肺门附近或肺边缘的支气管。



细胞较大，但大小不一，常呈多角形或不规则形，呈实性巢状排列，常见大片出血性坏死；癌细胞核大，核仁明显，核分裂象常见，胞浆丰富，可分巨细胞型和透明细胞型，透明细胞型易被误诊为转移性肾腺癌。

其诊断准确率与送检标本是否得当和病理学检查是否全面有关，电镜研究常会提供帮助。大细胞癌的转移较小细胞未分化癌晚，手术切除机会较大。

### *其他*

腺鳞癌、类癌、肉瘤样癌、唾液腺型癌（腺样囊性癌、黏液表皮样癌）等。



## 小细胞肺癌

包括燕麦细胞型、中间细胞型、复合燕麦细胞型。癌细胞多为类圆形或菱形，胞浆少，类似淋巴细胞。

燕麦细胞型和中间细胞型可能起源于神经外胚层的 Kulchitsky 细胞或嗜银细胞。细胞浆内含有神经内分泌颗粒，具有内分泌和化学受体功能，能分泌 5-羟色胺、儿茶酚胺、组胺、激肽等肽类物质，可引起类癌综合征（carcinoid syndrome）。在其发生发展的早期多已转移到肺门和纵隔淋巴结，并由于其易侵犯血管，在诊断时大多已有肺外转移。



## 分期

### TNM 分期→针对非小细胞肺癌

T 分期	TX	未发现原发肿瘤，或者通过痰细胞学或支气管灌洗发现癌细胞，但影像学及支气管镜无法发现。
	T0	无原发肿瘤的证据。
	Tis	原位癌。
	T1	肿瘤最大径 $\leq 3\text{cm}$ ，周围包绕肺组织及脏层胸膜，支气管镜见肿瘤侵及叶支气管，未侵及主支气管。
	T1a	肿瘤最大径 $\leq 1\text{cm}$ 。
	T1b	肿瘤最大径 $> 1\text{cm}$ ， $\leq 2\text{cm}$ 。
	T1c	肿瘤最大径 $> 2\text{cm}$ ， $\leq 3\text{cm}$ 。

	T2	肿瘤最大径>3cm, ≤5cm; 侵犯主支气管（不常见的表浅扩散型肿瘤，不论体积大小，侵犯限于支气管壁时，虽可能侵犯主支气管，仍为 T1），但未侵及隆突；侵犯脏胸膜；有阻塞性肺炎或者部分肺不张。符合以上任何一个条件即归为 T2。
	T2a	肿瘤最大径>3cm, ≤4cm。
	T2b	肿瘤最大径>4cm, ≤5cm。
	T3	肿瘤最大径>5cm, ≤7cm。直接侵犯以下任何一个器官，包括：胸壁（包含肺上沟瘤）、膈神经、心包；全肺肺不张肺炎；同一肺叶出现孤立性癌结节。符合以上任何一个条件即归为 T3。
	T4	肿瘤最大径>7cm; 无论大小，侵及以下任何一个器官，包括：纵隔、心脏、大血管、隆突、喉返神经、主气管、食管、椎体、膈肌；同侧不同肺叶内孤立癌结节。
N 分期	NX	区域淋巴结无法评估。
	N0	无区域淋巴结转移。
	N1	同侧支气管周围及（或）同侧肺门淋巴结以及肺内淋巴结有转移，包括直接侵犯而累及的。
	N2	同侧纵隔内及（或）隆突下淋巴结转移。
	N3	对侧纵隔、对侧肺门、同侧或对侧前斜角肌及锁骨上淋巴结转移。

M 分期	MX	远处转移不能被判定。
	M0	没有远处转移。
	M1	远处转移。
	M1a	局限于胸腔内，包括胸膜播散（恶性胸腔积液、心包积液或胸膜结节）以及对侧肺叶出现癌结节（许多肺癌胸腔积液是由肿瘤引起的，少数患者胸液多次细胞学检查阴性，既不是血性也不是渗液，如果各种因素和临床判断认为渗液和肿瘤无关，那么不应该把胸腔积液纳入分期因素）。
	M1b	远处器官单发转移灶为 M1b。
	M1c	多个或单个器官多处转移为 M1c。

**TNM 分期对应表**

	T	N	M
0 期	Tis	N0	M0
IA 期	T1a, T1b	N0	M0
IB 期	T2a	N0	M0
IIA 期	T1a, T1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
IIB 期	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0

IIIA 期	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
IIIB 期	T4	N2	M0
	任何 T 分期	N3	M0
IV 期	任何 T 分期	任何 N 分期	M1a, M1b

### 局限期和广泛期→针对小细胞肺癌

局限期 SCLC (LS-SCJC)	TNM 分期的 I ~ III 期 (任意 T、任意 N、M0) 能耐受确定剂量放疗，除外多发肺结节的 T3~4 或肿瘤过大不能耐受放疗的患者。
广泛期 SCLC (ES-SCLC)	TNM 分期的 IV 期 (任意 T、任意 N、M1a, M1b)，和多发肺结节或肿瘤过大不能耐受放疗的 T3~4 患者。



## 预后

肺癌的预后取决于早发现、早诊断、早治疗。由于早期诊断不足致使肺癌预后差，86%的患者在确诊后 5 年内死亡。只有 15%的患者在确诊时病变局限，5 年生存率可达 50%。规范有序的诊断、分期以及根据肺癌临床行为制定多学科治疗（综合治疗）方案，可为患者提供可能治愈或有效缓解的最好的治疗方法。随着以手术、化疗和放疗为基础的综合治疗进展，近 30 年肺癌总体 5 年生存率几乎翻了一倍。



## 中国肺癌治疗现状



## 非小细胞肺癌（NSCLC）

### 外科治疗

#### III A 期肺癌

##### *T3N1M0 肺癌——侵犯胸壁的肺癌*

1. 手术切除的彻底性与治疗效果密切相关：彻底切除者的 5 年生存率为 32.4%；切除不彻底为 14.3 %。
2. Matsuoka 等和 Pramesh 等认为：应根据肿瘤侵犯的深度进行具体处理：
  - 1) 当周围型肿瘤仅侵犯壁层胸膜，可先行胸膜外游离切除，若切除面无肿瘤残余，则无需进一步行胸壁切除。
  - 2) 而当肿瘤与壁层胸膜粘连致密或肿瘤侵犯至胸膜外软组织或肋骨者，应行胸壁整块切除。切除病灶至少包括距病灶附近肋骨上、下 2 cm 的范围，受侵肋骨至少切除至距病灶 5 cm 处。
  - 3) 生存率主要与手术切除的彻底性和淋巴结受累情况相关。

##### *T3N1M0 肺癌——肺上沟瘤*

1. 传统手术方法是取后外径路的 Paulson 切口切除肿瘤，近年来报道采用经颈胸联合的前径路切口更有利于手术野的暴露，提高手术的安全性。
2. 手术切除的彻底性：彻底切除和有肿瘤残余者的 5 年生存率分别为

44.9 %和 0 %。

3.目前，对肺上沟瘤的治疗倾向于采用多学科综合治疗。

4.行诱导治疗者的死亡率< 1 %，手术死亡率约为 1.2 %。

### *N2 IIIA 期肺癌*

1.采用新辅助治疗后再行手术切除是比较理想的治疗模式：单纯手术治疗的患者 5 年生存率为 16 %，结合新辅助治疗后 28%。

2.新辅助治疗能有效降低肿瘤期别，使 N2 降期至 N1 或 N0，提高了肿瘤的手术切除率和局部控制率，降低了术中肿瘤播散的概率；同时早期的全身化疗可以消灭微小转移病灶，提高生存率。



3.对于完全性切除病例术后的辅助化疗建议以第 3 代含铂方案为主，疗程以 3~4 个周期为宜。

4.单站的 N2 肺癌患者预后相对较好，中位生存期为 35 个月，尤以左上叶肿瘤效果最好。鉴于临床 N2 和多站 N2 肺癌手术患者的切除率低、预后差，因此对于疑为 N2 的患者，术前建议积极行纵隔镜等检查，正确评估病情，有效采取化、放疗等综合治疗十分必要。

5. N2 IIIA 期肺癌晚期治疗失败的一个主要原因是脑转移，脑转移以非鳞癌细胞型肺癌的病理类型及行新辅助治疗后淋巴结转移仍有残留的病例发生率相对较高，因此对这些病例，采取预防性的脑部照射可能有益。





### III B 期肺癌

*T4N0 ~ T4N2M0 肺癌*

- 1.一般以化、放疗为主要治疗手段，然而，近年来在部分选择性 T4 肺癌患者中采用扩大范围的手术切除治疗取得良好疗效，使得对这部分病例的治疗模式有了新的认识。
2. 建议对 T4 期肺癌行扩大性手术时术前应进行准确的病情评价，包括 CT、正电子发射计算机断层显像（PET）、纵隔镜等，严格挑选病例行扩大手术切除以期达到良好的治疗效果。
- 3.肺癌侵犯隆突术式：根据肿瘤的部位以全肺袖式切除术为主。
- 4.左心房受肿瘤侵犯者：早期文献报道行扩大性手术切除术并需要在体外循环下进行，而近期文献报道多数可切除病例在非体外循环下即可达到完全而安全的切除。手术方式常为联合全肺切除及部分左心房



壁切除，其 5 年生存率约为 10 %，手术死亡率为 9 %。

5.对伴有 N2 转移者术前可予以新辅助化疗。与原发肺癌病灶同一肺叶内的卫星结节行手术切除在技术上无太大困难，这类患者若无纵隔淋巴结转移，其手术切除后的预后较好，5 年生存率可达 26.7%。其他 T4 肺癌侵犯的器官组织如食管、脊柱、主动脉等，常不可能完全切除，长期生存者很少，姑息性切除对生存无益，予新辅助治疗后再行手术切除可能治疗有益。

6.伴恶性积液的 T4 肺癌患者预后很差，5 年生存率为 0%，一般不考虑手术，姑息手术亦局限于肺叶切除加胸膜切除术，而不主张胸膜外全肺切除术。

### N3 肺癌

- 1.一般被认为是手术的绝对禁忌证。
- 2.美国最新的一份多中心联合制定的晚期肺癌治疗指引认为，并无证据显示 N3 肺癌行新辅助化疗或放疗后再手术治疗有益于改善生存率，因此并不建议手术治疗，而以支持治疗和化、放疗为主。

## IV 期肺癌

- 1.治疗以化疗和支持治疗为主，目的是延长患者生命，提高生活质量。
- 2.但一部分此期肺癌患者仍有手术价值：单一的脑转移灶；肺内转移灶；肾上腺的孤立转移结节。

## 放疗

临床研究发现，非小细胞肺癌在发生的早期不会引起明显的临床症状，因此很容易被患者所忽视。等到此病患者开始出现明显的临床症状时，其病情多已到了晚期。而在临床上，只有早期非小细胞肺癌患者和一少部分中期非小细胞肺癌患者适合进行手术治疗，大多数中期非小细胞肺癌患者和晚期非小细胞肺癌患者由于癌灶已经发生了远端转移，都不适合进行手术治疗。此外，部分身体素质较差的非小细胞肺癌患者即使病情处于早期阶段，也无法进行手术治疗。

在这种情况下，临床上提出，可以对不适合进行手术治疗的非小细胞肺癌患者进行放射治疗，以延长其生存的时间，改善其生存质量。

不过，近年来的临床统计结果显示，非小细胞肺癌患者进行常规放射治疗的效果并不理想，其五年生存率不足 10%。究其原因，主要是由于进行常规放射治疗缺乏一定的针对性，难以抑制癌灶的生长和转移，而且会对患者体内正常的组织器官造成严重的损害。

近二十年来，随着电脑三维治疗计划系统(treatment planing system, TPS)和新型放射性核素  $^{125}\text{I}$  粒子等医疗设备出现，使用近距离放射疗法治疗非小细胞肺癌的方法逐渐获得了临床上的认可。



近距离放射治疗（brachytherapy）是指将封装有放射性核素 <sup>125</sup>I 粒子的装置放置在距离癌灶最近的部位或癌灶的内部，以便对癌灶进行持续性的放射治疗，从而在杀死癌细胞的同时尽量避免损伤患者体内的正常组织。此疗法的优点在于可以使放射源无限地接近癌灶，从而能在增加癌灶受到放射剂量的同时，减少患者身体受到的辐射。因此，与常规的放射疗法相比，用近距离放射疗法治疗非小细胞肺癌具有广阔的临床应用前景。

### 近距离放射疗法在国内的试验情况

张学学等人

•使用B超引导下穿刺<sup>125</sup>I粒子植入术对非小细胞肺癌患者进行近距离放射治疗时，患者在术后两周内病情的总缓解率（总缓解率=完全缓解率+部分缓解率）高达100%。进行CT引导下经皮穿刺<sup>125</sup>I粒子植入术具有微创、简单、安全和快捷等优点，而且几乎不会引起全身性不良反应，故已经在临床上得到了广泛使用。

Bradley 等人

•使用CT引导下经皮穿刺<sup>125</sup>I粒子植入术对20例非小细胞肺癌患者进行了近距离放射治疗，结果显示，治疗2个月后，这20例患者治疗的总有效率高达95%。

胡建林等人

•使用CT引导下经皮穿刺<sup>125</sup>I粒子植入术对53例非小细胞肺癌患者进行了近距离放射治疗，治疗的总有效率接近100%。进行气管镜下<sup>125</sup>I粒子植入术是指通过纤维支气管镜将<sup>125</sup>I粒子植入患者的癌灶中。此疗法适合癌灶较大且向气管腔内突出或压迫气管的患者使用。

霍小东等人

•使用气管镜下<sup>125</sup>I粒子植入术对13例非小细胞肺癌患者进行了近距离放射治疗，结果显示，这20例患者在手术完成后的2个月内其病情的缓解率高达70%，其一年的生存率高达85%。

邢月明等人

•使用气管镜下<sup>125</sup>I粒子植入术对13例非小细胞肺癌患者进行了近距离放射治疗，结果显示，这11例患者在治疗后的2周内其气道受压的症状得到了明显缓解。

## 化疗

对 NSCLC 有效的化疗方案很多，但总的疗效不如 SCLC，有效率一般在 20%~40%，大多需要应用造血刺激因子。NSCLC 化疗能达到 CR（完全缓解）的病人较少，不能通过化疗取得根治，需要配合其它治疗手段如放疗或手术。

### I 期 NSCLC 的术后化疗

肺癌分期中，T1N0M0 和 T2N0M0 二组病人，治疗选手术，I 期肺癌术后 5 年生存率达 65%~83%，多数研究认为术后是否采用辅助化疗对肺癌生存率影响不大，部分研究认为术后采用免疫治疗，如干扰素 IL-2 有延长生存期的作用。

据上海市胸科医院对 24 例 I 期 NSCLC 随机对照治疗结果分析，I 期肺癌术后采用干扰素[（100--300）万单位/次，每周二次，或加 IL-2（10-5）万单位/次，每周二次]×6 个月，一、二、三年生存率分别为 97%、93.9%、90.3%，明显优于术后加放疗组，后者分别为 93.5%、78.1%、76.2%。

就目前研究结果，I 期 NSCLC 术后以提高机体免疫功能，采用免疫治疗为宜，采用全身化疗既不能提高病人的生存期又不利于病人生活质量的提高。而对腺癌 T2N0M0 有 ras、p53 突变的患者采用适当的化疗似更为安全。


## II 期 NSCLC 的术后化疗

II 期 NSCLC 包括 T1-2 组中的 N1 病灶，临床上仍认为是较局限的肺癌，治疗应首选手术。

上世纪 60 年代至 80 年代初期，采用不含铂类的术后辅助化疗，与术后不化疗者相比并未能改善术后生存期，而在 80 年代后采用含铂类的术后联合化疗方案，如 MAP（MMC+ADM+DDP）等方案能够改善 5 年生存率。

因此：

- 1) 对手术切除“彻底”的病人目前普遍认为术后以给予 4~6 个疗程的化疗为宜。
- 2) 而对术后切（残）端阳性的病人则应在术后首先给予局部放疗或支气管腔内装置放疗结合外照射放疗，然后再辅以全身治疗。



- 3) 对病灶切除不完全的病人，术后首先采用放疗或在全身化疗一个疗程后即开始给予早期放疗，而后辅以化疗，疗程以>4 个疗程为宜。



## III期 NSCLC 化疗——新辅助化疗

III期肺癌包括一组病变非常复杂的病人，手术效果不佳，有些为不可手术的病人，对该组病人的治疗今年来有新的认识，即新辅助化疗。

新辅助化疗由 1981 年 Skarin Frei 首次提出，为III期 NSCLC 多学科治疗开创了新途径。新辅助化疗的含义是：在明确的局部治疗前的细胞减量治疗，包括化疗或化疗加放疗，也有解释为局部治疗前的全身治疗。

原因如下：

- 1) 新辅助治疗可减少原发肿瘤的肿瘤负荷，使随后进行的局部（手术）治疗有可能获得成功。
- 2) 新辅助治疗能控制原本通过局部治疗却不能控制的病灶。
- 3) 通过术前减少癌细胞的数量，可相应减少耐药细胞株的数量，减少手术过程中的血缘散播和局部种植的发生率。
- 4) 动物实验证实：术前给予全身化疗可以大大减少术后潜在转移灶的发生率。
- 5) 新辅助治疗的治疗效果可通过手术从病理上得到验证，并能对随后的治疗提供指导性指标（如分期、耐药、预后等相关指标）。
- 6) 对新辅助治疗有效的病例，由于病灶的缩小，能够使手术范围相对缩小，有利于在手术中最大保留正常肺组织的原则。

多数研究材料证实：以 DDP 为主的化疗方案能够潜在地改变III期

NSCLC 的自然病史，缩小病期，新辅助化疗后有 8%~21% 的手术后病理获得组织学完全缓解率，部分病人获得 3 年及 5 年的生存率，反映出新辅助化疗对 III 期 NSCLC 的治疗具有可取之处，利大于弊。具体常用化疗方案见下。

### 对 NSCLC 有效的常用化疗方案（一线方案）

方案	药物	用法
CAP（环磷酰胺+多柔比星+顺铂）		
NP（长春瑞滨+顺铂）		
NVB	25~30mg 注意保护静脉，快速注射后用生理盐水冲洗静脉	静脉注射 D1,D8
DDP	80mg 配合止吐药和水化	静脉注射 D1-3
每 3 周重复一次，共 2~3 个周期		
MVP（丝裂霉素 C+长春地卓+顺铂）		
MMC	10mg	静脉注射 D1
VDS	3mg	静脉注射 D1,D8
DDP	30mg 配合止吐药和水化	静脉注射 D2-3
每 3 周重复一次，共 2~3 个周期		

### 对 NSCLC 有效的常用化疗方案（二线方案）

方案	药物	用法
TP（紫杉醇+顺铂）		
TAX	135~170mg	静脉滴注（3h 左右，并预处理和观察）D1
DDP	80mg	静脉滴注（配合止吐药和水化）D1
每 3 周重复一次，共 2~3 个周期		
CT（紫杉醇+卡铂）		
TAX	135mg	静脉滴注（3h 左右，并预处理和观察）D1
CBP	AUC 6~7.5mg	静脉注射 D2
每 3 周重复一次，共 2~3 个周期		
Texotere+P（多西紫杉醇+顺铂）		
Texotere	60~75mg	静脉滴注（3h 左右，并预处理和观察）D1
DDP	60 mg	静脉滴注（配合止吐药和水化）D2-3



每 3 周重复一次，共 2~3 个周期		
Gemz+DDP（吉西他滨+顺铂）		
Gemz	1000mg	静脉滴注 D1,D8,D15
DDP	80~100mg	静脉滴注（配合止吐药和水化）D2
每 4 周重复一次，共 4~6 个周期		
CIE（卡铂+异环磷酰胺+美司钠+依托泊苷）		
CBP	300mg	静脉滴注 D1
IFO	1500mg	静脉滴注 D1,D3,D5
Mesna	300mg 配合止吐药和水化	静脉注射 在注射 IFO 的 0,4,8h 静脉注射
VP-16	60~100mg	静脉滴注 D1
解救方案：在其他方案耐药时应用		
Gemz+T（吉西他滨+紫杉醇）		
吉西他滨	800~1000mg/m <sup>2</sup>	静脉滴注 D1,D8,D15
紫杉醇	60~90mg/m <sup>2</sup> (或多西紫杉醇 30~40mg/m <sup>2</sup> )	静脉滴注 D1,D8,D15
每 4 周重复一次，共 2~4 个周期		

MNP（丝裂霉素+长春瑞滨+顺铂）		
MMC	8mg/m <sup>2</sup>	静脉滴注 D1
NVB	25mg/m <sup>2</sup>	静脉滴注 D1,D8
DDP	80mg/m <sup>2</sup> 配合止吐药和水化	静脉滴注 D1
每 4 周重复一次，共 2~3 个周期		

### 进展期III B-IV NSCLC 所选择的最佳支持、化疗方案

对晚期肺癌是否采用化疗？何种情况下采用化疗？采用化疗对提高生存率是否真正有效？这些问题一直是临床医师所担忧的。

近 10 余年来，由于新的有效的抗癌药物的不断问世，以及部分临床随机对照研究结果，使人们对晚期肺癌化疗的作用被逐步认识。

近年来有多个临床 Meta Analysis（荟萃分析 1190 例）报告提示：晚期肺癌采用以 DDP 为主的联合化疗与最佳支持治疗相比，降低死亡风险 27%，提高一年生存率 10%，提高中位生存期 6 周，并且能提高生活质量，新药泰素及泰素帝对 IV 期 NSCLC 有效率可达 12%~38%，一年生存率达 33%~35%，较其他单药化疗有疗效及生存期长。

晚期 NSCLC 的化疗：目前多采用铂类加常用新药健择（gemcitabine）、泰素（paclitaxel）或泰素帝（docetaxel）或去甲长春花碱（NVB）为主的联合化疗方案，常用化疗方案为二药联合方案有：TC（泰素+卡铂）、GP（健择+顺铂）、VP（去长春花碱+顺铂）及 GP（健择+泰素）。



## 分子靶向治疗

目前非小细胞肺癌是造成死亡最多的恶性肿瘤之一，大部分患者一经发现已是晚期且预后很差，但近十年来以化疗为主的治疗手段并未使非小细胞肺癌的疗效获得突破性进展。因此非小细胞肺癌分子靶向治疗成为研究的热点，分子靶向治疗药物包括：EGFR 抑制剂、间变淋巴瘤激酶（ALK）抑制剂、抗血管生成药物、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR）抑制剂等，这些靶向药物的相继出现，为临床治疗带来了许多新选择。

### EGFR 突变与表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂（EGFR-TKIs）

#### EGFR 突变

EGFR 是一种属于酪氨酸激酶 ErbB 家族的跨膜蛋白受体，该家族包括 ErbB1/HER1/EGFR、ErbB2/HER2/NEU、ErbB3/HER3 以及

ErbB4/HER4。EGFR 信号转导通路与非小细胞肺癌的发生发展有关，EGFR 作为单体存在可以通过 EGFR 配体本身同源二聚化或异源二聚化启动信号通路级联反应，从而影响细胞的生长与凋亡。EGFR 信号转导通路主要包括：Ras/Raf /MEK/ERK-MAPK 通路和 PI3K/Akt /mTOR 通路。

在 2004 年，三组研究均证明用直接测序法检测的 EGFR 基因敏感突变者为 NSCLC 的一种亚型，该突变人群对 EGFR-TKIs 有着高度的敏感性。该基因突变主要发生在 EGFR 受体酪氨酸激酶区域 18-21 外显子，而 19 外显子氨基酸缺失占 45%~50%、21 外显子 L858R 点突变占 40%~45%。晚期 NSCLC 患者约有 10%~20%为 EGFR 基因敏感突变者，且 50%以上突变阳性者为腺癌、亚洲、不吸烟、女性患者。

#### EGFR-TKIs



吉非替尼 (gefitinib) 是第一代可逆性 EGFR-TKI，2003 年美国 FDA 批准其用于既往化疗失败的晚期 NSCLC 患者的二线、三线治疗。这基于两项随机对照实验：晚期肺癌中 Iressa 的剂量评估研究-1、

-2, 此两项研究表明与含铂类化疗方案相比, gefitinib 对于晚期 NSCLC 患者有更好的反应率及症状改善率。

国内一项研究对微透析采样技术能否用于 gefitinib 体内药动学研究进行了考查, 结果表明: 微透析采样技术可用于对 gefitinib 体内药物浓度进行动态监测, 且研究所得的微透析采样参数可为该方法进行

gefitinib 肿瘤局部药动学研究提供参考。

厄洛替尼 (erlotinib) 是另一个可逆性的 EGFR-TKI, 该药分别于 2004 年 11 月、2005 年 9 月、2006 年 4 月获美国 FDA、欧洲及中国批准用于既往化疗失败的 NSCLC 患者的二、三线治疗。BR21 和 INTERESTI 的研究结果使 EGFR-TKI 在晚期 NSCLC 二、三线治疗中的地位得到了巩固。

近年来许多III期临床研究 (IPASS、NEJGSG、WJTOG3405、First-SIGNAL、OPTIMAL、EURTAC 及 LUX-Lung3) 显示, EGFR 突变阳性患者采用 TKI 作为一线治疗如吉非替尼或厄洛替尼, 至少在一定程度上其反应率 (RR)、无进展生存期 (PFS) 和生活质量方面较标准化疗有更好的临床获益。因此, EGFR-TKIs 逐渐被批准用于 EGFR 基因突变阳性的 NSCLC 患者的一线治疗。







埃克替尼 (icotinib) 同样为可逆性 EGFR-TKI, 于 2011 年被 CFDA 批准用于晚期 NSCLC 患者的治疗, 是全球第三个上市的我国自主研发的 EGFR-TKI。

## |埃克替尼|

ICOGEN 试验研究结果显示, 埃克替尼组的 PFS 与吉非替尼组相当 (4.6 个月 vs 3.4 个月,  $P = 0.13$ ); 埃克替尼治疗毒副作用较吉非替尼低 (61% vs 70%,  $P = 0.046$ )。埃克替尼之所以有较高的安全性, 可能与其对 EGFR 的高选择性有关, 机体可通过多种酶代谢如 CYP2E1、CYP2C19 降低因药物蓄积而产生的毒副作用。

Gong L 等对 21 名 (10 名 EGFR21 外显子突变, 11 名 EGFR19 外显子突变) NSCLC 脑转移患者接受埃克替尼治疗后的疗效进行了研究, 其中 16 名未曾接受埃克替尼治疗的患者采用标准剂量 (125 mg /d, 一天 3 次), 另外 5 名接受过埃克替尼标准剂量治疗后发生脑转移的患者采用双倍剂量。结果显示: 17 名患者接受埃克替尼治疗后 ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) 评分有所升高, NSCLC 发生脑转移的患者中位总生存期 (OS) 为 10.1 个月。

一项剂量升级临床试验评估了晚期 NSCLC 患者接受埃克替尼治疗后的药代动力学、安全性及初步抗肿瘤效果。40 名晚期 NSCLC 患者均接受埃克替尼以剂量升级 (100 mg bid, 150 mg bid, 125 mg tid, 200 mg bid) 的方式进行治疗, 结果显示: 其中 1 名达 CR (3%), 9 名达 PR (23%), 疾病控制率达 73%, 中位 PFS 为 154 (17~462) d。

## EGFR-TKI 获得性耐药

大多数患者在最初接受 EGFR-TKI 治疗有效而病情缓解约 10~13 个月后会 出现病情再度恶化, 即产生了获得性耐药。

目前研究表明获得性耐药的机制可能为 EGFR 受体酪氨酸激酶区域 20 外显子出现 T790M 点突变, 约有 49%~63% 的患者耐药是由该机制引起。

T790M 突变造成第一代 EGFR-TKIs 药物耐药的原因尚不明确, 可能与 ATP 结合力增加有关, ATP 与 EGFR-TKIs 竞争结合 EGFR, 使 EGF 与 EGFR-TKIs 的结合大大减少, 从而导致耐药。



另外国内一项研究表明厄洛替尼的耐药可能与脂肪酸合酶 (fatty acid synthase, FASN) 高表达有关, 用小分子 RNA 干扰技术阻抑 FASN 表达则可抑制厄洛替尼耐药细胞株的生长, 其可能机制为: 抑制 FASN 表达上调了 FoxO1, 从而抑制了细胞的生长。

其他耐药机制还包括 MET 基因扩增、K-ras 基因突变、HER2 扩增、BRAF 突变、PTEN 失活、IGF1-R 高表达、上皮间质转化等、转变为小细胞肺癌等。为克服第一代 EGFR-TKI 耐药问题, 主要策略为研发第二、三代 EGFR-TKI, 多种靶向药物联合应用, 靶向药物和化疗药物联合应用等, 均取得了良好的效果。



## |阿法替尼|

阿法替尼 (afatinib) 是第二代口服的不可逆性 EGFR/HER2 双靶点抑制剂。其抗肿瘤机制为以共价键与 EGFR (ErbB1)、HER2(ErbB2)和 HER4(ErbB4) 的激酶结构域结合，不可逆地抑制酪氨酸激酶自磷酸化，导致 ErbB 信号下调，从而达到抗肿瘤作用。

该药已被世界多个国家或地区批准应用，包括欧盟、美国、台湾、墨西哥和智利。尤其在欧盟，阿法替尼被批准作为单药疗法用于局部晚期或转移的 EGFR 基因突变阳性 NSCLC 患者。在美国，阿法替尼于 2013 年被 FDA 批准用于 EGFR 基因突变晚期（转移性）NSCLC 患者的一线治疗。

目前的研究结果显示阿法替尼在体外或动物模型中不仅对 EGFR 基因突变阳性(EGFR 受体酪氨酸激酶区域 19 外显子氨基酸缺失和 21 外显子 L858R 点突变)患者有一定疗效，而且在逆转耐药方面表现出一定的优势，尤其是 T790M 点突变或 L858R 合并 T790M 突变的患者。

LUXLUNG 试验是对阿法替尼用于晚期 NSCLC 患者而进行的一系列 II、III 期临床试验。阿法替尼克服耐药的有效性在 LUX-LUNG1、4 试验中得到了验证。

LUX-LUNG1 研究显示化疗失败后服用吉非替尼或厄洛替尼治疗的患者接受阿法替尼或安慰剂治疗后，阿法替尼组的 PFS 显著延长(3.3 个月 vs 1.1 个月，HR = 0.38; P<0.0001)。

LUX-LUNG4 研究显示接受厄洛替尼和/或吉非替尼治疗 12 周后病



情进展的IIIB 到IV期肺腺癌患者服用阿法替尼后，61 位受试病人中 5 位达部分缓解，中位无 PFS 为 4.4 个月，中位 OS 为 19.0 个月，其中两位 T790M 突变的患者疾病稳定期分别为 9 个月（L858R +T790M）和 1 个月（19 外显子缺失+T790M）。



**AZD9291** 是针对 T790M 研发的新型第三代 EGFR-TKI，对 EGFR 突变阳性/T790M 突变的 H1975 细胞半抑制浓度（IC<sub>50</sub>）为 15 nmol /L。

初步研究结果显示 EGFR-TKI 获得性耐药的 NSCLC 患者接受 AZD9291 治疗后客观缓解率（ORR）达 69%，且其对 T790M 突变患者有更好的疗效。

一项多中心 I 期临床试验评估了 253 名晚期 NSCLC 患者接受 AZD9291 治疗后的安全性、药代动力学及疗效，结果表明：ORR 为 51%（95% CI，45~58），且 EGFR T790M 突变者反应率为 61%（95% CI，52~70），中位 PFS 为 9.6 个月，而未发生 EGFR T790M 突变者反应率为 21%（95% CI，12~34），中位 PFS 为 2.8 个月。

## **EML4-ALK 基因融合和 ALK 抑制剂**

### *EML4-ALK 基因融合*

间变淋巴瘤激酶（ALK）属于胰岛素受体家族，是最先在间变性大细胞淋巴瘤中发现的受体酪氨酸激酶家族的胰岛素受体亚族。

EML4 和 ALK 两个基因均位于人类 2 号染色体上，但转录方向相反，EML4 基因通常会从染色体上断裂分离成长度不同的片段嵌入 ALK 基因 20 外显子中，从而形成 EML4-ALK 融合基因。

由于 EML4 断裂的位点不同（从外显子 2 到外显子 20），目前已检测到 13 种 EML4-ALK 融合基因变体。融合基因编码的 ALK 激酶活性增强，使 ALK 激酶功能失调。

为分离出 NSCLC 的新型转化基因，2007 年 Soda 等开发了一个逆转录病毒的 cDNA 表达文库，将提取出的肺腺癌患者肿瘤细胞基因植入大鼠 3T3 细胞中，结果发现植入 EML4-ALK 融合基因的正常 3T3 细胞发生了癌变，将 EML4-ALK 转染的 3T3 细胞植入裸鼠后，裸鼠的皮下肿瘤迅速生长。因此 EML4-ALK 基因融合是继 EGFR 基因突变后又一新的致癌突变。

研究表明 EML4-ALK 基因融合在白种和中国 NSCLC 患者中的表达阳性率分别为 5%和 3.3%~6.1%，且该融合基因在年轻、男性、吸烟或轻度吸烟的患者中表达率更高。ALK 重排不与其他已知致癌突变包括 EGFR 突变和 KRAS 突变并存，是独立存在的，EML4-ALK 甚至与 EGFR-TKI 耐药有关。

## ALK 抑制剂



克唑替尼 (crizotinib) 是一种口服的 ALK、c-Met 及 ROS1 抑制剂。克唑替尼可抑制 ALK 激酶与 ATP 的结合，并且抑制其二者结合后的自身磷酸化，减弱 ALK 激酶活性，从而达到生物学作用。

### | 克唑替尼 |

许多 I 期和 II 期临床试验证实了克唑替尼对晚期 ALK 阳性非小细胞肺癌患者的有效性，因此克唑替尼分别于 2011 年 8 月和 2013 年 1 月被 FDA 和 CFDA 批准用于治疗 EML4-ALK 融合基因表达的晚期 NSCLC 患者。

PROFILE 1001 是克唑替尼首次人体临床试验，为非盲 I 期临床试验，该试验结果显示：克唑替尼的客观缓解率 (ORR) 为 60.8%，PFS 为 9.7 个月，中位起效时间为 7.9 周，中位缓解持续时间为 49.1 周，半年和一年生存率分别为 87.9% 和 74.8%。

PROFILE 1007 是比较克唑替尼与标准化疗 (培美曲塞或多西紫杉醇) 治疗 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者的随机对照 III 期临床试验，该试验结果显示：克唑替尼组与化疗组比较，PFS 为 7.7 个月 vs 3.0 个月 (HR = 0.49,  $P < 0.001$ )，ORR 为 65% vs 20% ( $P < 0.001$ )；中期分析显示两组总生存期 (OS) 差异无统计学意义 ( $P = 0.54$ )。

然而，大多数患者会在 1~2 年后对克唑替尼出现获得性耐药。ALK 阳性 NSCLC 患者对克唑替尼耐药机制复杂多样，大致可分为三类：一、

融合基因继发突变；二、ALK 融合基因扩增或过表达；三、合并或继发其他基因突变。

目前研究显示，融合基因的继发突变包括 C1156Y、L1196M、G1296A 等，这些突变可导致克唑替尼结合障碍，成为 ALK 阳性 NSCLC 靶向治疗的阻碍。因此为克服耐药问题，研发新一代 ALK 抑制剂已迫在眉睫。



|色瑞替尼|

色瑞替尼（LDK378）是一种对 ALK 阳性尤其是 C1156Y 突变的患者敏感的新型 ALK 抑制剂。由于其在前期研究中的突出疗效，2013 年美国 FDA 授予其“突破性治疗”称号，并于 2014 年 4 月批准其用于出现耐药的晚期 ALK 阳性 NSCLC 的治疗。

一项剂量升级、单臂 I 期临床试验评估了 ALK 阳性所有类型的实体肿瘤患者接受 LDK378 治疗后的最大药物耐受量、安全性、药代动力学及初步抗肿瘤效果。该试验包括 114 名 ALK 阳性的 NSCLC 患者，其中 78 名接受 LDK378 的治疗量为 750 mg /d，另外 36 名为 400~750 mg /d，前者客观缓解率为 60%，后者客观缓解率为 58%，中位缓解期为 8.2 个月，中位 PFS 为 8.6 个月。

一项剂量升级 I 期临床试验评估了 59 例 NSCLC 患者接受色瑞替尼治疗的最大耐受剂量为 750 mg/d，扩展阶段试验另外再入组 71 例（共 130 例）评估色瑞替尼的安全性、药代动力学特征和抗肿瘤效果，其

中 114 例接受至少 400 mg/d 的剂量治疗，ORR 为 58% (95% CI, 48~67)，中位 PFS 为 7.0 个月 (95% CI, 5.6~9.5)；80 例曾接受克唑替尼治疗而耐药的患者，ORR 为 56% (95% CI, 45~67)。



### |Alectinib|

**Alectinib** 是一种新型口服高选择性的第二代 ALK 抑制剂。在体外研究和基础研究中，Alectinib 对大部分与克唑替尼耐药相关的 EML4-ALK 突变均表现出一定的疗效。

AF001-JP 研究包括 1 期和 2 期临床试验，其结果显示：1 期试验评估了 24 位患者接受 Alectinib (CH5424802/RO5424802) 治疗后的剂量限制性毒性 (DLT)、最大耐受剂量 (MTD) 及药物动力学参数，并确定了最后的推荐剂量 (300 mg 口服，一日两次)；2 期试验评估了 46 位患者接受推荐剂量治疗后的疗效和安全性，其 ORR 达 93.5% (43/46, 95% CI 82.1 ~ 98.6)，包括 2 位完全缓解 (4.3%, 0.5~14.8) 和 41 位部分缓解 (89.1%, 76.4~96.4)。基于该研究结果，该药于 2014 年 7 月在日本批准上市。目前，该试验仍在进行。

### |抗肿瘤血管生成药物

贝伐珠单抗 (avastin) 是一种重组人源化的单克隆 IgG1 抗体，可以通过结合并中和人血管内皮生长因子 (VEGF) 以阻断其与内皮细胞上的受体结合，从而发挥抗肿瘤作用。

ECOG 4599 对晚期非鳞 NSCLC 进行的III期临床研究结果显示：紫杉醇+卡铂组（PC）与紫杉醇+卡铂+贝伐珠单抗组（PCB）比较，有效率（15% vs 35%）、中位 PFS（4.5 个月 vs 6.2 个月， $P<0.001$ ）、中位 OS（10.3 个月 vs 12.3 个月， $P=0.003$ ）。

随后，多个III期临床研究也证实了贝伐珠单抗的安全性。因此，贝伐珠单抗于 2006 年被 FDA 批准与紫杉醇和卡铂联用作为晚期非鳞非小细胞肺癌的一线治疗方案。

BEYOND 研究是第一个对中国肺癌患者所作的III期临床研究，研究结果为：贝伐珠单抗+卡铂+紫杉醇组与安慰剂+卡铂+紫杉醇组比较，中位 PFS（9.2 个月 vs 6.5 个月， $P<0.001$ ）、有效率（54%vs26%）、中位 OS（24.3 个月 vs17.7 个月， $P=0.0154$ ）。该研究结果使得贝伐珠单抗将在中国有良好的前景，给中国肺癌患者带来临床获益。

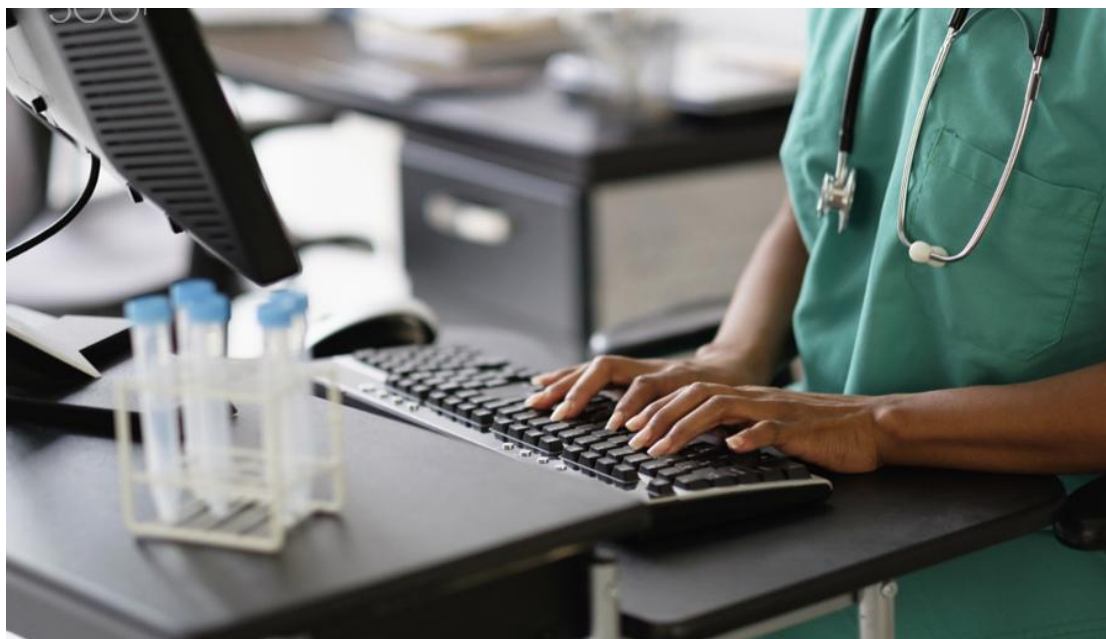
## | 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR）抑制剂

### *mTOR*

mTOR 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶，以 mTORC1 和 mTORC2 两种形式存在，主要通过 PI3K/Akt /mTOR 信号通路调控细胞生长繁殖、细胞周期、迁移、生物合成等，与肺癌的发生、发展密切相关，对其治疗、预后有重要作用。

mTOR 抑制剂则通过阻断细胞周期、促进肿瘤细胞凋亡和自噬而抑制肿瘤血管生成，以达到抗肿瘤的作用。





### 雷帕霉素

雷帕霉素（rapamycin）作为一种 mTOR 抑制剂，在临床上得到了广泛的应用，既可抗真菌治疗，又能作为免疫抑制剂，最近的实验研究又发现其具有抑制肿瘤的作用。

研究表明：LKB1/KRAS 联合突变的 NSCLC 患者对雷帕霉素表现出了敏感性，而单独突变者则对其不敏感，因此雷帕霉素可用于 LKB1/KRAS 联合突变的 NSCLC 患者的靶向治疗。

雷帕霉素虽表现出了较好的抗肿瘤作用，但因其稳定性和溶解性差、生物利用度低等缺点，使其应用性受到限制。而雷帕霉素衍生物却能很好地弥补其不足，雷帕霉素衍生物包括：坦西莫司(CCI-779)、依维莫司（RAD001）、Ridaforolimus（AP23573），这些药物均已进入临床研究，且静脉给药时表现出更好的药物动力学效应。



## 免疫治疗

免疫治疗作为一种新兴的治疗方式，在非小细胞肺癌治疗的研究中已经取得突破性进展，免疫治疗能产生持续的反应来杀伤肿瘤细胞。

免疫治疗中最有发展潜力的是肿瘤疫苗和免疫检查点抑制剂。肿瘤疫苗通过激活免疫系统来杀伤肿瘤细胞，而免疫检查点抑制剂则通过使免疫应答去抑制来杀伤肿瘤细胞。

此外，由于肿瘤细胞能通过多种免疫检查点通路和复杂机制来逃避免疫系统，因此应用免疫药物联合的方式增强抗肿瘤作用也是重要的治疗策略之一。

## 肿瘤疫苗

肿瘤疫苗来源于自体或异体肿瘤细胞或其粗提取物，带有肿瘤特异性抗原或肿瘤相关抗原。肿瘤疫苗可通过激发特异性免疫功能来攻击肿瘤细胞，克服肿瘤产物所引起的免疫抑制状态，增强肿瘤相关抗原的免疫原性，从而提高自身免疫力，达到消灭肿瘤的目的。

### *TG4010*

TG4010 疫苗是减活的 Ankara 病毒疫苗，TG4010 疫苗能够编码黏蛋白 1 (mucin 1, MUC1) 肿瘤相关抗原和白细胞介素 2，MUC1 能够提供抗原刺激介导细胞应答。白细胞介素 2 能够优化抗原递呈至 T 细胞的过程。一个针对 NSCLC 的大型、开放的 II B 期随机对照研究表明，TG4010 联合化疗组患者的客观缓解率高于单独化疗组 (41.9% vs

28.4%)，TG4010 联合化疗组取得客观缓解的患者中位总生存(overall survival, OS)期明显长于化疗组(23.3 vs 12.5 个月)。在这项研究中，自然杀伤(naturalkiller, NK)细胞表面分子标志物(CD16+CD56+CD69 +)基线水平高的患者预后更差。近期发表的随机 II B/III期试验(TIME 研究)的部分结果显示，在晚期 NSCLC 一线标准化疗方案中加入 TG4010 可以改善患者的无进展生存(progression-free-survival, PFS)期(TG4010 组 vs 安慰剂组: 5.9 vs 5.1 个月)和缓解率。在非鳞癌及 CD16 +CD56+CD69+三阳性活化淋巴细胞(triple-positive activated lymphocyte, TrPAL) 值 $\leq$  Q3 亚组(TrPAL 基线值 $\leq$  所有患者平均 TrPAL 值的 75%)中，与对照组(化疗+安慰剂方案)相比，化疗+ TG4010 方案也能显著改善患者的 OS[风险比(hazard ratio, HR) = 0.59, 95% 可信区间(confidence interval, CI) 为 0.39~0.91, P = 0.000 72]。

此外，该研究也证实了 CD16+CD56+CD69+TrPAL 可用于筛选可能从 TG4010 治疗中获益的患者，但是具体阈值尚未确定。

### *Tecemotide*

Tecemotide 是一种人工合成的针对 MUC1 抗原的脂质体肿瘤疫苗。一项针对 NSCLC 的 III 期临床试验(START 试验)并没有达到主要研究目的(OS);然而在亚组分析中，试验之前接受过同步放化疗的患者，Tecemotide 疫苗组的中位 OS 明显长于安慰剂组(30.8 vs 20.6 个月);而在试验之前接受过序贯放化疗的患者，Tecemotide 疫苗组的

中位 OS 与安慰剂组之间的差异无统计学意义 (19.4 vs 24.6 个月)。对于这个结果的解释仍不清楚，同步放化疗或许能导致剧烈的非特异性免疫激活或抗原呈递。有关 Tecemotide 的另一个针对 NSCLC 的大型随机双盲 III 期临床试验 (INSPIRE 试验) 与 START 试验相似，但该试验结果仍未公布。

### 黑素瘤相关抗原 A3 (MAGE-A3) 蛋白疫苗

MAGE-A3 是一种特异性肿瘤抗原，MAGE-A3 表达于约 1/3 的 I B ~ IIIA 期 NSCLC 中。MAGRIT 试验是目前最大的 III 期 NSCLC 免疫辅助治疗研究，不幸的是，在 2014 年 4 月宣布试验终止，原因是该试验未能达到主要研究终点 (DFS)，在 PFS 方面并未发现疫苗组与安慰剂组之间的任何差异。亚组分析目前正在进行当中，尚不清楚哪些亚组的患者最可能从 MAGE-A3 疫苗治疗中获益。



多年来，研制和开发新型的肿瘤疫苗成为国际上肿瘤免疫治疗的热点之一，但肿瘤疫苗的研究主要处于临床前或临床研究阶段，并且临床试验结果不尽如人意。其原因是肿瘤疫苗相对于普通疫苗而言，有其特殊性和复杂性：(1) 人类肿瘤抗原的免疫原性较弱；(2) 并非所有的肿瘤相关抗原都是免疫治疗的理想靶点；(3) 肿瘤疫苗同样存在接种方式、最佳剂量、免疫常规计划以及安全性问题。

## 免疫检查点抑制剂

肿瘤免疫领域最近发展较迅速的是免疫检查点抑制剂。免疫系统有几种抑制机制，较为熟知的是免疫检查点，包括调控 T 细胞途径、细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4) /CD80 或 CD86 途径和程序性死亡受体 1 (programmed death 1, PD-1) / 程序性死亡配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 途径等。

在正常机体内，这些途径的作用是为了维持免疫平衡。然而，在形成肿瘤的机体内，这些抑制机制的作用强于免疫激活机制，从而帮助肿瘤细胞逃避机体的免疫监视并促进肿瘤进展。免疫检查点抗体就是通过阻断这些抑制通路而激活自身免疫系统中的 T 细胞来发挥作用的。

### *PD-1 抑制剂*

PD-1 是一种重要的免疫抑制分子，表达于 CD4 和 CD8 淋巴细胞、B 淋巴细胞和 NK 细胞等细胞表面，其配体包括 PD-L1 和 PD-L2。肿瘤细胞通过在其表面产生的程序性死亡配体与 T 细胞表面的 PD-1 蛋白相结合产生免疫逃逸。机体内的肿瘤微环境会诱导浸润的 T 细胞高表达 PD-1 分子，相应地，肿瘤细胞则会高表达 PD-L1 和 PD-L2，导致肿瘤微环境中 PD-1 通路持续激活，T 细胞的功能被抑制，从而不能识别肿瘤细胞以至于不能向免疫系统发出需要攻击肿瘤和杀伤肿瘤细胞的信号。

抗 PD-1 抗体是针对 PD-1 或者 PD-L1 的一种抗体蛋白，可阻断 PD-1 与 PD-L1 结合，部分恢复 T 细胞的功能，使这些细胞能够继续杀伤肿瘤细胞。



### | Nivolumab |

**Nivolumab** 是第 1 个获准进入临床试验的 PD-1 抑制剂。Nivolumab 是转基因全人源化的免疫球蛋白 G4 单克隆抗体。

CheckMate017 试验是一项针对一线化疗失败后的肺转移性鳞状细胞癌的III期临床试验，该研究达到了主要研究终点（OS）。单

用 Nivolumab 组与单用多西他赛组的中位生存时间分别为 9.2 和 6 个月（HR=0.59，95% CI 为 0.44~0.79，P=0.000 25），PFS 期为 3.5 个月和 2.8 个月（HR=0.62，95% CI 为 0.47~0.81，P=0.000 4），有效率为 20% 和 9%（P=0.008 3）。安全性方面，单用多西他赛组有 57 例患者出现 3~5 度的不良反应，而 Nivolumab 组则只有 7 例。Nivolumab 的疗效与 PD-L1 的表达没有相关性。这是第 1 项在肺鳞癌中免疫检查点抑制剂的III期临床研究，该研究结果令人鼓舞。

CheckMate057 试验是一项针对一线化疗失败后的肺晚期非鳞癌的III期临床试验，该研究也达到了主要研究终点(OS)。单用 Nivolumab 组与多西他赛化疗组的中位生存时间分别为 12.2 和 9.4 个月（HR=0.73，95% CI 为 0.59~0.89，P=0.001 5），PFS 为 4.2 和 2.3 个月（HR=0.92，95% CI 为 0.77~1.11，P=0.393 2）。安全性方面，单用多西他赛组有 57 例患者出现 3~5 度的不良反应，而 Nivolumab 组则只有

10 例。Nivolumab 的疗效与 PD-L1 的表达有相关性，PD-L1 阳性表达 >1% 的患者，中位生存期超过 17 个月，其疗效优于低表达或无表达者。这是第 1 项在肺非鳞癌中免疫检查点抑制剂的 III 期临床研究，也是第 1 项显示 PD-L1 高表达与疗效相关的 III 期临床试验。

Nivolumab 联合标准的含铂化疗方案作为一线治疗晚期 NSCLC 的 I 期临床试验已有结果。该试验结果显示，Nivolumab 联合化疗的抗肿瘤疗效与标准的含铂二联化疗方案相似。Nivolumab 组的客观缓解率为 33%~50%，OS 和 PFS 与之前报道的单独化疗组相似。安全性方面，Nivolumab 联合化疗增加了不良反应，但是严重的不良反应发生率没有增高。有表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR) 突变的非鳞癌患者，Nivolumab 联合厄洛替尼显示出持续的缓解率和较高的安全性。

2014 年美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 会议报道了 Nivolumab 单药用于晚期 NSCLC 一线治疗的相关数据，在既往没有接受过化疗的患者中，客观缓解率达到 30%，有 2 例患者达到完全缓解 (complete response, CR)，超过 2/3 的缓解患者正在进行后续分析。PD-L1 的表达情况似乎与缓解率有关，达到客观缓解的患者中有 50% 表达 PD-L1，没有缓解的患者 PD-L1 则无表达。安全性方面，Nivolumab 单药的耐受性较好，治疗相关的 3/4 度不良反应发生率较低，并且没有发生治疗相关性死亡事件。





## | Pembrolizumab |

**Pembrolizumab** 是一种高度选择性拮抗 PD-1 的人源性 IgG4-k 同型抗体，通过 T 细胞阻断 PD-1 的负性免疫调节信号，释放出 PD-1 途径的双配体（PD-L1 和 PD-L2）阻断物。基于该药对 EGFR 阴性和间变性淋巴瘤激酶（anaplastic lymphoma kinase, ALK）阴性、应用铂类化疗时和化疗后疾病进展的 NSCLC 患者的疗效，美国食品药品监督管理局（food and drug administration, FDA）授予其突破性治疗称号。

Garon 等进行的一项大型临床试验（KEYNOTE-001 试验）证实了 PD-L1 表达与 Pembrolizumab 疗效的关系。该试验共入组了 495 例局部晚期或转移性 NSCLC 患者，其中 PD-L1 表达阳性的患者，Pembrolizumab 的有效率为 19.4%；以 50% 阳性为分界值， $\geq 50\%$  阳性的患者 Pembrolizumab 有效率为 45.2%，PFS 为 6.3 个月，中位 OS 期为 12 个月；而  $< 50\%$  阳性的患者 PFS 为 3.7 个月。该研究结果显示，以 PD-L1 阳性  $\geq 50\%$  来选择晚期 NSCLC 患者，可以提高 Pembrolizumab 的治疗效应。Rizvi 等进行的 KEYNOTE-001 研究是将 Pembrolizumab 作为一线药物治疗晚期 PD-L1 阳性 NSCLC 的 I B 期临床试验，该研究在 2014 年 ASCO 会议上报道了初步的研究结果，免疫相关疗效标准（immune-related response criteria, irRC）测得总体反应率是 36%，其中 55% 的患者在数据截止日仍在进行治疗。2015 年欧洲临床肿瘤协会（European Society for Medical Oncology, ESMO）

亚洲区域大会公布了 II /III 期试验（KEYNOTE-010 研究）的结果，Pembrolizumab 在治疗 PD-L1 阳性的晚期 NSCLC 方面，无论是标准剂量还是高剂量，都能够显著改善患者的 OS，尤其是 PD-L1 表达  $\geq 50\%$  的亚组；3~5 级治疗相关不良事件的发生率方面，标准剂量和高剂量 Pembrolizumab 组均低于多西他赛组。美国 FDA 在 2015 年 10 月 2 日通过了“Pembrolizumab 单抗用于治疗肿瘤表达 PD-L1 阳性且在含铂化疗期间或之后发生疾病进展的转移性 NSCLC 患者”的快速审批。关于 Pembrolizumab 的 III 期 KEYNOTE-042 和 KEYNOTE-024 研究正在进行，该试验旨在比较 Pembrolizumab 单药组与标准含铂化疗组作为一线治疗 PD-L1 阳性转移性 NSCLC 患者的疗效。

#### *PD-L1 抑制剂*

PD-L1（又称 B7-H1）是 PD-1 的配体，为 B7 家族成员之一，表达于 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞和树突状细胞的表面，在大多数实体瘤组织中均有高表达。PD-L1 主要通过与 PD-1 结合诱导效应 T 细胞发生凋亡或免疫应答无能，从而使肿瘤细胞产生免疫逃逸。PD-L1 在 27.0%~57.5% 的 NSCLC 中表达。

Atezolizumab 是 PD-L1 抑制剂，在多种实体瘤中均表现出良好的疗效，并且被美国 FDA 认证为突破性药物，用于治疗 PD-L1 高表达的、标准治疗进展后的晚期 NSCLC 患者。

2015 年欧洲癌症大会（European Cancer Congress, ECCO）-ESMO 大会上公布了 PD-L1 抑制剂 Atezolizumab 的 2 个 II 期临床试验



（POPLAR 和 BIRCH 研究）的结果，2 个试验均取得了阳性结果。POPLAR 研究结果显示，Atezolizumab 组和多西他赛组患者的中位 OS 分别为 12.6 个月和 9.7 个月（ $HR=0.73$ ， $P=0.04$ ）。亚组分析显示，PD-L1 中度和高度表达患者接受 Atezolizumab 治疗的效果更好，中位 OS 为 15 个月；对于 PD-L1 低表达的患者，Atezolizumab 组和多西他赛组患者生存期间的差异无统计学意义，均为 9.7 个月。BIRCH 研究结果与 POPLAR 研究结果一致，PD-L1 高表达患者的缓解率更高。因为不同临床试验应用免疫组织化学法检测 PD-L1 表达所用的抗体不统一，所以在评价不同免疫靶向药物与 PD-L1 表达相关性时仍需谨慎，未来仍需要更大规模的 III 期随机试验进行验证。

2015 年世界肺癌大会报道了一项研究结果，新确诊的转移性

NSCLC 患者对化疗联用 PD-L1 抑制剂 Atezolizumab 有预期应答率是化疗的 2 倍，缓解率最高的联合方案是 Atezolizumab+卡铂+培美曲赛方案，76.5%（13/17）的患者达到部分缓解，4 例接受 Atezolizumab+卡铂+白蛋白结合型紫杉醇方案的患者达到 CR；对于进展期 NSCLC 患者，Atezolizumab 与标准一线化疗联用并未增加无法耐受的不良反应。由于 Atezolizumab 是一种针对 PD-L1/PD-1 免疫哨卡，同时不针对 PD-L2 相互作用的人源化单克隆抗体，因此不存在自身免疫性肺毒性风险。过往包括进展期肺癌患者的临床试验中均已显示出单药 Atezolizumab 治疗的有效性，这为 Atezolizumab 联合标准化疗方案治疗进展期 NSCLC 提供了研究数据。此外，Atezolizumab 联合厄洛替尼用于 EGFR 突变的肺腺癌 I 期研究正在进行中。

#### CTLA-4 制剂

CTLA-4（又称 CD152）是 CD28 家族成员之一，是由 CTLA -4 基因编码的一种跨膜蛋白，主要表达于活化的 T 细胞表面，与 T 细胞表面的协同刺激分子受体（CD28）具有高度的同源性。CTLA-4 和 CD28 均为免疫球蛋白超家族成员之一，二者与相同的配体 CD86 和 CD80 结合。

与 CD28 的功能相反，CTLA-4 与其配体分子结合后产生抑制性信号，而且 CTLA-4 与配体的结合比 CD28 与配体结合更强，因此干扰了 T 细胞激活的第 2 信号，导致 T 细胞激活受到抑制，使肿瘤细胞免受 T 淋巴细胞攻击。因此，阻断 CTLA-4 的免疫效应可刺激免疫细胞大量

增殖，从而诱导或增强抗肿瘤免疫反应。

**Ipilimumab** 是靶向作用于 **CTLA-4** 的全人源化单克隆抗体，通过作用于抗原提呈细胞（**antigen presenting cell, APC**）与 **T** 细胞的活化途径而间接活化抗肿瘤免疫反应，达到清除癌细胞的目的。

一项 **Ipilimumab** 联合化疗用于晚期 **NSCLC** 的随机 II 期临床试验将既往未接受化疗的 III / IV 期 **NSCLC** 患者随机分为 3 个不同的治疗组，所有治疗组均接受 6 个周期的紫杉醇和卡铂化疗。第 1 组（早期应用组），患者在第 1~4 个化疗周期的第 1 天同时接受 **Ipilimumab** 治疗，在最后 2 个化疗周期时则改为联合安慰剂治疗；第 2 组（延迟应用组），患者在第 1~2 个化疗周期中连续用安慰剂治疗，而在第 3~6 个化疗周期的第 1 天采用 **Ipilimumab** 治疗；第 3 组（对照组），患者仅接受联合安慰剂治疗。前 2 组患者完成化疗后，依然每 12 周接受 1 次 **Ipilimumab**



治疗，直到病情出现进展。与对照组相比，该研究的试验组达到了改善免疫相关性无疾病生存期（**immune-relatedPFS, irPFS**）的研究终点，但仅出现在延迟应用组（延迟应用组为 5.7 个月，对照组为 4.6 个月，**HR=0.72, P=0.05**）。鳞癌患者的 **irPFS** 得到更明显的改善，延迟应用组也延长了 **WHO** 标准的 **PFS**（延迟应用组为 5.1 个月，对照组为 4.2 个月，**HR=0.69, P=0.02**）。基于以上数据，**Ipilimumab** 用于肺鳞癌的 III 期试验正在进行中。



## 免疫药物联合应用

免疫药物联合是基于不同免疫药物通过不同而互补的机制提高 T 细胞抗肿瘤的活性。临床前研究显示,与其中一种药物单独使用相比,免疫药物联合应用具有协同作用。

2014 年 ASCO 会议的壁报展示了 Nivolumab 联合 Ipilimumab 一线治疗晚期 NSCLC 的中期研究结果,该研究是剂量联合递增的 I 期临床研究,主要的研究结果显示,总有效率为 22%,疾病控制率为 55%, PD-L1 表达与疗效不相关,低剂量联合已显示出疗效;1~4 级治疗相关性不良反应事件的发生率为 85% (39/46),其中 3/4 级不良反应事件占 48% (22/46),有 3 例患者出现治疗相关性死亡。可见,肺癌治疗领域的免疫联合治疗仍值得尝试。



2015 年 ASCO 会议上，Pantalk 教授口头报告了 I 期研究 (KEYNOTE-021) 队列 D 的结果，该研究设计与上述 2014 年 ASCO 会议壁报展示的联合治疗的设计类似，但目标人群为既往接受过 $\leq 2$  种治疗方案后进展的晚期 NSCLC 患者，且以低剂量联合组患者为主。该研究结果显示，Pembrolizumab 联合 Ipilimumab 作为晚期 NSCLC 的二线治疗安全有效，并且具有可接受的不良反应和强大的抗肿瘤活性，使用较低剂量的 Pembrolizumab 联合 Ipilimumab 不会降低疗效。

2015 年世界肺癌大会发布的初步临床试验结果显示，Nivolumab 联合 Ipilimumab 的无化疗方案在晚期 NSCLC 患者的一线治疗中显示了有效性。该研究中 2 药联合的 4 种不同方案[A 组: Nivolumab (1 mg/kg) 每 3 周 1 次+ Ipilimumab (1 mg/kg) 每 3 周 1 次, (N = 31); B 组: Nivolumab (1 mg/kg) 每 2 周 1 次+ Ipilimumab (1mg/kg) 每 6 周 1 次, (N = 40); C 组: Nivolumab (3mg/kg) 每 2 周 1 次+ Ipilimumab (1 mg/kg) 每 12 周 1 次, (N = 38); D 组: Nivolumab (3 mg/kg) 每 2 周 1 次+ Ipilimumab (1 mg/kg) 每 6 周 1 次, (N = 39)] 给未经系统性治疗的 148 例患者带来了 13%~39% 的缓解率, 导致停药的治疗相关性 3 或 4 度不良反应发生率较低(3%~10%), 并且 PD-L1 阳性表达 $\geq 1\%$  的肿瘤患者疗效更好。



## 小细胞肺癌（NCLC）

### 外科治疗

20 世纪 70 年代以前，手术作为 SCLC 的首选治疗手段，疗效极差，5 年生存率仅 2%，这可能与当时对于 SCLC 患者手术选择存在误区有关，部分患者未能行根治性切除。研究结果显示局限于肺内孤立病灶的 I 期 SCLC，术后辅助化疗 5 年生存率达 70% 以上。Brock 等认为手术联合术后含铂方案辅助化疗治疗 I 期 SCLC，其 5 年生存率长于手术联合非铂方案化疗者，肺叶切除者 5 年生存率长于楔形切除，并强调了手术在综合治疗中的作用。

在 SCLC 的治疗中外科手术的作用仅局限于 T1-2N0M0 期患者。手术虽不是局限期 SCLC 的标准治疗，但在某些临床研究中手术联合放疗可延长生存期。经验已经证明一些 SCLC 患者可从手术获益，因此制定明确的 SCLC 手术指征尤为重要。

对于局限期 SCLC 放疗和化疗后的残余病灶无需再行手术，而常规放化疗后未获完全缓解或复发的局限期 SCLC，解救手术切除可能有益。因为约 20% 的 SCLC 含有非 SCLC 成分如腺癌、鳞癌或大细胞癌，目前认为 SCLC 细胞灭活后残余的 NSCLC 成分为复发的不良根源之一。因此，对于常规放化疗后未获完全缓解或复发的局限期 SCLC，可考虑手术切除。

## 放疗

### 局限期 SCLC 的胸部放射治疗 (TRT)

2012 年美国国家综合癌症网络 (NCCN) SCLC 指南推荐局限期 SCLC 患者采用化疗及胸部同步放疗，EP 方案同步胸部放疗是此类患者的首选治疗方案。化疗同时给予胸部放疗可以明显提高局限期 SCLC 患者的生存率。荟萃分析统计显示，对于局限期患者，同步行胸部放疗使局部复发率减少 25%~30%。并且与单纯化疗比，相应的 2 年生存率提高了 5%~7%。2003 年 Komaki 等研究显示，对局限期 SCLC 患者而言，化疗联合胸部放疗比单纯化疗有更佳的生存获益。化放疗联合也逐渐被确立为局限期 SCLC 标准治疗模式。

加拿大学者在一项随机研究中对同步放疗和序贯放疗的疗效进行了比较。研究结果显示同步放疗组和序贯放疗组的完全缓解率没有明显区别，但同步放疗组的 PFS ( $P=0.036$ ) 和 OS ( $P=0.008$ ) 均优于



序贯放疗组，并且序贯放疗组脑转移率明显增高（ $P=0.006$ ）。结果表明，早期同步放化疗可以提高生存率，原因可能是减少了原发灶中残余的克隆肿瘤细胞。

对于局限期 SCLC 患者应首先考虑同步放化疗的综合治疗，同步放化疗应该安排在第 1 或 2 周期化疗。对于初始治疗肿瘤负荷较大，患者可先行化疗 1~2 周期，待肿瘤缩小后再进行同步放化疗，同步放化疗期间化疗应选用 EP 方案化疗。放疗方式推荐加速超分割治疗或常规分割治疗（治疗剂量达 60~70Gy）。待 6 周期全身化疗结束后重新评估患者，达完全缓解者休息 2 周后应进行预防性全脑放射治疗，推荐剂量是 25Gy/10F 或者 30Gy/15F。预防性全脑放疗期间应避免与化疗同期。

## 预防性脑照射（PCI）

放射治疗和多药联合化疗的应用，长期生存率明显提高，但脑转移的发生率也随之增加。在局限期 SCLC 患者当中，完成初始治疗后 24 个月中，临床诊断的脑转移发生率以每个月 3% 递增，总发生率高达 50%。近 30 余年在 SCLC 临床研究的主要进展之一就是肯定了 SCLC PCI 的临床意义，即在出现影像学和/或临床有症状性脑转移之前，给以脑部一定剂量的放射治疗，来达到减少 SCLC 脑转移发生率，从而达到提高其生存疗效的目的。

脑转移是 SCLC 治疗失败的重要原因，无论局限期还是广泛期患者经过多学科综合治疗有效者，PCI 是必要的。PCI 一般用于首次治疗后

达到完全缓解或肿瘤缩小 90%以上的患者。多项研究均显示采用 PCI 治疗可以减少颅内复发率，并延长生存期。一项基于在局限期 SCLC 中 7 项临床 III 期研究的患者个体数据而进行 METa 分析显示：PCI 可提高 3 年生存率和无病生存率，降低脑转移率，治疗组与对照组的 3 年生存率分别为 20.7% 和 15.3% ( $P=0.01$ )。PCI 对广泛期 SCLC 患者也有作用。EORTC 对 386 例已完成初期化疗的广泛期 SCLC 患者对进行 PCI 和未进行 PCI 对比的随机化分析发现：PCI 可以减少有症状的脑转移发生率 (14.6% 与 40.4%)，并且增加了 1 年生存率 (27.1% 与 13.3%)。

早期 PCI 在一定程度上能减少脑转移的发生，但早期 PCI 会损伤颅骨骨髓的造血功能，增加其血液学毒性。荟萃分析包含了 7 个前瞻性随机对照研究，发现经过 PCI 治疗的患者无病生存率和总生存率优于未经过 PCI 治疗的患者。分层分析指出，常规分割总剂量不低于 36Gy 的患者有减低颅内肿瘤复发的趋势，PCI 没有增加近期的神经毒性。

然而，远期神经毒性常发生于单次剂量  $>3\text{Gy}$  或者预防性脑照射时同步化疗的患者当中。因此，对于肿瘤分期为 III~IV 期且身体情况差或有神经损害的患者不建议使用。但是 PCI 的最佳剂量以及发生的神经心理后遗症的情况尚未完全明确，需要进一步行相关临床试验及积累资料来证实。





## 化疗

小细胞肺癌的肿瘤倍增时间（TD）最短仅 75.9 天，恶性程度高，转移快、生长迅速，预后极差，但对化疗和放疗最敏感，现被公认是一种全身性疾病，治疗以全身治疗（联合化疗）为主。

目前对 SCLC 有效的化疗方案一般有效率在 50%以上，需要根据患者心、肝、骨髓等功能状态选用合适的化疗方案。标准方案包括 PE、CE、CAE、和 CAV 交替，均为 4~6 个周期，含有铂类衍生物的化疗方案似乎优于其他方案。多主张序贯应用互不交叉耐药的 2~3 种方案，以减少耐药的机会，如 CE--CAP 交替方案有效率可达 80%，病人一般耐受性良好。且应注意应用能通过血脑屏障的药物，以减少颅内转移的机会。

近年来由于化疗药物、方案、方法的不断创新，以化疗为主的多学科治疗在 SCLC 中取得了较大的进展，长期生存率较以往有较大的提高，局限期 5 年生存率达 24%~50%，SCLC 已被列为潜在可治愈的



恶性肿瘤。

总结 SCLC 多种治疗方法，其中现有资料患者得以长期生存的因素有以下几方面：

- 1.SCLC 长期生存与放疗开始的选择事件相关，较早开始放疗这生存期长。
- 2.EP 方案，尤其是 DDP 的应用是生存率提高的主要因素。
- 3.以 DDP 为主的联合化疗是提高长期生存率的主要措施。
- 4.化疗新药物：Taxal、Docetaxtel、GEM、CPT-11 等药物将在提高小细胞肺癌长期生存中将占一定地位。

SCLC 虽然对化疗敏感，但由于癌细胞群中异质性存在及肿瘤细胞本身生物学特性，肿瘤内存在一定数量的耐药性细胞株，在化疗过程中也会出现获得性耐药。如果采用多个具有不同作用点的化疗药物治疗耐药细胞株，就有可能预防或减少新耐药细胞株的发生，因而 SCLC 要联合化疗。

SCLC 化疗药物选择的原则：

- 1.单药化疗药物的疗效应达到 30%为宜；
- 2.考虑联合用药的相互协同作用，缓解率高；
- 3.各种药物的主要毒副作用不重叠；
- 4.考虑各种药物的作用机制，符合药代动力学。

在目前化疗药物有效率不断提高的情况下，评价短期，SCLC 的缓解率已非 SCLC 治疗的有效指标，疗效的判断要应着重于长期生存率。

目前研究结果提示：SCLC 的化疗疗程应以 4~6 个疗程为宜。

### SCLC 常用单剂化疗药物的临床应用

药名	缓解率 (%)	剂量和用法	主要不良反应
IFO 异环磷酰胺	50	1.2g/m <sup>2</sup> d1 ~ 5ivgtt Mesna0.4×3/ d iv d1~5	膀胱出血，骨髓抑制
VM-26 威猛	50	1.2 mg/d × 4 ivgtt	骨髓抑制，血小板减少
VP-16 鬼臼乙叉甙	50~60	80mg/d×5 ivgtt po mg/d×14d	脱发，骨髓抑制，血小板减少
ADM 多柔比星	30	50mg/m <sup>2</sup> d1ivgtt	心脏毒性，脱发
EPI 表阿霉素	40~50	80~110mg/m <sup>2</sup> d1ivgtt	心脏毒性
VDS 长春地牵	30	2.5 ~ 3mg/m <sup>2</sup> d1、8、15ivgtt	骨髓抑制，神经毒性
VCR 长春新碱 30		1mg/m <sup>2</sup> d1 、 8ivgtt	神经毒性
VBL 长春花碱	30	25 ~ 30mg/m <sup>2</sup> d1、8、15ivgtt	神经毒性，骨髓抑制
NVB 异长春花碱	30~45	25 ~ 30mg/m <sup>2</sup> d1-2ivgtt	神经毒性，骨髓抑制

DDP 顺铂	15	90 ~ 100mg/m <sup>2</sup> d1/ d1-3	胃肠、肾毒性
CBP 卡铂	40~50	300 ~ 400mg/d ×1	骨髓抑制，血小板减少

### SCLC 化疗新药单药疗效介绍

药名	疗效 (%)	剂量	毒副反应
Taxol t 泰素	21~38	135 ~ 250mg/m <sup>2</sup>	过敏，骨髓，神经
Taxotere 泰素帝	28	100 mg/m <sup>2</sup> d1、8、14	过敏，骨髓，神经
Gemcitabine 健择（吉西他滨）	30	1~1.2mg/m <sup>2</sup>	骨髓
CPT-11	15~30	100~125 mg/m <sup>2</sup> d1、8、15	骨髓，胃肠
Topotecan	10~47	1.5 ~ 2mg/m <sup>2</sup> d1~5	胃肠

### 对 SCLC 有效的常用化疗方案（一线方案）

方案	药物	用法
	CE（卡铂+依托泊苷）	

CBP	500mg	静脉注射 D1
VP-16	100mg 每 3 周重复一次，共 2~3 个周期	静脉注射 D1-5
PE (顺铂+依托泊苷)		
PDD	25 mg/m <sup>2</sup>	静脉注射 D1-3
VP-16	100 mg/m <sup>2</sup> 每 3 周重复一次，共 2~3 个周期	静脉注射 D1-3
CAE (环磷酰胺+多柔比星+依托泊苷)		
CTX	1000mg	静脉注射 D1
DM	45mg	静脉注射 D1
VP-16	50mg 每 3 周重复一次，共 2~3 个周期	静脉注射 D1-5
CAV (环磷酰胺+多柔比星+长春新碱)		
CTX	750~1500mg	静脉注射 D1
ADM	45~50mg	静脉注射 D1
VCR	2mg 每 3 周重复一次，共 2~3 个周期	静脉注射 D1
CAP (环磷酰胺+多柔比星+顺铂)		
CTX	500mg	静脉注射 D1、D8
ADM	40mg	静脉注射 D1
PDD	80mg	静脉注射 D1-3

	每 3~4 周重复一次，共 2~3 个周期	(配合止吐药和水化)
<b>COME (环磷酰胺+长春新碱+甲氨蝶呤+依托泊苷)</b>		
CTX	500mg	静脉注射 D1、D8
VCR	1mg	静脉注射 D1、D8
MTX	10~20mg	静脉注射 D2、D5、D9、D12
VP-16	100mg 每 3 周重复一次，共 2~3 个周期	静脉注射 D1-5
<b>CAO (环磷酰胺+多柔比星+长春新碱)</b>		
CTX	500mg	静脉注射 D1、D8
ADM	40mg	静脉注射 D1
VCR	1~2mg 每 3 周重复一次，共 2~3 个周期	静脉注射 D1、D8

### SCLC 有效的常用化疗方案 (二线方案)

方案	药物	用法
<b>VIP (依托泊苷+异环磷酰胺+顺铂)</b>		
VP-16	75 mg/m <sup>2</sup>	静脉注射 D1-4
IFO	1.2 g/m <sup>2</sup> 配合 Mesna 和水化	静脉注射 D1-4

<b>DDP</b>	<b>20 mg/m<sup>2</sup></b> 每 3 周重复一次，共 2~3 个周期	静脉注射 D1-4
<b>IME（异环磷酰胺+甲氨蝶呤+依托泊苷）</b>		
<b>IFO</b>	<b>1.2 g/m<sup>2</sup></b> 配合 Mesna 和水化	静脉注射 D1-4
<b>MTX</b>	<b>10 mg</b>	静脉注射 D1-4
<b>VP-16</b>	<b>75 mg</b> 每 3 周重复一次，共 2~3 个周期	静脉注射 D1-4

SCLC 对化疗疗效好，但化疗缓解时间短，约半数以上患者经过多次治疗后病灶复发，或出现新的病灶，成为“复治”患者，对这部分病人目前仍无很好的治疗方法，治疗的再缓解率低，治疗应既往寄望化疗药物的使用情况。

美国 NCCN 指南：如肿瘤在 3 个月内复发且体质较好者，可考虑应用紫杉醇、多西紫杉醇、健择（吉西他滨）及异环磷酰胺等；如肿瘤复发超过 3 个月以上，则可考虑应用拓扑替康，依立替康、CAV 方案（CTX/ADM/VCR）、健择、紫杉醇、口服 VP-16 或诺维本等；肿瘤复发超过 6 个月以上者，仍可维持一线治疗方案，如 EP 方案（DDP/VP-16）、CE 方案（CBP/VP-16）等。据一项最近的研究：TAX+CBP 对复治的 SCLC 的化疗缓解率为 74%，中位生存期为 31 周，一年生存率为 9%。



## 分子靶向治疗

和非小细胞肺癌（NSCLC）相比，近年 SCLC 在肿瘤基因组学、化疗、靶向治疗等方面进展小很多。通过基因组学（GENOMIC）研究发现了 NSCLC 治疗靶点 EGFR、ALK 等，而 SCLC 治疗特点限制了基因组学研究所需的肿瘤标本来源（仅很少部分 SCLC 患者推荐手术治疗），牵制了 SCLC 新的分子靶点的发现。

到目前为止尚未有任何分子靶向药物应用于 SCLC 治疗中，SCLC 靶向治疗研究主要集中在抗血管生成药物方面。

2006 年，PaTTON 等进行的一项局限期 SCLC 经前期伊立替康联合卡铂诱导化疗后接受贝伐珠单抗维持治疗的 II 期临床研究，早期分析显示与标准治疗比较贝伐珠单抗可提高 PFS。JaLaL 等报道一项二期临床试验中将贝伐珠单抗与紫杉醇联合使用于 34 例化疗敏感复发的 SCLC 患者，该研究终点为 PFS，初步结果显示 PFS 为 13 周，MST 为 21 周。

贝伐珠单抗联合化疗治疗初治的广泛期 SCLC 的随机 II 期临床试验（SALUTE 研究）的结果显示，在标准的顺铂或卡铂联合依托泊苷方案中加入贝伐珠单抗治疗 SCLC，可以提高 PFS，毒性反应可以耐受，但不能提高患者的 OS。上述研究以 PFS 为主要终点指标引起了广泛争议，因此贝伐珠单抗应用于 SCLC 治疗还需进一步探索。

国内学者在这方面也有一定的探索，2012 年 ASCO 会议上我国学者报道了一项重组人血管内皮抑素注射液（恩度）联合化疗治疗初治



的广泛期 SCLC 的随机 II 期临床研究同样没有得到阳性的结果，结论认为应用恩度联合 EP 方案治疗广泛期 SCLC 毒性可耐受，但并没有提高患者的 PFS，总生存期也没有改善。

### 免疫治疗

目前开展的 SCLC 免疫治疗方法主要包括肿瘤疫苗、过继细胞免疫治疗、细胞因子和 checkpoint 抑制剂等。细胞免疫治疗与传统治疗联用可使疗效提高 20%~30%。目前 p53 瘤苗已被用于一线治疗，但 PFS 及 OS 并无提高，目前尚缺乏试验明确证实关于 SCLC 的免疫治疗有效。靶向治疗与免疫治疗方面开展研究较多，但均尚无明确进展。



## 肺 癌 治 疗 最 新 进 展



## Atezolizumab相比肺癌化疗药多西他赛，中位生存期更长

Tecentriq 是罗氏的 PD-L1 抗体，就是大家以前说的 MPDL3280A，也叫 Atezolizumab，已经被 FDA 批准用于治疗晚期的膀胱癌。

罗氏制药 9 月 1 号宣布：在一个 1225 名肺癌患者参与的三期临床试验 OAK 中，接受 PD-L1 抗体 Tecentriq 治疗的患者比接受多西他赛组的患者生存的时间更长，临床数据具有统计学意义，具体数据还未公布。副作用跟之前报道的差不多，并不大。1225 名患者按照 1:1 的比例随机接受 Tecentriq 或多西他赛治疗，Tecentriq 的剂量是每人 1200mg，三周一次。

OAK 是一个大型的全球多中心三期临床试验，主要评估使用 PD-L1 抗体 Tecentriq 的患者是不是比使用多西他赛活的更长（OS），同时还会评估 PD-L1 的表达情况对 Tecentriq 效果的影响。PD-L1 检测所使用的抗体是 SP142，同时检测肿瘤细胞和肿瘤组织中的免疫细胞的 PD-L1 表达。看来，Tecentriq 成功了，多西他赛又被甩在了后面，之前 BMS 的 PD-1 抗体 Opdivo 和默沙东的 PD-1 抗体 Keytruda 就在肺癌中战胜了多西他赛。

值得注意的是：这个临床结果发现无论 PD-L1 表达状态如何，使用 Tecentriq 都会比使用多西他赛的患者 OS 更长。之前就有 Tecentriq 针对非小肺癌的二期临床 POPLAR 研究，发现 PD-L1 表达量越高，Tecentriq 的效果越好。IC0 代表 PD-L1 阴性，IC1/2/3 代表 PD-L1 阳性，

IC3 是强阳性。具体的临床数据如下：

### PD-L1 抗体 Tecentriq 针对非小细胞肺癌的二期临床试验—POPLAR

PD-L1 表达水平	IC0	IC1/2/3	IC2/3	IC3
客观缓解率（ORR）	8%	18%	22%	38%
无进展生存期（PFS/月）	1.7	2.8	3.4	7.8
中位生存期（OS/月）	9.7	15.5	15.1	15.5

在已经批准的膀胱癌中，也显示出来 PD-L1 表达量越高，有效率越高的趋势：

### PD-L1 抗体 Tecentriq 针对膀胱癌的二期临床试验

PD-L1 表达水平	IC0	IC1	IC2/3
客观缓解率（ORR）	8%	10%	26%
中位生存期（OS/月）	6.5	6.7	11.4

所以，估计具体数据公布之后，PD-L1 阳性的非小肺癌患者的有效率会更高，生存时间也可能会更长。

另外，罗氏的 PD-L1 抗体 Tecentriq 已经获得了 FDA 的突破性药物地位，针对的是铂类化疗失败或者进展的 PD-L1 阳性的患者，还包括 EGFR 和 ALK 抑制剂耐药的患者。

之前，一些三期临床试验发现 PD-1 抗体针对 EGFR 突变之后靶向耐药的肺癌患者的有效率并不高，也许 PD-L1 抗体可以给 EGFR 和 ALK 抑制剂耐药的患者带来福音。



## 新型抗体偶联药物 Rova-T 治疗 DLL3 阳性小细胞肺癌初步显示出疗效

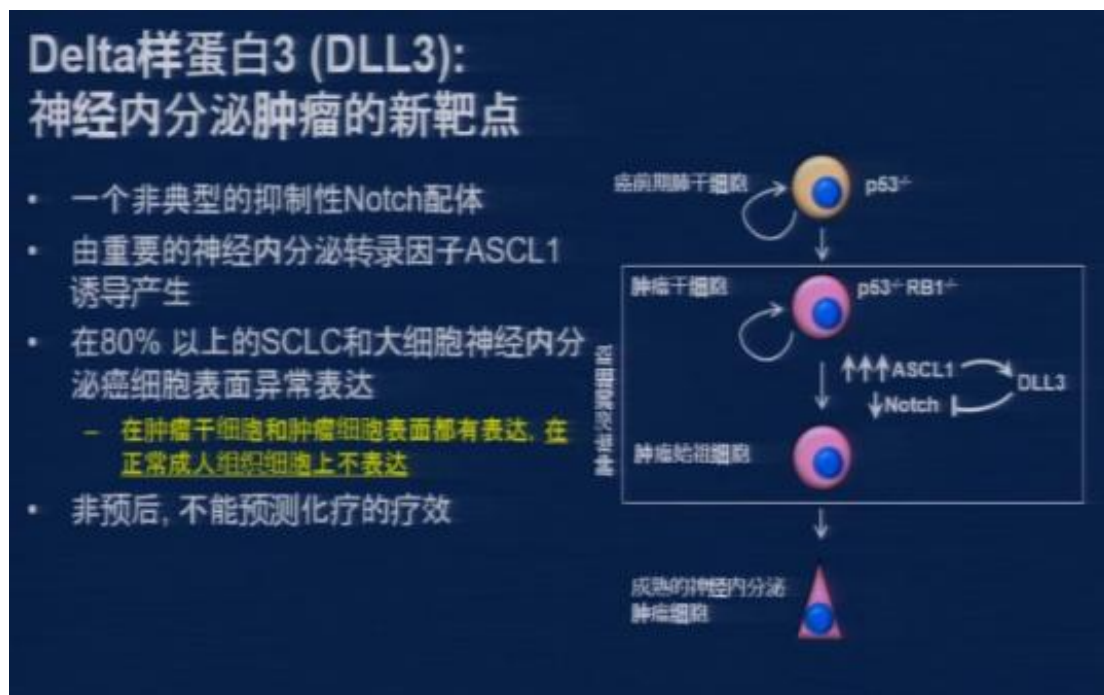
新型抗体偶联药物（ADC）Rovalpituzumab tesirine（Rova-T）在第一个人体临床试验中显示出了有希望的早期结果。该药将一种新型的 DLL3 抗体与一种有效的抗癌药物结合，用于治疗复发的小细胞肺癌（SCLC）。结果显示 89% 的 DLL3 高水平肿瘤停止了生长，39% 的患者肿瘤体积退缩。

“近几年来，在 SCLC 治疗领域，我们见到的成果太少了，这使所有可能有效的早期迹象都令人倍受鼓舞”，研究的第一作者，纪念 Sloan Kettering 癌症中心胸部肿瘤科的肿瘤内科医生 Charles M. Rudin 博士表示，“尽管这些结果还处于初期结果，但是 Rova-T 似乎能够成为第一个小细胞肺癌领域的靶向药物，我们可能已经可以确定 DLL3 是小细胞肺癌的第一个预测性生物标志物。”

作为一种 ADC，Rova-T 是将 DLL3 抗体和具有损伤 DNA 作用的癌细胞杀伤药物 pyrrolobenzodiazepine dimer 进行共价结合获得的。复合物中的抗体部分用于携带抗癌药物与靶细胞结合。

将近 2/3 的 SCLC 患者的癌细胞表面有高水平的 DLL3，而该蛋白并不会出现在正常成年人组织的细胞表面。目前已经明确 DLL3 调控 SCLC 的癌症干细胞生物学行为。而 Rova-T 是 DLL3 的第一个靶向药物。



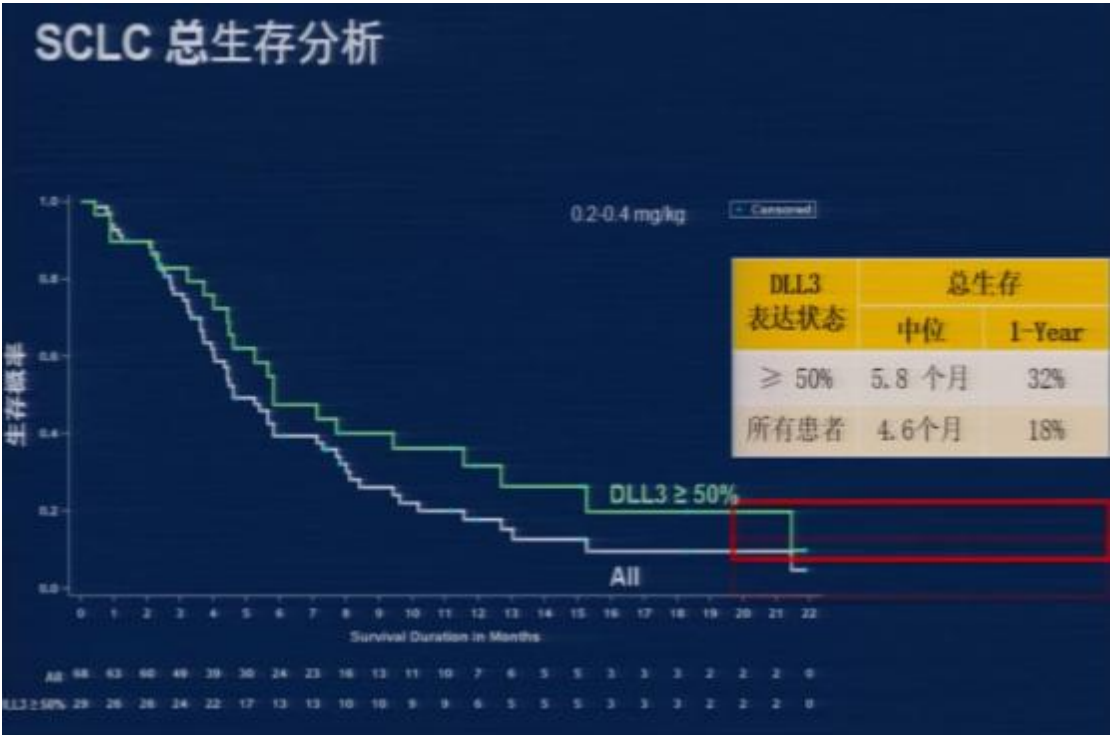


这项 I 期研究入组了 74 位 SCLC 患者，均为接受过至少 1 种全身治疗并发生进展的患者。大约 2/3 的患者确诊时为广泛期 SCLC，另外 1/3 患者为局限期 SCLC。研究人员评估了可获得组织标本的肿瘤组织的 DLL3 水平。

### 【研究结果】

可评估患者中，11/60（18%）患者出现肿瘤退缩，41/60（68%）患者达到临床获益（至少疾病稳定）。几乎所有出现缓解的患者评估了 DLL3 水平。

在 26 位 DLL3 最高水平的患者中，10 位（39%）获得缓解，该组中位总生存为 5.8 个月，1 年生存率为 32%。在该组中，Rova-T 作为 3 线治疗的 12 位患者缓解情况更好，50% 患者肿瘤退缩（已确定为客观缓解）。



最常见的治疗相关严重毒性事件为浆膜腔积液、低血小板计数、皮肤反应。这些不良事件可通过药物进行常规管理，不需要特殊干预就可解决。



该早期试验的结果需要经过大型临床试验的确认。一项单臂 II 期

关键性试验已于今年早些时候开始了，该研究考察了该药治疗接受过至少二线治疗并进展的 DLL-3 阳性 SCLC 患者的疗效。其它即将开始的研究将会评估该药一线治疗 SCLC 的疗效以及治疗其它 DLL3 表达的神经内分泌肿瘤的疗效。

### 【总结】

“这项研究是高特异性靶向治疗新浪潮的又一个例证，即将抗癌药物更精准的运输至需要它们的细胞”，ASCO 的肺癌专家 Gregory Masters 博士表示，“该研究的结果标志着在我们亟需更好的治疗方案的领域，出现了一种优秀的，具有成功可能的抗癌治疗方案。”

### 结论: Rova T用于SCLC

- 在复发 / 难治性SCLC，单药显示出很好的疗效
  - 在SCLC二线和三线治疗上取得了较好的疗效
  - 与传统标准方案相比，可以提高疗效，延长患者总生存
- SCLC第一个靶向治疗 药物 (67% 的SCLC患者DLL3高表达)
- 毒副作用可管理
- 结果支持后续的临床研究
  - 入组：用于SCLC 3<sup>rd</sup> 线(单药) 治疗的II期研究，“TRINITY” (NCT02674568)
  - 启动：用于SCLC 1<sup>st</sup> 线治疗，“篮子试验” (NCT02709889)



## Alectinib对比克唑替尼治疗未经ALK抑制剂治疗的ALK阳性非小细胞肺癌效果更好

这是首个将 Alectinib 与克唑替尼进行直接对比的 ALK 肺癌临床研究。

ALK 抑制剂克唑替尼是目前 ALK 阳性 NSCLC 的一线标准治疗。在未接受过 ALK 抑制剂治疗的患者中，克唑替尼治疗 PFS 为 10.9 月

克唑替尼作为首先被批准的 ALK 抑制剂，患者接受治疗后均出现耐药，耐药的原因主要为继发性的 ALK 突变/扩增后者中枢神经系统转移。

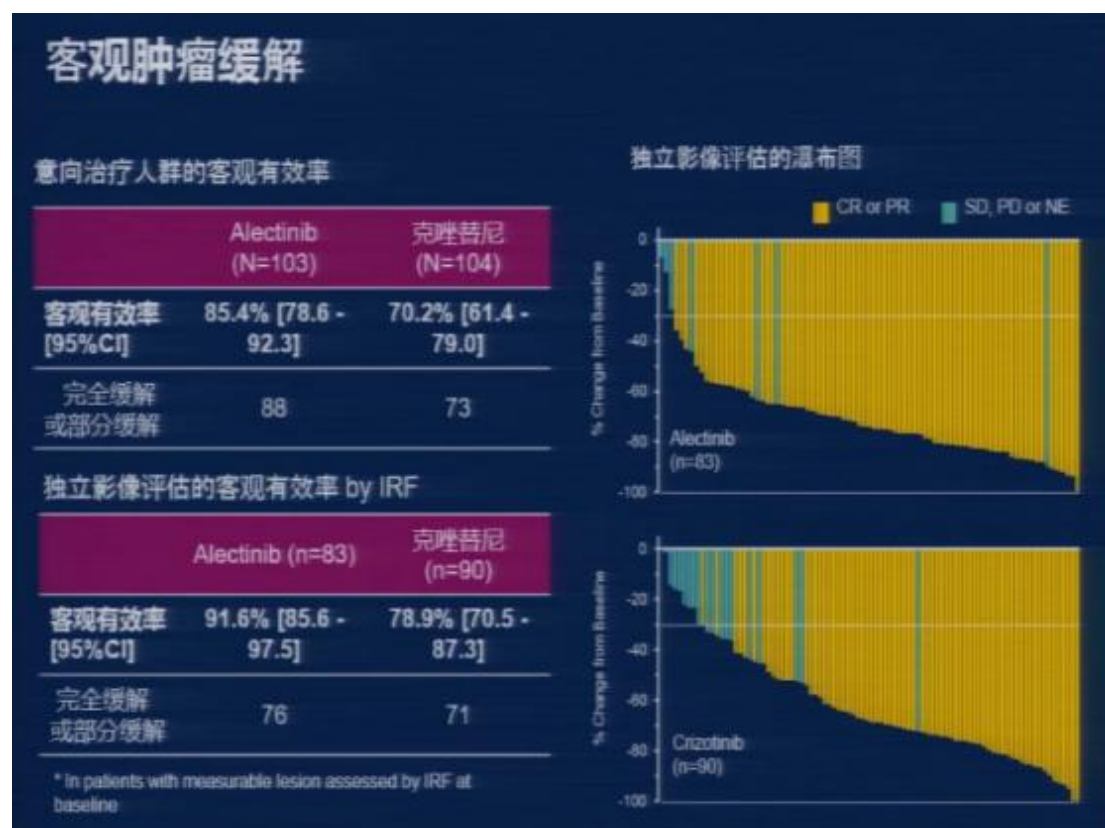
Alectinib 是一种靶向 ALK 的新型小分子酪氨酸激酶抑制剂（TKI），于 2015 年 12 月底获 FDA 加速批准用于既往接受克唑替尼治疗后病情进展或对克唑替尼不耐受的间变性淋巴瘤激酶（ALK）阳性、转移性非小细胞肺癌（NSCLC）患者的治疗。

### 【研究结果】

该项头对头 III 期 J-ALEX 研究在日本的晚期或复发性间变性淋巴瘤激酶（ALK）阳性非小细胞肺癌（NSCLC）患者中开展。

根据公布的数据显示，与克唑替尼相比，Alectinib 使疾病恶化或死亡风险显著降低 66%。无进展生存期方面实现统计学意义的显著延长（中位 PFS: 20.3 个月 vs 10.2 个月， $p < 0.0001$ ）。





安全性方面，Alectinib 治疗组不良事件（AE）较克唑替尼治疗组少，并且与以往的研究一致。

### 安全性数据概况

	Alectinib (N=103)	克唑替尼 (N=104)
任何程度的严重不良事件	100 (97.1%)	104 (100.0%)
3/4度不良事件	27 (26.2%)	54 (51.9%)
治疗相关死亡	0	0
严重不良事件	15 (14.6%)	27 (26.0%)
由于不良事件导致的研究药物中止给药	9 (8.7%)	21 (20.2%)
由于不良事件导致的研究药物剂量调整	30 (29.1%)	77 (74.0%)

## 常见的不良事件, 每组发生率≥20%

	All Grade		Grade 3/4	
	Alectinib (N=103)	克唑替尼 (N=104)	Alectinib (N=103)	克唑替尼 (N=104)
便秘	36 (35.0%)	46 (44.2%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)
恶心	11 (10.7%)	77 (74.0%)	0	2 (1.9%)
腹泻	9 (8.7%)	76 (73.1%)	0	2 (1.9%)
Vomiting	6 (5.8%)	60 (57.7%)	0	2 (1.9%)
AST升高	11 (10.7%)	32 (30.8%)	1 (1.0%)	5 (4.8%)
ALT升高	9 (8.7%)	33 (31.7%)	1 (1.0%)	13 (12.5%)
视觉异常	1 (1.0%)	57 (54.8%)	0	0
鼻咽炎症	21 (20.4%)	24 (23.1%)	0	0
味觉异常	19 (18.4%)	54 (51.9%)	0	0
发热	10 (9.7%)	21 (20.2%)	1 (1.0%)	0

## 【总结】

克唑替尼极大地改变了 ALK 阳性晚期 NSCLC 的临床治疗。然而，一旦患者对克唑替尼不再响应，则鲜有治疗方案。Alectinib 将为这类患者提供一种重要的新治疗选择。

## 结论

- 在预设的中期分析中, J-ALEX研究达到了主要研究终点, 结果显示在未见ALK抑制剂治疗的患者中Alectinib优于克唑替尼
  - PFS HR Alectinib vs. 克唑替尼: 0.34
  - 中位PFS alectinib组尚未达到 [95% CI:20.3 - NR]
  - 克唑替尼组的PFS和客观有效率与既往研究相近
- Alectinib耐受性良好, 不良反应更少
  - 由于不良反应导致的停药或中断治疗比克唑替尼组少
  - 两组均没有治疗相关死亡
- Alectinib有望成为ALK阳性NSCLC新的一线治疗方案





## 调强放疗与3D质子放疗在治疗失败的对比上没有差异

调强放疗与 3D 质子放疗都是与化疗同期用于局部晚期非小细胞肺癌的方法。在一项调强放疗 VS 3D 质子治疗的贝叶斯随机试验中评估了治疗失败（出现 3 度放射性肺炎或 12 个月内的局部复发）的几率与时机。

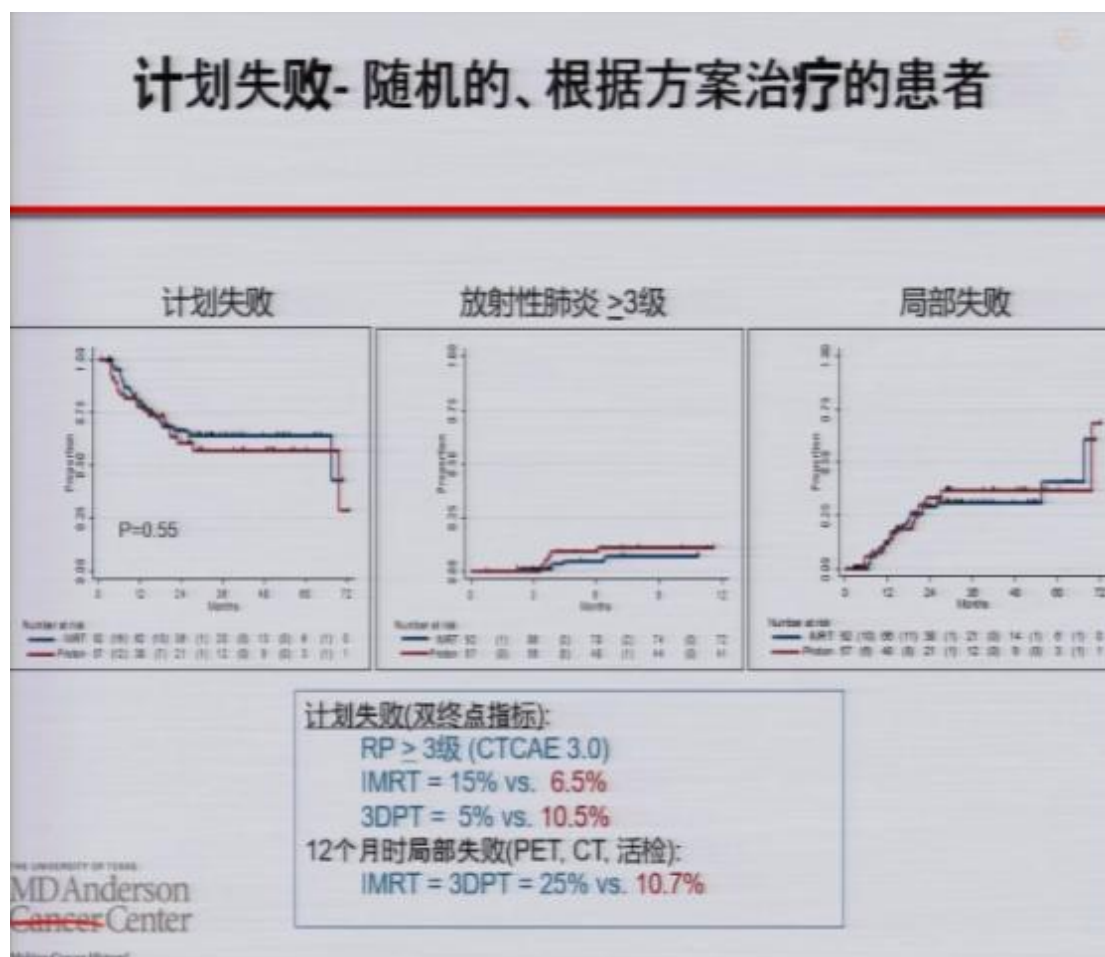
样本量的选取（ $n=150$ ）是根据治疗失败时间按照正态分布来推定的。调强放疗约 30% 患者会出现治疗失败，其中 30% 出现于 6 个月后，而 40% 出现于 12 个月后；3D 质子治疗约 10% 患者出现治疗失败。每位患者都有对应的调强放疗以及 3D 质子治疗的方案。仅当两种方案的同等剂量下都能满足正常组织参数时，患者方可随机入组。不适合随机入组的患者，仅接受最佳治疗方案。不同意接受规范治疗照射范围的患者，接受修正后范围照射。

### 研究结果

255 名入组患者中，149 名随机分组至调强放疗组（ $n=92$ ）与 3D 质子治疗组（ $n=57$ ），106 名非随机分组患者接受了调强放疗（70）或 3D 质子治疗（36）。随机入组患者中，患者临床特征分布均匀，但在 3D 质子组中，目标区域剂量稍大（ $P=0.071$ ），更多的患者病灶处接受更高剂量，同时受到 30-80Gy 剂量照射的正常肺组织也比调强放疗组多。

## 【研究结果】

全部患者中 20.7%的患者在 12 个月时治疗失败，调强放疗组中 15.6%，3D 质子中 24.6%；总体人群中的中位治疗失败时间为 10.5 个月。总体放射性肺炎发病率为 8.7%，其中 7.2%发生于调强放疗，11.0%发生于 3D 质子治疗。总体局部复发率为 23.5%，其中 22.8 发生于调强放疗，24.6 发生于 3D 质子治疗。全部人群中，出现局部复发的中位时间为 13.0 个月，调强放疗为 12.7 个月，3D 质子治疗为 13.4 个月。



在非随机的患者中，接受调强放疗的患者较为年轻 ( $P=0.013$ )，相对分期也较晚 ( $P=0.071$ )；接受 20-40Gy 的肺组织要比非随机的

3D 质子治疗患者要明显减少，在其他剂量区间并无差异。在治疗的失败时间与失败几率上，调强放疗与 3D 质子治疗并无差异。

### 【总结】

## 总结

- 事件发生大量减少
- 3DPT
  - 显著心脏剂量减少– 对总生存影响有待研究(RTOG 1308)
  - 在DVH的高剂量端照射了更多的肺体积 – 对RP的影响有待研究
  - 保险拒付影响患者分配 (n=26)
- 同等处方剂量下，若治疗前标准剂量限制均可满足，IMRT 和 3DPT 的 RP或局部失败没有差别
  - 未来的研究应该允许使用两种方法在处方剂量和/或正常组织保护上最佳可达到的计划
- 若可比较的计划不能随机，按更好的计划治疗RP或局部失败无差异
  - Plan evaluation is a reasonable way to select patients for protons or IMRT
  - 计划评估是选择质子或IMRT的一种合理方法
- 2011年9月2日以后招募的患者获益更高 – 在两种放疗方式学习和有所提高



## 克唑替尼能使88%晚期肺癌伴MET14外显子突变者的肿瘤退缩

MET 基因 14 外显子跳跃突变 (MET exon14-skipping) 多发生于非小细胞肺癌，并以其中的肺肉瘤样癌和腺癌更多见，在肺腺癌中的发生率约 3~4%，在肺肉瘤样癌中的发生率可高达 22%。

克唑替尼是 ALK/ROS1/MET 三个靶点的抑制剂。该研究是 PROFILE 1001 研究中的一个队列，主要研究目标在于评价克唑替尼用于 MET

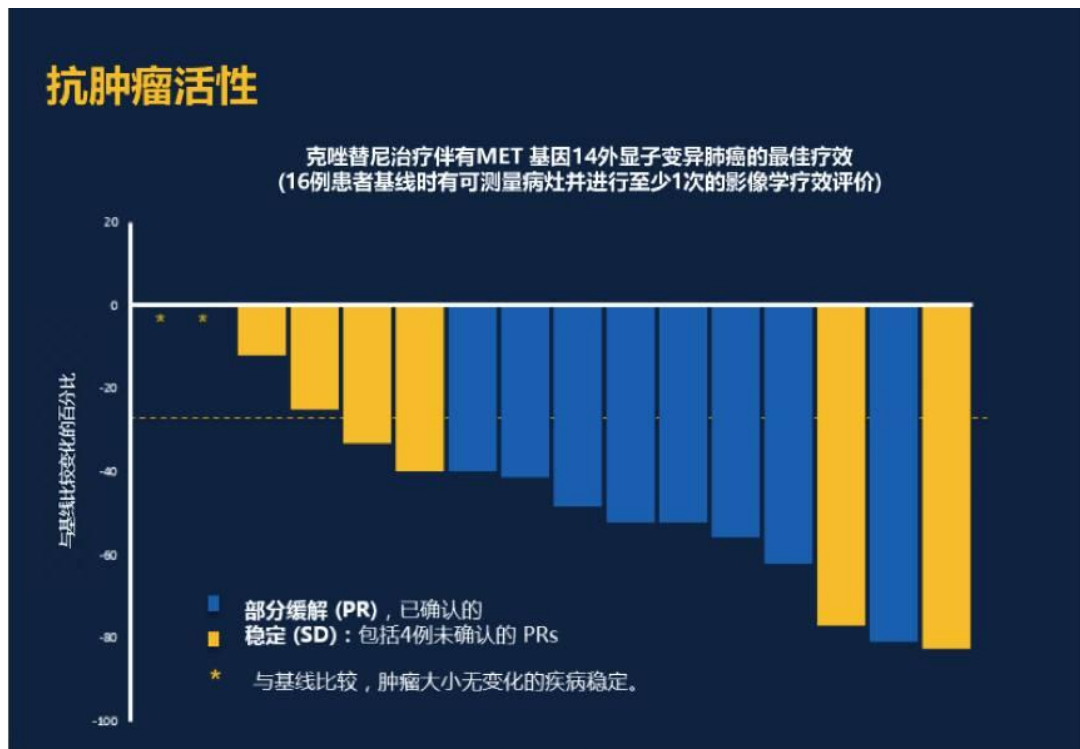
#### 14 外显子变异 NSCLC 的安全性和抗肿瘤活性。

研究纳入 21 例患者，16 例为腺癌，3 例为肉瘤样癌，1 例腺鳞癌，1 例鳞癌。这是目前这类患者最大的队列研究。

#### 【研究结果】

21 例患者接受克唑替尼治疗，20 例有可测量病灶，18 例患者可以进行疗效评价。无 CR 患者，PR 8 例（44%），SD 9 例（50%）。

疗效瀑布图：



## 疗效持续时间:



## 【总结】

研究显示, 克唑替尼的治疗应答率 (Response Rate) 约为 44%, 而且治疗应答持久, 目前还没有 PFS 数据。该研究有助于确认 MET 基因 14 号外显子突变是一种致瘤驱动因子, 克唑替尼对 MET 14 外显子突变患者有很好的治疗活性

## 总结和结论

- *MET* 基因14外显子变异是可供靶向的肺癌**驱动变异**，临床中可以检测并应该筛查
  - 发生率是和ALK重排的肺癌相当
- 在伴有*MET* 基因14外显子变异的肺癌中，克唑替尼具有临床意义的抗肿瘤活性
  - 总体有效率为**44%**；大部分的患者能够观察到肿瘤缩小。
- 不良反应事件和已知的克唑替尼安全资料是一致的
- 克唑替尼在此类患者人群中的进一步研究值得关注
  - PROFILE 1001 研究继续积累这一队列的病例
  - 目标为纳入总计50例伴有*MET* 基因14外显子变异的肺癌病例

Alexander Drilon et al. 2016 ASCO Abstract 108.



## Nivolumab+Ipilimumab或将改变复发性SCLC 二线仅有拓扑替康可用的窘境

小细胞肺癌在肺癌整体中占比较低，虽基因突变频率高但无明确的肿瘤驱动基因。大多数 **SCLC** 患者诊断时已处于广泛期，一线治疗后复发率高，预后差。目前无标准的二线治疗方案，仅有拓扑替康被批准用于复发性 **SCLC**。但是拓扑替康有效率偏低，治疗效果不尽人意。

免疫检查点阻断剂在其他恶性肿瘤，尤其是非小细胞肺癌和黑色素瘤的治疗中热火朝天，临床前研究发现 **PD-1** 抑制剂 Nivolumab(暂



译为纳武单抗)和 CTLA-4 抑制剂 Ipilimumab (暂译为伊匹单抗)通过两种作用机制增加机体免疫抗肿瘤活性,在不同肿瘤类型中表现出良好且持续的缓解。纳武单抗联合伊匹单抗已经被美国和欧洲的监管单位批准用于晚期黑色素瘤的治疗。然而,不同机制的免疫治疗药物能改变 SCLC 治疗的困境吗?

来自芬兰、德国、意大利、西班牙、英国以及美国的研究者们联合开展了一项多臂、多中心、开放标签的 I / II 期临床试验 CheckMate 032, 评估纳武单抗联合伊匹单抗在经过一线或多线治疗后进展的 SCLC 中的疗效。

自 2013 年 11 月 18 日至 2015 年 7 月 28 日,研究共纳入 216 名 SCLC 患者。入组患者随机进入「纳武单抗单药」组或「纳武单抗联合伊匹单抗」组。

### 尼莫单抗 +/- 伊匹单抗治疗复发性SCLC: CheckMate 032 研究设计



## 【研究结果】

数据锁定于 2015 年 11 月 6 月。

1. 客观缓解率（ORR）在纳武单抗组为 10%（10/98）。
2. ORR 在纳武+伊匹剂量爬坡组中：1+1 亚组为 33%（1/3）；1+3 亚组为 23%（14/61）；3+1 亚组为 19%（10/54）。

三种方案治疗反应总结			
	Nivolumab -3 (n=98)	Nivolumab -1 +伊匹单 抗-3 (n=61)	Nivolumab -3 + 伊匹单抗 -1 (n=54)
客观反应率, % (n/N)			
总体	10(10/98)	23(14/61)	19(10/54)
铂类敏感的 <sup>a</sup>	11(6/55)	28(7/25)	19(4/21)
铂类耐药的 <sup>a</sup>	10(3/30)	17(4/23)	10(2/21)
最佳总体反应率, %			
完全缓解	0	2	0
部分缓解	10	21	19
稳定疾病	22	21	17
进展疾病	53	38	54
无法确定	12	13	11
无法评估 (无肿瘤评估随访)	2	5	0

<sup>a</sup> 29例患者未知是否对铂类敏感：nivo-3组，n=10；nivo-1/伊匹单抗-3组，n=11；nivo-3/伊匹单抗-1组，n=8；nivo-3组中3例患者，nivo-1/伊匹单抗-3组中2例患者以及nivo-3/伊匹单抗-1组中4例患者未接受一线铂类治疗且未达到合格标准，但是也接受了研究治疗并被纳入分析。

Matthew T, et al. ASCO 2016: Presentation 100.

3-4 级治疗相关不良事件方面，纳武单抗组发生率为 13%（13/98）；纳武+伊匹—1+3 亚组为 30%（18/61）；纳武+伊匹—3+1 亚组为 19%（10/54）。

上述三组最常见的 3-4 级治疗相关不良事件分别为脂肪酶升高（0 vs 5 vs 0）、腹泻（0 vs 3 vs 1）。纳武+伊匹—1+1 组仅有 3 例，并未出现 3-4 级不良事件。

因治疗相关不良事件停药方面，纳武单抗组发生率为 6%(6/98)；  
纳武+伊匹—1+3 亚组为 11%(7/61)；纳武+伊匹—3+1 亚组为 7%  
(4/54)。

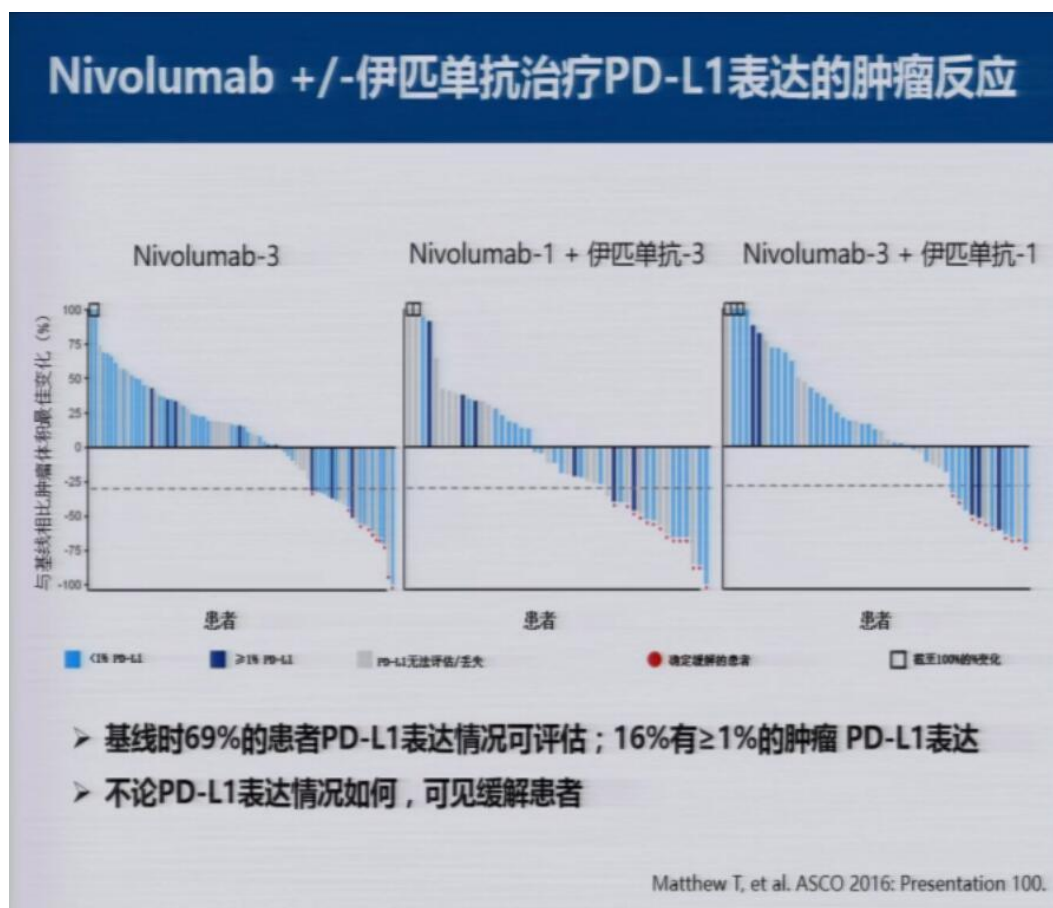
治疗中发生率≥10%的不良事件						
	Nivolumab -3 (n=98)		Nivolumab -1 +伊匹单抗-3 (n=61)		Nivolumab -3 + 伊匹单抗-1 (n=54)	
	任何分级, %	3-4级, %	任何分级, %	3-4级, %	任何分级, %	3-4级, %
治疗相关不良事件总数	53	13	79	30	74	19
疲劳	11	1	26	0	22	0
瘙痒	11	0	20	2	9	0
腹泻	7	0	21	5	17	2
恶心	7	0	11	2	7	0
食欲下降	6	0	7	2	11	0
甲减	3	0	16	2	7	0
甲亢	2	0	11	0	6	0
红疹	2	0	20	3	7	0
红疹, 斑丘疹	1	0	13	3	4	0
脂肪酶升高	0	0	11	8	0	0
治疗相关不良事件导致停药	6		11		7	

• Nivolumab-1 + 伊匹单抗-3组出现了2例治疗相关性死亡：1例因为重症肌无力，1例肾衰竭加重；Nivolumab-3 + 伊匹单抗-1组出现了1例治疗相关性死亡，原因是肺炎。  
 • 2例患者（1%）报告了治疗相关的边缘叶肺炎，1例得到解决，另1例的结果无报导。  
 • 8例患者（4%）出现了治疗相关的肺炎，其中6例得到解决，1例结果无报导，1例死亡。

Matthew T, et al. ASCO 2016: Presentation 100.

因治疗相关不良事件死亡方面，纳武+伊匹—1+3 亚组出现 2 例（重症肌无力和肾衰）；纳武+伊匹—3+1 亚组出现 1 例（肺炎）。

患者的疗效与 PD-L1 表达水平的关系：69%的患者检测了基线状态的 PD-L1 表达水平，患者的疗效与 PD-L1 表达水平无相关性。



## 【总结】

在 CheckMate 032 研究的 SCLC 队列中，纳武单抗与纳武+伊匹均表现出一定的抗肿瘤活性，且肿瘤缓解持续。对于经治的 SCLC 患者，免疫检查点抑制剂安全性基本可控。结合潜在的疗效和安全性，纳武或纳武+伊匹有望成为 SCLC 患者的一种新选择，该研究数据同时也有力地支持了III期临床试验的开展。如果这种 PD-1 抑制剂+CTLA-4 抑制剂的组合疗效在未来得到进一步确认，或许可以改变复发性 SCLC 二线仅有拓扑替康可用的窘境。

## 研究结论

### ➤ Nivolumab 或Nivolumab 加伊匹单抗治疗的安全性

1. 安全性与在其他研究结果相似
2. 联合治疗时不良事件率更高 ( 7 %-11%的联合治疗组患者因治疗毒性而中断)
3. 2例患者出现与治疗相关的边缘性脑炎 ( 其中1例被治愈)
4. 3例患者出现治疗相关性死亡 ( 重症肌无力、肾衰竭加重和肺炎)
5. 免疫相关性不良事件通过确切的安全性指南进行了处理

### ➤ 复发性SCLC患者获得持续性缓解

### ➤ 不论铂类敏感性或肿瘤PD-L1表达情况如何，都有肿瘤缓解

### ➤ 生存结果令人鼓舞

### ➤ 选择Nivolumab 1 mg/kg 加伊匹单抗3 mg/kg Q3W 作为III期研究的治疗方案

Matthew T, et al. ASCO 2016: Presentation 100.



## PS评分好的局限期SCLC患者可接受BD或OD放疗方案

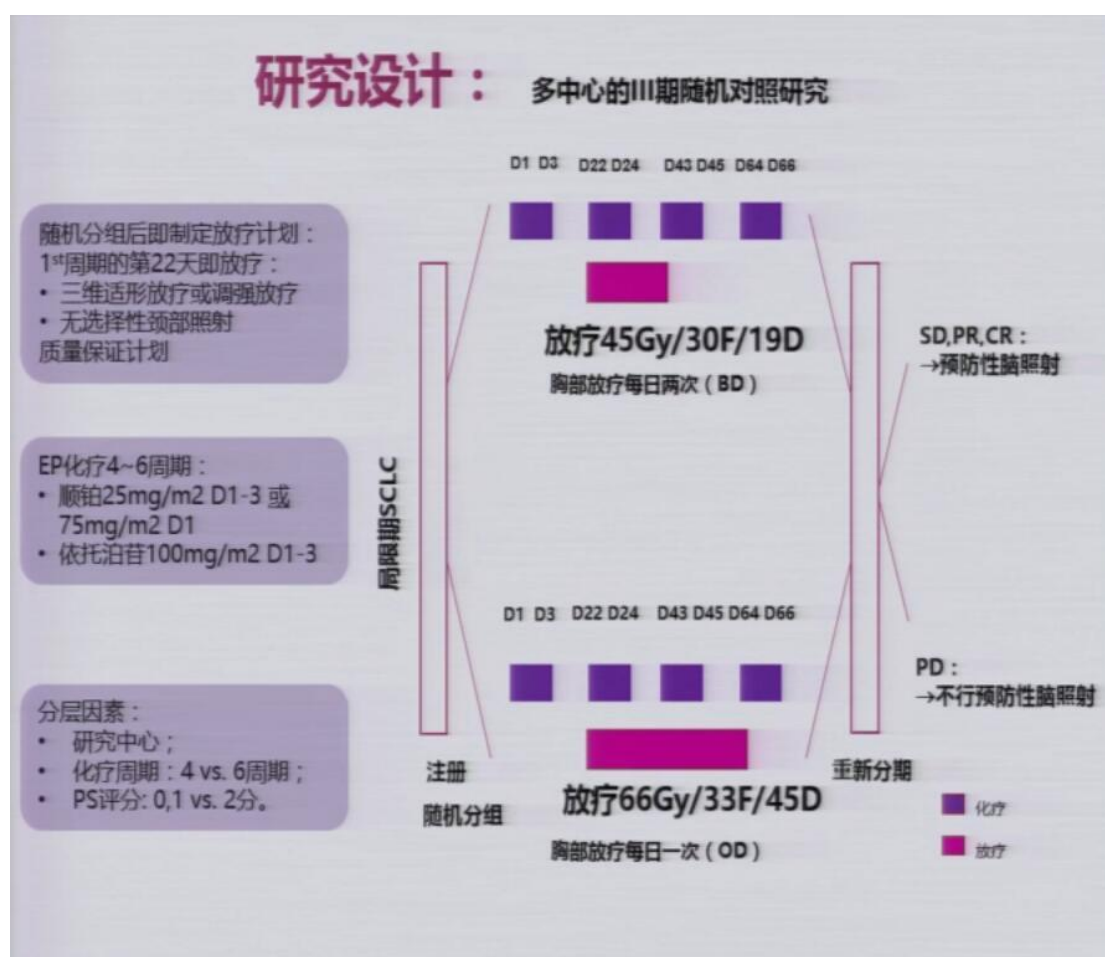
SCLC 占肺癌的 10-15%，其中约 30%的患者为局限期 SCLC 或 I~III 期 SCLC。对于 PS 评分好的患者，标准治疗模式为同期放化疗。既往的研究表明，每日两次放疗（BD）的方案更优。2006~2007 年间，美国约有 21%的患者常规使用每次两次放疗。但对于局限期 SCLC 患者标准放疗方案目前尚无共识。

入组标准：组织或细胞学确诊为 SCLC；局限期 SCLC；年龄≥18



岁，无上限；ECOG PS 评分 0~1 分，由肺癌疾病所致 PS 2 分的患者，经过该中心研究负责人慎重评估后亦可入组；有明确恶性心包积液或胸腔积液的患者除外；放疗靶体积需经中心放疗医生确认；每升肺泡容积的 CO 弥散量>40%预计值等。

研究设计：局限期 SCLC 随机分组，一组接受胸部放疗每日两次(BD，45Gy/30f/19d)，另一组接受胸部放疗每日一次(OD，66Gy/33f/45d)。



研究主要终点为：OS；次要研究终点：患者的依从性，毒性，PFS等。

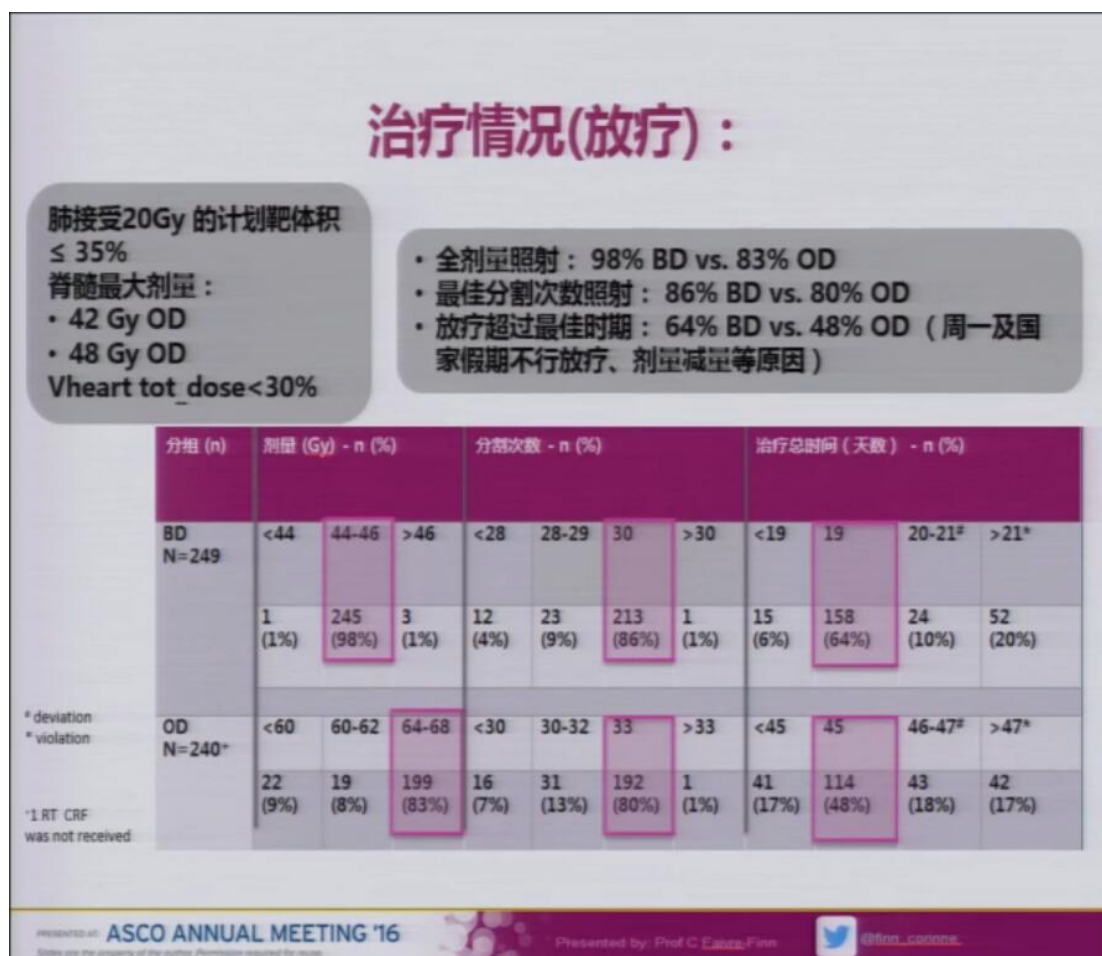
入组情况：2008 年 4 月到 2013 年 11 月，实际入组 547 例。BD



组和 OD 组分别为 274 例和 273 例。

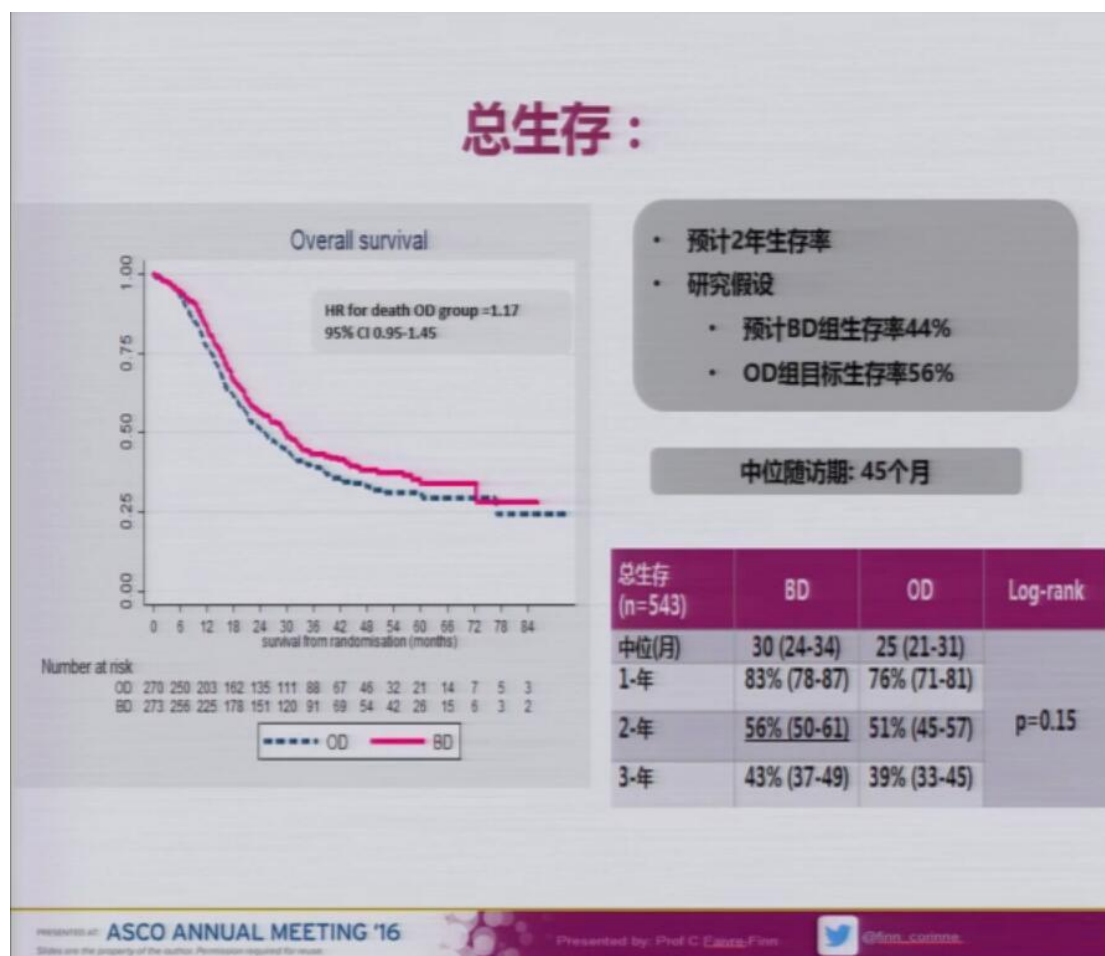
两组治疗情况对比：

治疗情况：					
化疗	BD组 n=274 (%)	OD组 n=273 (%)	放疗	BD组 n=274 (%)	OD组 n=273 (%)
计划化疗周期			未行胸部放疗	20 (7.3)	26 (9.5)
4	188 (68.6)	183 (67.0)	同期放化疗	249 (90.9)	240 (87.9)
6	86 (31.4)	90 (33.0)	序贯放化疗	5 (1.8)	6 (2.2)
接受化疗周期			未知	-	1 (0.4)
0	6 (2.2)	7 (2.6)	调强放疗*	40 (15.7)	43 (17.4)
1	15 (5.5)	15 (5.5)	未知	3	1
2	8 (2.9)	6 (2.2)	预防性脑照射(PCI)	229 (88.0)	220 (86.0)
3	23 (8.4)	24 (8.8)			
4	161 (58.8)	156 (57.1)			
5	5 (1.8)	12 (4.4)			
6	56 (20.4)	53 (19.4)			
治疗毒性 <sup>‡</sup>	266	263	治疗毒性*	254	246



## 【研究结果】

经过中位 45 个月随访, BD 组 2 年生存率为 56% (95%CI, 50-61) vs OD 组 51% (95%CI, 45-57), HR=1.17, p=0.15, 两组无统计学差异。BD 组的 mOS 为 30 个月(95%CI, 24-34)vs OD 组 25 个月(95%CI, 21-31)。BD 组接受放疗剂量较高。



PFS 对比，两组无统计学差异。急性毒性，BD 组 3~4 度中性粒细胞减少较多，其余急性毒性两组差异无统计学意义。远期毒性两组也是相当的，3~4 度放射性食管炎两组发生率无差别（均为 19%），3~4 度放射性肺炎两组发生率均较低（BD 2.5% vs OD 2.2%）。

## 【总结】

两组患者的生存均高于既往研究；放疗相关毒性低于预期，可能源于现代放疗技术的应用；与 BD 放疗相比，OD 放疗方案并未优化生存或加重治疗毒性；CONVERT 研究结果显示，PS 评分好的局限性 SCLC 患者可接受上述任何一种治疗方案。





2015 年 1 月 20 日奥巴马首次提出“精准医疗计划”，致力于治愈癌症和糖尿病等疾病，意味着精准医学时代的来临。

所谓“精准医学”是随着基因组测序技术快速进步以及生物信息与大数据科学的交叉应用而发展起来的新型医疗模式。其本质是通过基因组、蛋白质组等组学技术和医学前沿技术，对于大样本人群与特定疾病类型进行生物标记物的分析与鉴定、验证与应用，从而精确找到疾病的原因和治疗的靶点，并对一种疾病不同状态和过程进行精确分类，最终实现对于疾病和特定患者个性化精准治疗的目的。精准医疗属于个体化医疗的范畴。精准医疗是指与患者分子生物病理学特征相匹配的个体化诊断和治疗策略。

肺癌属于基因性疾病，分子遗传上具有很大异质性，临床表现复杂和多样，即使相同病理类型的肺癌患者，对同一种抗癌药物的治疗反应差异也很大，因此肺癌是实施精准医疗的最佳领域之一。

精准医疗的实施依赖于组学大数据和生物技术突飞猛进的发展。其中第二代测序技术（**NGS**）是一种高通量检测方法，它只需少量组织，即可对同一肿瘤的多个分子改变进行平行检测，它可以检测单核苷酸变异、插入或缺失、拷贝数异常、结构变异、基因融合、甲基化及表达。癌症基因组图谱对于癌症的精准医疗具有决定性意义。癌症基因组图谱计划（**TCGA**）的成功离不开 **NGS** 技术的发展。**TCGA** 对 230 名肺腺癌与相应正常肺组织进行基因图谱分析，发现多个癌基因突变频率和常见的关键信号通路的变化。

精准医学的实施使肺癌的治疗更具有针对性，这不仅让肺癌患者活得更长，活得更好，而且更合理的耗费医疗资源，提高肺癌整体诊疗水平，其前景不可限量。

但目前要全面实现肺癌精准医疗仍路漫漫其修远兮，虽然组学技术及 **NGS** 技术为我们检测肺癌基因异常提供了可靠手段，但如何分析其产生的海量数据，及从基因组信息中鉴定出靶点仍是巨大难题。筛选到理想靶点后如何找到干预或治疗的理想手段也极具挑战性，许多重要的癌症相关基因如 **p53**，**Ras** 等虽已研究多年，目前仍缺乏应用于临床的有效药物。

其次肿瘤的异质性也是阻碍实现精准医疗的最大难题，同一种肺癌在不同个体身上可表现出不同的疗效、预后，甚至同一患者身上的

癌细胞也存在不同的特性和差异。

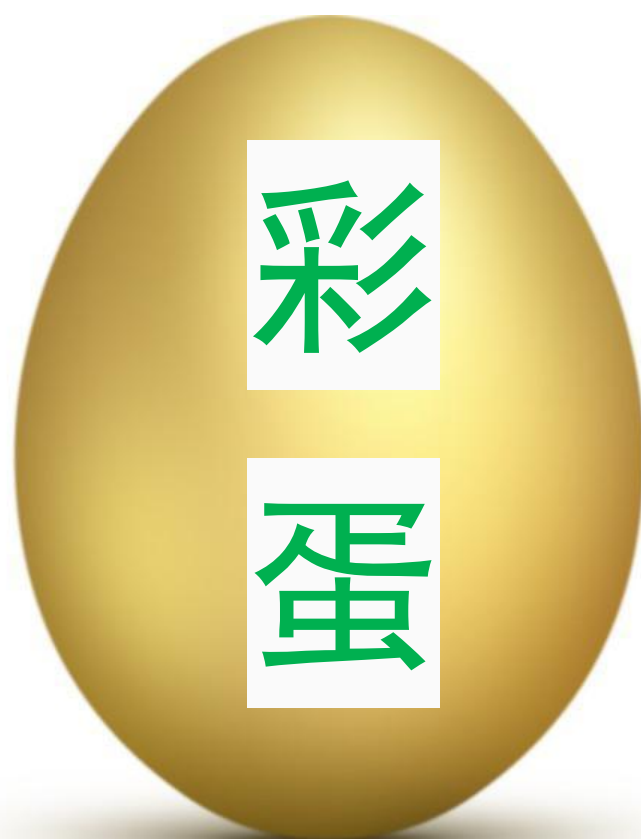
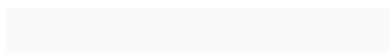
总之，要全面实现肺癌的精准医疗仍需要医学界长期奋发努力，进一步寻找导致肺癌发生的新的驱动基因、研发出高度特异性的靶向药物；寻找与肺癌演变及对药物反应的分子改变及生物标志物；寻找与药物安全和耐受相关的生物标志物，进而确定安全的治疗方法、剂量。还要注意大数据的管理、临床资料的精确性以及检测程序。

总之，精准医学将可能改变目前肺癌治疗模式，让我们一起拭目以待吧！



## 参考文献

- [1]邱明一,张力.小细胞肺癌药物治疗进展. 中国肿瘤临床.2016,43(10)
- [2]汤瑞祥,郭琳琅.小细胞肺癌靶向治疗研究进展. 中国病原生物学杂志.2016,11(3)
- [3]李飞,李宝平.非小细胞肺癌分子靶向药物的研究进展. 临床医药实践. 2016,25(7)
- [4]产翠翠,田静,金艺凤. 非小细胞肺癌靶向治疗药物的研究进展. 中国临床药理学与治疗学. 2016,21(3)
- [5]卢畅,王阿曼等. 非小细胞肺癌的免疫治疗策略及研究进展. 临床肿瘤学杂志. 2016,21(5)
- [6]南学莉,范寿仁,刘杰.非小细胞肺癌免疫治疗的研究进展. 肿瘤.2016,36
- [7]刘莹莹,贾晓峰.小细胞肺癌的治疗现状与进展. 山西医药杂志. 2016,45(5)
- [8]谢红等.用近距离放射疗法治疗非小细胞肺癌的研究进展.当代医药论丛. 2016,14(1)
- [9]胡坚,包飞潮.早期非小细胞肺癌外科治疗新进展. 中国肺癌杂志. 2016,19(6)
- [10]陈余清.精准医学开启肺癌治疗新篇章. 淮海医药. 2016,34(4)
- [11]中国制药网 <http://www.zyzhan.com/news/detail/54094.html>
- [12]医脉通诊疗知识库 <http://disease.medlive.cn>
- [13]肺癌化疗进展 <http://www.taodocs.com/p-57334064.html>
- [14]肿瘤资讯 (微信号: oncology\_news)
- [15]咚咚肿瘤科 APP



## 最受患者欢迎的肺癌专科医生前 30 名排行榜（附出诊表）

排名	姓名	科室	职务	擅长	出诊时间
1	杨农	湖南省肿瘤医院肿瘤内科	主任医师	肺癌/胃肠肿瘤精准靶向治疗、疑难复发耐药、肺癌早期筛查、国际规范诊疗。在肺癌精准靶向治疗、胃肠肿瘤靶向治疗上积累大量成功案例，尤其对疑难复杂病例、靶向药和化疗耐药有非常丰富的临床实践经验，开展最前沿的抗癌新药临床研究。开设全国第一个肺癌靶向治疗专科门诊，建有中南地区最大的肺癌靶向治疗患者服务群。	周一全天 肺癌/胃肠肿瘤门诊 周三上午 肺癌靶向治疗专科门诊
2	陈乾坤	上海市肺科医院胸外科	副主任医师	单孔胸腔镜微创外科的应用，普胸外科各类疾病，包括肺癌、气胸肺大疱、气管肿瘤、纵隔肿瘤、支气管扩张、胸壁肿瘤和结核、脓胸等的早期诊断和手术治疗，擅长肺内小结节、毛玻璃结节的诊断和治疗；肺移植治疗终末期肺疾病	周二下午特需门诊 周四下午专家门诊
3	黄进丰	医科院肿瘤医院胸外科	副主任医师	肺癌、食管癌和纵隔肿瘤的 diagnosis 和综合治疗,以及个体化治疗和胸腔镜微创外科治疗，尤其是肺小结节和早期肺癌的 diagnosis 和治疗。熟练掌握单孔胸腔镜解剖式肺叶切除，肺段切除，及胸腹腔镜三切口食管癌切除术。	周二上午、周三下午专家门诊
4	廖永德	武汉同济医院胸外科	主任医师	肺癌、食管癌、纵隔肿瘤等胸部良、恶性肿瘤及胸部其它疾病的 diagnosis 和治疗。	周三下午、周四上午专家门诊
5	李峻岭	医科院肿瘤医院肿瘤内科	主任医师	肺癌的内科治疗。	周一上午专家门诊 周一下午特需门诊
6	范江	上海市肺科医院胸外科	副主任医师	肺癌的早期 diagnosis 以及综合治疗；肺大疱/气胸的诊疗；支气管扩张外科治疗；呼吸系统常见疾病的外科治疗。	周二上午、周四下午专家门诊
7	董晓荣	武汉协和医院肿瘤中心	主任医师	肺癌、食管癌、纵隔肿瘤的 diagnosis、规范化和个体化治疗（放化疗、分子靶向治疗、免疫治疗、国际新药临床试验研究），尤其对肺癌精准个体化治疗有丰富经验和造诣。主要研究领域：肺癌转移的机制研究、放射性损伤机制的研究及防治。	周五上午专家门诊
8	张雷	天津医科大学肿瘤医院肺部肿瘤科	副主任医师	一直致力于胸部肿瘤的临床研究与治疗，临床经验丰富，擅长于普胸外科各类疾病，包括肺癌、纵隔肿瘤、胸壁肿瘤的 diagnosis 和手术治疗，尤其擅长于胸腔镜微创外科技术以及肺内结节的诊治。	周一下午、周二上午专家门诊
9	柳晨	北京肿瘤医院介入治疗科	副主任医师	CT 引导下肿瘤和疼痛的微创介入手术：1.全身各部位的穿刺活检术（擅长肺内微小结节、纵隔肺门淋巴结、高位颈椎或颅底肿瘤、小儿脊柱疾病、腹部盆腔深方脏器或淋巴结等部位的穿刺活检）。2.粒子（放射性粒子、化疗药物粒子）植入术、热消融术（射频消融术、微波消融术）、化学消融术等方式治疗全身体实体性肿瘤。3.椎体成形术治	周一上午特需门诊 出诊地点：北京市丰台区万丰路 69 号，北京大学肿瘤医院国际诊疗中心（新里程肿瘤医院）

排名	姓名	科室	职务	擅长	出诊时间
				疗骨质疏松、骨肿瘤等原因引起的椎体压缩性骨折、四肢骨盆病理性骨折。 4.神经阻滞、调节、消融、损毁治疗复杂难治性癌痛或其他原因引起的疼痛。	
10	杨跃	北京肿瘤医院胸外科	主任医师	肺癌、食管癌、纵隔肿瘤、漏斗胸、鸡胸、气管肿瘤、肺食管良性疾病及胸外伤等。擅长胸腔镜、纵隔镜、微创漏斗胸矫形手术(Nuss法)、鸡胸胸骨沉降术及多种小切口微创手术。	周四上午特需门诊 周五上午专家门诊
11	高禹舜	医科院肿瘤医院胸外科	主任医师	肺癌、肺部良性肿瘤、食管癌、贲门癌、纵隔肿瘤(胸腺瘤、畸胎瘤)、胸壁肿瘤的诊断和外科治疗。	周一下午专家门诊 周二下午特需门诊
12	邵康	医科院肿瘤医院胸外科	副主任医师	胸部肿瘤的外科治疗。尤其擅长胸腔镜手术及复杂肺癌、食管癌、纵隔肿瘤、胸壁肿瘤的切除与重建等手术。对肺部小结节的诊断治疗方面有较深入研究。	周二上午、周三下午 专家门诊
13	刘宝刚	黑龙江肿瘤医院肿瘤内科	主任医师	乳腺癌、肺癌、结直肠癌、胃癌及淋巴瘤的诊断和治疗,对肿瘤化疗、综合治疗、基因靶向治疗、生物调节治疗、胸腹腔灌注、热疗、光动力治疗有着丰富的经验。	周五全天特需门诊
14	闫小龙	唐都医院胸腔外科	副主任医师	肺癌,食管癌,纵隔肿瘤等胸部常见病的手术为主的综合治疗,尤其擅长胸部腔镜微创手术,胸部肿瘤的标准化治疗,精通系统性淋巴结清扫。	周六专家门诊  另在西京医院周二下午出诊
15	丁健勇	上海中山医院胸外科	副主任医师	胸腺瘤、重症肌无力的外科治疗,胸外科肺叶切除术、全肺切除术、食管癌根治术、纵隔肿瘤切除术、胸腔镜/腹腔镜/纵隔镜等各类常见手术,手汗症的微创治疗、结直肠癌肺转移等	周二上午、周四下午 专家门诊
16	张洁霞	广医一院呼吸内科	主任医师	肺癌个体化综合治疗、肠癌、胃癌、食管癌、乳腺癌、鼻咽癌、淋巴瘤、纵隔肿瘤、肉瘤化疗,结合放疗、手术和介入消融治疗和放射性粒子植入。	周一至周五上午专家 门诊
17	刘懿	天津总医院肺部肿瘤外科	副主任医师	擅长以外科手术,化疗以及分子靶向治疗等多种综合手段治疗各期肺癌及纵隔肿瘤。擅长以胸腔镜,气管镜及手术等方法对肺部结节、肺癌及胸腔良恶性疾病进行诊治。	周一下午专家门诊
18	杨春鹿	中国医大一院胸外科	主任医师	胸腺疾病、肺肿瘤、自发性气胸及食管等疾病。	周一全天专家门诊
19	陈昶	上海市肺科医院胸外科	主任医师	各类肺部肿瘤、纵隔肿瘤、食道肿瘤、脓胸、气管食道支架的手术,尤其对纵隔镜、胸腔镜、气管镜等各种内镜手术。	周一上午专家门诊 周三上午8点至9点 特需门诊
20	阎石	北京肿瘤医院胸外科	主治医师	肺癌、食管癌、纵隔肿瘤。	周四、周五上午普通 门诊

排名	姓名	科室	职务	擅长	出诊时间
21	曹克坚	上海胸科医院胸外科	主任医师	肺部肿瘤、食管、纵隔和胸壁肿瘤根治性手术和综合治疗, 针对不同病人提供个体化手术和规范的多学科综合治疗, 终末期肺部疾病的肺移植手术及术后治疗。	周三下午特需门诊 周五上午专家门诊
22	申屠阳	上海胸科医院肿瘤科	主任医师	肺癌的外科治疗, 胸部微创外科, 疑难肺部肿瘤的鉴别诊断。	周二上午专家门诊 周二下午特需门诊
23	赵晓菁	仁济医院胸外科	主任医师	肺、纵隔、气管等疑难疾病的诊断和手术治疗, 尤其是于运用胸腔镜和纵隔镜等微创方式诊治胸部疾病; 肺部小结节的诊治。	周三上午特需门诊 周三下午专家门诊
24	田建辉	上海龙华医院肿瘤科	主任医师	肺癌/妇科肿瘤/恶性淋巴瘤/肠癌等恶性肿瘤的中西医结合治疗。	周一上午专家门诊 周四、周六上午特需门诊
25	王群	上海中山医院胸外科	主任医师	精通普胸外科各种常见疾病以及罕见病的诊治, 对胸外科各类常规手术及复杂手术均有丰富的临床经验, 提倡肺癌、食管癌的规范化治疗。擅长全腔镜肺叶切除术、肺段切除术、胸腔镜下全胸腺切除、食管良性疾病、食管癌的胸腔镜手术等胸外科各类微创手术。	周一上午、周五上午特需门诊
26	李鹤成	上海瑞金医院胸外科	主任医师	肺癌、食管癌、贲门癌、纵隔肿瘤以微创手术为主的综合治疗; 手汗症、胸膜疾病、胸壁等疾病的微创治疗。擅长胸腔镜、达芬奇机器人等精准微创手术。	周一上午、周四上午特约门诊 周四下午特需门诊
27	谢冬师	上海市肺科医院胸外科	副主任医	擅长肺部磨玻璃结节, 肺部结节以及早期肺癌的微创治疗, 胸部疾病的微创外科治疗, 肺癌、气胸、胸腺肿瘤、纵隔肿瘤的综合治疗。	周二、周五下午专家门诊
28	冯利	医科院肿瘤医院中医科	主任医师	肺癌、胰腺癌、卵巢癌、乳腺癌、胃癌、结直肠癌、骨转移癌的中西医结合治疗; 肿瘤骨转移“平衡阻断”治疗; 发挥中西医结合优势治疗肿瘤及并发症, 中医药对放、化疗减毒增效, 中医药无创(微创)治疗癌性疼痛、胸腹水, 改善肿瘤患者症状, 提高生活质量。	周一下午、周二上午专家门诊 周三上午、周四上午特需门诊
29	尤长宣	广州南方医院肿瘤科	主任医师	肿瘤综合诊疗, 在肺癌、肠癌、胃癌、食管癌、乳腺癌等常见恶性肿瘤的早期诊断, 分子病理检测, 化疗, 放疗, 分子靶向治疗, 细胞免疫治疗有较深造诣。	周四下午专家门诊
30	吴晴	上海第一人民医院肿瘤科	主任医师	胃肠道肿瘤、肺癌、乳腺癌的化疗, 以中西医结合诊治癌性溃疡、疼痛、胸腹水等并发症, 诊疗中注重癌症患者的人文关怀与心理疏导	周一、周二、周五上午, 周三下午特需门诊

\*数据来源: 好大夫在线(得票数和好评大夫数由肺癌患者在本网站的投票产生, 以上数据截至 2016 年 8 月 16 日 15: 00)

## 最受患者信赖的肺癌诊疗医院前 30 名排行榜

排名	医院	城市	等级	票数
1	医科院肿瘤医院	北京	三级甲等	1106 票
2	上海市肺科医院	上海	三级甲等	880 票
3	上海胸科医院	上海	三级甲等	871 票
4	北京肿瘤医院	北京	三级甲等	592 票
5	天津医科大学肿瘤医院	天津	三级甲等	452 票
6	广安门中医院	北京	三级甲等	411 票
7	301 医院	北京	三级甲等	408 票
8	上海中山医院	上海	三级甲等	387 票
9	湖南省肿瘤医院	长沙	三级甲等	365 票
10	武汉同济医院	武汉	三级甲等	361 票
11	北京协和医院	北京	三级甲等	350 票
12	华西医院	成都	三级甲等	297 票
13	中国医大一院	沈阳	三级甲等	273 票
14	上海龙华医院	上海	三级甲等	272 票
15	山东省立医院	济南	三级甲等	252 票
16	黑龙江省肿瘤医院	哈尔滨	三级甲等	238 票
17	中山大学肿瘤医院	广州	三级甲等	237 票
18	唐都医院	西安	三级甲等	225 票
19	大连医科大学附属第一医院	大连	三级甲等	205 票
20	武汉协和医院	武汉	三级甲等	190 票
21	南京军区总医院	南京	三级甲等	183 票
22	湖北省肿瘤医院	武汉	三级甲等	178 票
23	天津总医院	天津	三级甲等	180 票
24	北大人民医院	北京	三级甲等	170 票
25	上海市肿瘤医院	上海	三级甲等	170 票
26	郑大一附院	郑州	三级甲等	170 票
27	北大医院	北京	三级甲等	163 票
28	江苏省肿瘤医院	南京	三级甲等	162 票
29	北医三院	北京	三级甲等	158 票
30	河南省肿瘤医院	郑州	三级甲等	155 票

\*数据来源：好大夫在线（得票数和好评大夫数由肺癌患者在本网站的投票产生，以上数据截至 2016 年 8 月 16 日 15: 00）



• 公益声明 •

本资讯平台『每日医刻』及患友交流群均为纯公益平台，致力于解决患者实际的生活和情感需求。

①

『每日医刻』：肿瘤科普公益平台

为你提供新鲜、有用的肿瘤资讯！



②

肿瘤医生快速答疑、肿瘤医生线上讲座、患友病情交流

请搜索 微信号 **yikecrm** 进入公益患友群

③

您想了解哪些肿瘤知识？想听哪位医生的讲座？.....

请搜索 微信号 **yikecrm** 将您的宝贵意见反馈给我们。

感谢您的支持和参与！