



中 国 临 床 肿 瘤 学 进 展 2 0 1 2

THE 15TH ANNUAL MEETING OF
CHINESE SOCIETY OF
CLINICAL ONCOLOGY (CSCO)
EDUCATIONAL
BOOK

名誉主编	吴孟超	孙 燕	
主 编	秦叔逵	吴一龙	季加孚
副 主 编	李 进	王绿化	傅剑华 郭 军
主 审	廖美琳	唐平章	

中国临床
肿瘤学进展
2012



人民卫生出版社

PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE



中国临床 肿瘤学进展 2012

THE 15TH ANNUAL MEETING OF
CHINESE SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY (CSCO)
EDUCATIONAL BOOK

名誉主编	吴孟超 孙 燕
主 编	秦叔逵 吴一龙 季加孚
副主编	李 进 王绿化 傅剑华 郭 军
主 审	廖美琳 唐平章



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

图书在版编目 (CIP) 数据

中国临床肿瘤学进展 2012/秦叔逵等主编. —北京:
人民卫生出版社, 2012. 9

ISBN 978-7-117-16361-3

I. ①中… II. ①秦… III. ①肿瘤学 IV. ①R73

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2012) 第 194417 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

中国临床肿瘤学进展 2012

主 编: 秦叔逵 等

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 889×1194 1/16 印张: 39

字 数: 1655 千字

版 次: 2012 年 9 月第 1 版 2012 年 9 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-16361-3/R · 16362

定 价: 95.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

编 委 会

名誉主编 吴孟超 孙 燕

主 编 秦叔逵 吴一龙 季加孚

副主编 李 进 王绿化 傅剑华 郭 军

主 审 廖美琳 唐平章

编 委 (以姓氏拼音为序)

巴 一	白 冰	毕 锋	蔡 利	蔡浩权	曹军宁	曾昭冲	陈 功	陈 衍	陈锦飞
陈克能	陈龙邦	陈敏山	陈晓霞	陈晓媛	陈振东	程 颖	崔玖洁	单 秀	丁 宁
丁 乾	樊青霞	范 云	冯继锋	冯威健	傅剑华	傅小龙	高 雯	高恒军	龚 磊
龚新雷	顾 晋	顾康生	郭 军	郭 晔	郭 勇	郭伟剑	韩宝惠	韩如冰	郝纯毅
何佳倬	胡 冰	胡国清	胡夕春	华海清	黄 诚	黄 镜	黄 娜	黄 平	黄 倩
黄慧强	季 鑫	季加孚	江泽飞	江志伟	姜文奇	蒋国樑	金 洁	居伶俐	黎介寿
李 丹	李 健	李 进	李 凯	李 力	李 宁	李 倩	李 俏	李国立	李萍萍
李向柯	李晓燕	李扬秋	李晔雄	李振祥	李志铭	梁 军	梁后杰	林 动	林洪生
林谋斌	林桐榆	林岩松	林英城	凌 扬	凌志强	刘 健	刘 克	刘 凌	刘 巍
刘宝瑞	刘德龙	刘基巍	刘凌翔	刘鲁明	刘天舒	刘文超	刘晓晴	刘秀峰	刘哲斌
刘自民	柳菁菁	卢 铀	陆 舜	陆嘉德	陆劲松	罗荣城	马 军	马建辉	马胜林
毛伟敏	孟志强	牛晓辉	欧阳学农	潘宏铭	潘跃银	钱丽燕	秦叔逵	邱 林	邱立华
任 超	任国华	邵志敏	申文江	沈 琳	盛立军	师英强	石建华	石远凯	束永前
宋文儒	宋玉琴	孙国平	唐金海	唐平章	王 洁	王 晶	王 琨	王 涛	王 盈
王华庆	王家明	王理伟	王绿化	王思愚	王晓稼	王秀问	王雅杰	王玉栋	王长利
王哲海	王志惠	魏 嘉	魏晓为	吴 穷	吴婧婧	吴小华	吴秀丽	吴一龙	伍 钢
夏廷毅	邢锴元	熊建萍	徐 农	徐 岩	徐兵河	徐惠绵	徐建明	徐瑞华	徐迎春
严家芹	杨 焱	杨合利	杨露璐	叶定伟	殷文瑾	殷咏梅	尹 路	应明真	于金明
袁丹丹	袁瑞荣	袁响林	岳东升	张 虹	张 俊	张 力	张 旭	张 阳	张 越
张丹丹	张凤春	张贺龙	张洁清	张明智	张清媛	张苏展	张小田	张晓东	章 真
赵 丹	赵建国	赵媛媛	郑 闪	仲 飞	周彩存	周清华	周永昌	朱 军	朱广迎
左文述	宗慎平								

学术秘书 陈映霞 王 耀 王 蕾 吕 方 江 昱

前言

第十五届全国临床肿瘤学大会暨 2012 年 CSCO 学术年会,定于 2012 年 9 月 19 日至 9 月 23 日假座北京市九华山庄隆重举行。本届大会是由中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会(CSCO)和北京市希思科临床肿瘤学研究基金会联合主办,北京大学肿瘤医院协办,《临床肿瘤学杂志》、《中国医学论坛报》、《医师报》、《中国处方药杂志》、中国临床医学频道(CCMTV)、24 小时医学频道、北京金叶天盛科技有限公司、Medscape 网、丁香园网站和上海捷信医药传媒、万正医网等媒体将全程支持并协助报道。

本届年会将积极响应卫生部的号召,紧密围绕“推广国家规范,促进临床研究”的主题,认真学习和推广卫生部制定的常见肿瘤临床规范,开展多种形式的继续教育和学术交流活动。广大 CSCO 会员和其他临床肿瘤学工作者积极投稿,参与、分享研究成果和切磋实践经验;大会特别鼓励和突出原创性研究报告,积极促进多中心协作临床研究和转化性研究;CSCO 青年委员会将推出“学术成就未来—青年医师临床研究方案大赛”和青年学者创新论坛等多项活动;邀请国内著名专家对卫生部制定的常见肿瘤诊疗规范进行解读,同时举办一系列精彩的研究进展报告和专题学术论坛,努力推动临床肿瘤学多学科规范化综合治疗的进程;卫生部有关领导将莅临大会,公布首批“国家癌痛规范化治疗示范病房”名单和授牌。

组织委员会根据大会主题专门向国内、外专家约稿 180 多篇,经大会学术委员会的认真审稿和讨论,精选出 145 篇高水平的学术报告或讲座编辑成《中国临床肿瘤学进展 2012》,由人民卫生出版社出版发行,力求全面、准确地反映临床肿瘤学领域的新进展,包括新观念、新知识和新技术,希望对广大与会代表了解临床肿瘤学的现状和发展动态、积极推动多学科规范化诊治和开展临床研究有所帮助。

各位编委专家不辞辛劳认真撰写和编审,为了本书的顺利出版付出了诸多心血;南京八一医院全军肿瘤中心、《临床肿瘤学杂志》编辑部和 CSCO 办公室的工作人员克服困难,加班加点,仔细审核和修改校对,谨此一并表示衷心的感谢!由于时间紧张,书中可能还有错误和疏漏之处,敬请作者和读者不吝指正,并予谅解。

秦叔逵 吴一龙 季加孚

二〇一二年九月

目 录

头颈部肿瘤

肺癌预防性脑照射的研究进展	马胜林(1)
鼻咽癌靶向治疗——挑战与希望并存	胡国清(7)
碘难治性分化型甲状腺癌的发生机制及诊治进展	林岩松 赵丹(10)
甲状腺癌分子靶向治疗——开创新时代	郭晔(20)
局部晚期鼻咽癌治疗的现状、争议及挑战	陆嘉德(25)
头颈肿瘤治疗的成就及进展	唐平章(30)

胸部肿瘤

非小细胞肺癌 EGFR-TKIs 失败后治疗——现实与理想	刘晓晴 李晓燕(32)
2012 非小细胞肺癌治疗新进展	陆舜(38)
肺鳞癌治疗进展	黄诚 林动(41)
局部晚期非小细胞肺癌放疗综合治疗,何去何从?	傅小龙(46)
局部晚期非小细胞肺癌基于“分子分期”的“个体化外科治疗”	周清华(49)
老年进展性非小细胞肺癌的治疗策略	张越 杨焱(58)
临床血药浓度检测指导下的晚期非小细胞肺癌治疗——新版个体化治疗或多此一举?	卢铀 何佳倬等(62)
免疫治疗:肺癌临床新视野	吴一龙 杨露璐(65)
外科治疗肺癌的局限性	陈克能 杨合利(69)
晚期非小细胞肺癌内科治疗的优化选择	蔡利(72)
小细胞肺癌的转化性靶向治疗——莅临突破	凌扬(76)
再谈非小细胞肺癌新辅助化疗	王思愚 李宁(83)
在争议中前行的早期非小细胞肺癌立体定向放疗	朱广迎 张旭(88)
非小细胞肺癌放射治疗的临床热点问题	王绿化(91)
靶向治疗时代非小细胞肺癌的化疗与对策	韩宝惠(94)
非小细胞肺癌术后辅助治疗的几点认识	王哲海 李倩(97)
肺癌遗传异质性及其对 EGFR-TKI 耐药的影响	王洁 李振祥(100)
肺癌骨转移诊断和治疗进展	张贺龙(103)
抗血管生成药物在晚期非鳞非小细胞肺癌一线治疗中的进展	周彩存 陈晓霞(106)
循环血管内皮细胞和肿瘤内血容量预测恩度联合化疗治疗非小细胞肺癌疗效的潜在价值	李凯 王晶等(108)
人肺腺癌多西他赛耐药机制的研究——基因调控溯源之路	陈龙邦(113)
恶性胸膜间皮瘤诊治概况与内科进展	孙国平 仲飞(117)

肺癌循环肿瘤细胞研究进展	范云 龚磊 (121)
microRNA 在肺癌诊治中的应用进展	束永前 刘凌翔 (125)
EGFR-TKI 耐药基础及临床研究战役剖析	王洁 (133)
复合性小细胞肺癌的治疗探讨	石建华 王志惠 (136)
小细胞肺癌的放射治疗	王家明 (139)
小细胞肺癌的外科治疗——争议中前行(摘要)	王长利 岳东升 (143)
小细胞肺癌的治疗困境与挑战	程颖 柳菁菁 (145)
小细胞肺癌合并抗利尿激素异常分泌综合征研究进展	刘基巍 单秀 (150)
早期周围型肺癌的经皮消融治疗:策略与技巧	冯威健 (154)
审慎斟酌食管癌二线治疗——值得探讨的问题	张晓东 (161)
食管癌术后辅助治疗的争议与现状	樊青霞 李向柯 (165)
食管癌个体化化疗进展	胡冰 (168)
胸段食管鳞癌术后辅助放疗的价值需要重新评估	傅小龙 (172)
胃食管反流可导致食管鳞癌发生	毛伟敏 凌志强等 (175)
以分期为基础的食管癌的微创治疗	傅剑华 (178)
食管癌治疗的新时代:化疗和靶向治疗	黄镜 (182)

乳腺肿瘤

乳腺癌治疗新挑战——靶向药物治疗	唐金海 (186)
HER2 阳性乳腺癌治疗——共识与争议	江泽飞 王涛 (189)
靶向治疗在 HER2 阳性早期乳腺癌辅助治疗中的研究进展	陆劲松 殷文瑾 (193)
抗 HER2 常见药物的不良反应和处理	胡夕春 (196)
乳腺癌脑转移的表观遗传学研究进展	王雅杰 应明真 (199)
绝经前 ER 阳性女性乳腺癌辅助内分泌治疗选择	王晓稼 黄平 (203)
可手术乳腺癌局部外科几点细节问题的探讨	左文述 (207)
淋巴结阴性小肿块乳腺癌 (pT1a、b N0) 的临床特征与治疗策略	徐兵河 李俏 (211)
年轻乳腺癌生殖相关问题的研究进展	刘健 (214)
如何走出芳香化酶抑制剂耐药的困境	潘跃银 居伶俐 (218)
乳腺癌个体化治疗的迷雾和未来	张凤春 徐迎春等 (221)
乳腺癌患者循环肿瘤细胞的检测及其临床应用	殷咏梅 (233)
乳腺癌治疗研究的现状与发展	冯继锋 (236)
具抗药性乳腺癌病人的组合性用药治疗方案及其疗效和监察的探讨	周永昌 Adrian Y.S. YIP 等 (240)
乳腺疾病诊断流程的优化	邵志敏 刘哲斌 (243)
Luminal B 型乳腺癌的诊疗进展	张清媛 (249)
乳腺癌的放射治疗进展	申文江 (252)

消化系统肿瘤

胃癌个体化药物治疗问题与进展	沈琳 (266)
辅助放疗在胃癌治疗中的争议	章真 (269)
局部进展期胃癌外科治疗策略的共识与争议	徐惠绵 徐岩 (272)

胃癌分子靶向药物治疗的研究现状和展望·····	潘宏铭 (275)
胃癌术后辅助治疗:化疗还是放化疗? ·····	毕锋 袁丹丹 (279)
胃癌新辅助化疗的现状与展望·····	季加孚 季鑫 (282)
胃癌新辅助治疗临床研究设计的思考·····	张小田 (286)
手术机器人及腹腔镜外科技术在胃癌治疗中的现状与展望·····	江志伟 黎介寿 (290)
HER2 阳性晚期胃癌分子靶向治疗的中国专家共识 ·····	沈琳 张俊 (292)
生物标志指导下胃癌的实时个体化药物治疗:现状与未来 ·····	刘宝瑞 魏嘉 (298)
复发性肝癌的多学科治疗进展·····	陈敏山 高恒军 (301)
肝细胞肝癌放射治疗的现在与将来——姑息到根治·····	曾昭冲 (306)
索拉非尼与放射治疗联合应用治疗原发性肝癌:实验和临床研究 ·····	蒋国樑 (309)
原发性肝癌的化学药物治疗·····	梁军 刘自民等 (311)
肝癌抗血管生成治疗,路在何方? ·····	华海清 (315)
如何优化吉西他滨在晚期胆系肿瘤中的应用? ·····	刘秀峰 秦叔逵 (321)
晚期胆系肿瘤内科治疗进展·····	刘巍 王玉栋等 (326)
胆系恶性肿瘤的术后辅助化疗进展·····	巴一 韩如冰 (331)
晚期胰腺癌的内科治疗进展·····	张阳 李丹 (333)
胰腺癌分子靶向治疗的现状与思考·····	熊建萍 赵建国 (338)
基于胰腺癌体能状态新标准的个体化治疗选择·····	刘文超 陈衍等 (341)
高强度聚焦超声治疗晚期胰腺癌的探索·····	孟志强 王琨等 (343)
现代放疗技术高剂量少分次模式治疗胰腺癌的研究进展·····	夏廷毅 (346)
基于分子分型和分子分期的胰腺癌个体化治疗新策略·····	王理伟 崔玖洁等 (349)
胰腺癌外科治疗现状·····	郝纯毅 (354)
2012 年中医药治疗胰腺癌的应用和探索 ·····	刘鲁明 (359)
晚期胰腺癌药物治疗的现状和展望·····	龚新雷 秦叔逵 (362)
“山重水复?柳暗花明?”——大肠癌预后及疗效预测分子指标研究现状与进展 ·····	袁响林 (373)
小肠癌化疗及分子靶向治疗的研究现状和进展·····	顾康生 吴婧婧 (380)
不可切除转移性结直肠癌的治疗策略·····	林英城 蔡浩权 (383)
初始可切除结直肠癌肝转移的治疗选择:新辅助化疗还是直接手术? ·····	陈功 (386)
结直肠癌肺转移综合治疗的进展·····	欧阳学农 黄倩 (392)
浅析结直肠癌伴肝转移病例姑息性手术治疗的策略·····	李国立 黎介寿 (395)
晚期结直肠癌分子靶向治疗进展·····	徐瑞华 任超 (398)
遗传性结直肠癌的诊治进展·····	张苏展 (402)
当前直肠癌治疗中规范病理诊断的现状和难点·····	顾晋 (409)
转移性大肠癌分子靶向治疗进展带来的新启示与思考·····	郭伟剑 (412)
转移性结直肠癌内科治疗进展·····	李进 (416)
贝伐珠单抗辅助治疗临床研究带来的思考·····	徐农 (420)
胃肠间质瘤的靶向治疗及存在的问题·····	师英强 (426)
胃肠间质瘤诊治的成功对其他消化道肿瘤的启示·····	李健 (429)
胃肠胰神经内分泌肿瘤的诊治现状·····	刘天舒 (432)
胃肠胰神经内分泌肿瘤诊断治疗:问题与展望 ·····	梁后杰 (441)
胃肠胰神经内分泌肿瘤的治疗进展·····	徐建明 (443)

泌尿系统肿瘤

2012 年肾癌治疗进展综述	郭军 (447)
膀胱尿路上皮癌病理分级要点解读	马建辉 郑闪 (450)
前列腺癌的内分泌治疗进展	王秀问 (454)
微创治疗肾癌前列腺癌——路在何方	叶定伟 (459)
中高危前列腺癌的综合治疗	伍钢 丁乾 (463)

妇 科 肿 瘤

分子靶向药物在妇科恶性肿瘤治疗中应用的研究进展	李力 张洁清 (467)
妇科恶性肿瘤淋巴结转移与临床处理	吴小华 张丹丹 (471)

血液系统肿瘤

2012 年恶性血液病临床研究展望	马军 (476)
复发难治性 AML 的治疗	金洁 (481)
T 细胞肿瘤新分子靶标和靶向治疗前景	李扬秋 吴秀丽 (483)
2012 非霍奇金淋巴瘤的主要进展	林桐榆 (489)
2012 年恶性淋巴瘤治疗新看点解析及药物进展	石远凯 邢锴元 (492)
滤泡性淋巴瘤治疗中的疑惑和应对策略	王华庆 (497)
复发难治性慢性淋巴细胞白血病的治疗进展	王华庆 邱立华 (503)
皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤研究进展	张明智 严家芹 (510)
套细胞淋巴瘤治疗方案的选择和建议	王华庆 (513)
诱导淋巴瘤发生的重要信号传导通路及相应靶向药物研究现状	朱军 丁宁 (518)
治疗恶性淋巴瘤的几个新药临床研究荟萃	曹军宁 (523)
结外 NK/T 细胞淋巴瘤诊治新进展	黄慧强 白冰 (526)
结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤的治疗进展	李晔雄 (529)
Brentuximab Vedotin: 治疗霍奇金淋巴瘤和系统性间变型大 T 细胞淋巴瘤的新型抗体 - 药物偶联制剂	宋文儒 宋玉琴 (537)

其 他

肿瘤姑息治疗——问题与对策	李萍萍 (539)
经典型骨肉瘤临床诊断及治疗专家共识	牛晓辉 王洁 (541)
肉瘤靶向治疗的人群特征	吴穷 秦叔逵 (556)
恶性肿瘤的基因组学——新一代高通量序列技术的临床应用	邱林 马军 (561)
肿瘤 TKI 药物耐药机制及其对策	罗荣城 黄娜 (565)
2012 年黑色素瘤治疗新进展	郭军 (569)
肿瘤放射治疗——已知与未知	于金明 (572)
EGFR 酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 的获得性耐药的研究进展和展望	张力 赵媛媛 (574)
抗肿瘤药物新靶点研究进展和研发趋势分析	陈晓媛 张虹等 (576)

美国食品药品监督管理局(FDA)对于细胞治疗的监管	刘克 (581)
全面、动态治疗肿瘤——关注肿瘤异质性	盛立军 任国华 (584)
现代肿瘤治疗中外科角色的演变	尹路 林谋斌等 (587)
重视隆突性皮肤纤维肉瘤的诊治	陈振东 王盈等 (591)
营养、免疫与肿瘤的认识进展	陈锦飞 魏晓为 (594)
中医肿瘤在历史积淀下的创新与发展	林洪生 (597)
中医治疗肿瘤,路在何方?	郭勇 钱丽燕 (600)
Novel Biomarkers for Cancer Diagnosis, Prognosis, Targeted Therapy and Clinical Trials	刘德龙 袁瑞荣 (603)
分子标志物指导的恶性肿瘤个体化治疗	姜文奇 李志铭 (605)
miRNA 在肿瘤个体化诊治中的应用新进展	束永前 高雯 (607)

肺癌预防性脑照射的研究进展

杭州市第一人民医院医疗集团 杭州市肿瘤医院 马胜林

肺癌患者经过治疗后,面临三种治疗失败的潜在风险:局部复发、脑外器官转移、脑转移。而随着多元化诊治手段的发展,脑转移日渐成为影响患者预后的关键因素。发生脑转移后,不仅生存期短(全脑放疗中位生存期仅4~6个月^[1,2]),而且患者生活质量受到严重影响。因此,如何有效预测及预防肺癌脑转移的发生,有选择的实施预防性脑照射(prophylactic cranial irradiation, PCI)日益成为临床关注的热点。

一、PCI 用于小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC)

SCLC 生物学行为激进,首诊时约15%^[3]的病例合并脑转移,局限期小细胞肺癌治疗后达完全缓解(complete remission, CR)的患者约50%^[4]会出现脑转移,因此PCI的研究首先在SCLC中开展。

(一) PCI 在局限期小细胞肺癌中的应用

自美国癌症和白血病B组(Cancer and Leukemia Group B, CALGB)于1974年第一次在临床应用PCI以来,许多临床试验相继证实了PCI可显著降低SCLC患者脑转移的发生率,但均未能证明PCI对总生存(overall survival, OS)的改善。在此背景下,Auperin等^[5]对7项临床随机对照试验进行了荟萃分析。该分析共入组987例CR的小细胞肺癌患者,其中85%为局限期小细胞肺癌患者,15%为广泛期小细胞肺癌患者。分析发现治疗组与对照组相比脑转移率降低了25% ($P<0.001$),3年生存率提高了5.4% ($P=0.01$)。由此明确了PCI用于CR小细胞肺癌患者,不仅降低了脑转移的发生率,对于OS的改善同样有益处。尽管确立了PCI在局限期小细胞肺癌治疗中的地位,但是近1/3的患者接受PCI治疗后仍然发生了脑转移,这部分患者对再次放疗的有效率不到50%,预计生存期4~6个月^[6]。另外,该研究按全脑照射剂量8、24~25、30以及36~40Gy将接受PCI的患者分为4组,发现脑转移发生风险分别会降低24%、48%、68%和73%,那么这种剂量相关的疗效是否会转化为生存优势?人体对剂量的提高能否耐受?这提示我们需要进一步摸索一个最佳治疗剂量,尽可能降低脑转移发生率,同时要考虑可能的神经系统损伤。

Le Pécoux等^[7]公布了一项随机临床研究(PCI 01-

EULINT1),比较了高剂量和标准剂量预防性脑照射在预防达到CR的局限期小细胞肺癌脑转移发生中的作用。该试验将720例获得CR的局限期小细胞肺癌患者随机分为标准剂量组(25Gy/10次)和高剂量组(36Gy),高剂量组分为两种剂量分割模式,分别是常规分割(36Gy/18f/18d)和加速超分割(36Gy/24f/16d)。主要研究终点是2年的脑转移发生率,次要研究终点为生存期、生活质量和迟发后遗症的评定。该试验共入组720例患者,中位随访时间为39个月,结果显示2年累积脑转移发生率以高剂量组为优(16% vs 22%, $P=0.005$)。令人意外的是,PCI高剂量组出现了更多的胸内疾病进展(48% vs 40%, $P=0.02$),2年生存率差于PCI低剂量组(37% vs 42%, $P=0.05$)。然而不能简单凭上述结果就理解为高剂量PCI无法为患者带来生存的获益,甚至说是有害的。该研究设计的首要终点指标为2年脑转移发生率,尚缺乏足够的统计数据检测出生存上的优劣,因此,两组生存上差异可能是一个假阳性的结果。另外,尽管该试验提供的两组患者基线特征分布均衡,但未提供一组非常重要的信息,那就是胸部放疗剂量的分割、时机等,考虑到该研究纳入了包括22个国家157个研究中心的患者,在胸部放射治疗的实施中可能存在较大的差异。我们知道,近20年来,局限期小细胞肺癌治疗最大的进展就是胸部放射治疗以及PCI的应用,PCI高剂量组中较差的胸内疾病控制以及较差的预后可能与此有关。

肿瘤放射治疗协作组织(The Radiation Therapy Oncology Group, RTOG)0212^[8]是PCI 01-EULINT1试验的参与组之一,它的研究目的是评价高PCI剂量对神经系统的毒性和生活质量的影响。该试验发现虽然不同剂量PCI组患者包括NPTB的4项指标和生活质量的2项量表无统计学差异,但低剂量组(总照射剂量25Gy)发生中枢神经系统毒性(CNT)的风险显著低于高剂量组(总照射剂量36Gy, $P=0.02$),因此目前高剂量不作为常规推荐。

(二) PCI 在广泛期小细胞肺癌中的应用

欧洲癌症研究与治疗组织(European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC)放射肿瘤和肺癌组在2007年公布了一项随机临床试验^[9],对获得缓解的广泛期小细胞肺癌患者进行了PCI随机对照研究。将286名18~75岁,PS评分0~2分,无脑转移或脑膜转移证据,且既往行4~6

周期化疗获得缓解的病人在化疗结束 4~6 周内入组该研究,随机分为 PCI 组(20-30Gy)和对照组。研究结果显示 PCI 显著减少了脑转移发生($P<0.001$, HR=0.27, CI:0.16~0.44),1 年累积发生脑转移 PCI 组为 14.6%,对照组为 40.4%;且显著延长了无病生存率(disease-free survival, DFS)(12 周 vs 14.7 周)和 OS(5.4 个月 vs 6.7 个月),1 年生存率分别为 27.1% 和 13.3%。该研究显示了对化疗后缓解的广泛期小细胞肺癌患者进行 PCI 耐受性较好,脑转移发生降低,1 年生存率提高,对广泛期小细胞肺癌的治疗带来了新的治疗策略。

基于目前已有的证据,2012 年的 NCCN 指南对小细胞肺癌 PCI 进行了规范,PCI 推荐剂量为 25Gy/10f 或者 30Gy/15f,对于广泛期小细胞肺癌患者,由于预计生存期较短,可酌情给予 20Gy/5f 的剂量。

二、PCI 用于非小细胞肺癌

小细胞肺癌行 PCI 的价值已经明确,而局部晚期非小细胞肺癌(locally advanced non-small cell lung cancer, LA-NSCLC)同样面临较高的脑转移风险,但其应用 PCI 仍存在较多争议。一些早期临床研究显示,由于局部及全身治疗措施不力,多数患者在脑转移出现之前就死于局部区域复发或远处转移,这就使得 PCI 对生存率几乎没有影响。但是近年来,由于放射治疗技术的更新、新一代化疗药物及靶向治疗药物的出现以及综合治疗的进展,LA-NSCLC 的生存率有了一定的延长,而影像学技术的进步也使得更多的脑转移得以明确诊断,脑转移累积发生率为 17%~54%^[10,11,12,13],15%~40%^[9,14,15,16]的患者以脑转移为首发治疗失败原因,LA-NSCLC 中枢神经系统转移的问题日益突出。能否将 PCI 在小细胞肺癌中运用的成功经验在 LA-NSCLC 中得到复制值得深入研究。

Laurie 等^[17]分析了四项西南肿瘤组(Southwest Oncology Group, SWOG)肺癌放疗的临床研究,旨在评估脑转移的发生率及发生的时间。研究共入组 422 例患者,结果显示 71 例脑转移中,46% 的病例发生在诊断后 16 周以内,83% 发生在诊断后 1 年之内。如此高的脑转移发生率诉求更为有效的脑转移治疗方法。PCI 作为一种治疗方法在多项临床试验中反复研究。

在过去为数不多的对 LA-NSCLC 患者行 PCI 的随机临床研究^[18,19,20,21,22,23]中我们可以看到,PCI 组较对照组脑转移的发生率显著降低,但对 OS 无明显影响。基于此,许多学者致力于寻找非小细胞肺癌脑转移的高危因素、脑转移发生风险预测分子标志物,以及探讨治疗方法对脑转移发生的影响,以便能对这部分患者采取更为积极的预防措施。

(一) 非小细胞肺癌发生脑转移的高危人群

明确脑转移的易发人群和 PCI 的合适人群,不仅可以减少“陪治”,减少医疗资源的浪费,还能最大程度地发挥 PCI 的价值。从以往的临床研究来看,脑转移的易发因素可能包括以下几项:腺癌(脑转移的发生率为 24%~36%^[24,25]),年龄<60 岁^[26],女性^[27],T、N 分期高^[28,29]等。

(二) 脑转移发生风险预测分子标志物

传统的肿瘤或患者相关的脑转移预测因素有着一定的局限性,利用分子标记物预测脑转移是目前较有希望的研究方

向。D'Amico 等^[30]回顾分析了 202 例 I 期 NSCLC 的手术标本,其中 25 例最终发生了孤立性脑转移。在这项研究中,所有标本都进行了 8 个分子标记物的检测,分别是:erbB2, p53, factor VIII, EphA2, E-cadherin, UPA, UPAR 和 PAI-1。结果显示 P53、UPA 高表达与脑转移的发生相关,E-cadherin 表达者脑转移发生率降低。而 Bubb 等^[31]比较了 29 例肺癌合并脑转移与 29 例配对无脑转移肺癌病理标本,检测 Ki-67、p53 和 bcl-2 的表达情况,原发肿瘤和脑转移肿瘤的检测结果高度相关,但上述 3 个标志物对脑转移发生均无预测能力。这些研究提示了分子标记物在局部晚期非小细胞肺癌脑转移的预测价值,但是此领域尚需深入探索,目前还没有明确的脑转移预测标志物。马胜林等对肿瘤干细胞干性维持基因、表皮-间质转化相关基因、脑组织特异表达基因、炎症因子等四类共 47 个基因在肺癌脑转移瘤中的表达进行了研究,结果值得期待。

(三) 治疗方法对脑转移发生的影响

研究表明,LA-NSCLC 患者接受化疗后由于降低远处转移率可显著改善生存,但是化疗无法有效阻止脑转移的发生,甚至有研究显示诱导化疗与脑转移的发生相关。Andre 等^[32]对 267 例局部晚期非小细胞肺癌患者作了回顾性分析,结果提示手术+术前化疗虽然降低了脑外器官转移与局部复发风险,但对生存期的延长不明显,可能原因是术前化疗推迟了局部治疗时机,在一定程度上增加了脑转移的发生风险,使得术前化疗+手术对患者的潜在受益被脑转移的高风险所抵消。Robnett 等^[33]报道 150 例化疗+放疗病例,脑转移的发生率由单纯放疗的 20% 增加到 39%。这可能与延迟局部治疗增加转移风险以及诱导化疗降低其他部位转移风险,致脑转移比例增高(竞争风险)有关。此外,也有学者探讨不同化疗药物选择对脑转移风险的影响,Ortuzar 等^[34]总结了评价 Pemetrexed 用于晚期肺癌的 III 期临床研究,提示 Pemetrexed 可能降低脑转移风险。尽管这是一项回顾性研究,且只对症状性脑转移进行分析,但仍反映出培美曲塞在抑制非鳞癌晚期 NSCLC 患者脑转移的发生上可能有一定作用,在脑转移的化疗药物选择方面给我们一个良好的启示。马胜林等^[35]在 2008 年的 ASCO 年会上对 41 例经吉非替尼治疗长期有效或疾病稳定的患者进行临床特点分析,发现吉非替尼治疗后主要转移部位是脑(22%),是其治疗失败的主要原因,而 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center(MSKCC)报道吉非替尼治疗后脑转移率高达 33%^[36]。其原因可能是与吉非替尼不易穿过血脑屏障有关。因此晚期 NSCLC EGFR-TKI 治疗有效患者 PCI 预防脑转移瘤的发生将更有意义,相关研究 Prophylactic Cranial Irradiation in Erlotinib/Gefitinib-responders With Non-small Cell Lung Cancer(NSCLC)(RT1001)正在进行中(临床试验注册号:NCT01158107)。

另一方面,目前关于吉非替尼对 NSCLC 患者脑转移灶治疗有效的个例报道相对较多,马胜林等^[37]报道了 21 例吉非替尼联合全脑放疗治疗 NSCLC 脑转移的疗效观察,结果提示吉非替尼+WBRT 有较好耐受性和初步疗效。这一临床现象与既往认为吉非替尼不易穿过血脑屏障的认识相背。马胜林等^[38]在 2011 年 WCLC 年会上报道了对 6 例患者脑脊液及血清中吉非替尼浓度进行测定,其中两例患者已测得放疗前后脑脊液的浓度,结果显示放疗前后吉非替尼脑脊液浓度似乎

无差别,分析原因可能是脑转移瘤已经破坏血脑屏障,因而吉非替尼对脑转移瘤患者有效。

(四) PCI 用于 NSCLC 的临床研究

PCI 用于 NSCLC 已有较多临床结果报道,5 项^[39,40,41,42,43]非随机临床研究显示 PCI 可使颅外疾病控制的 LA-NSCLC 患者获益。其中 Stuschke 等^[43]将已接受新辅助化疗、术前放化疗、手术的患者分为两组,47 例 PCI 组患者接受 PCI 治疗,28 例对照组患者没有接受 PCI 治疗,发现 4 年脑转移首发失败率从 30% 降至 8%,且总的脑转移率也从 54% 降至 13%。值得注意的是,在新辅助化疗获得完全或部分缓解的患者中,PCI 降低 50% 的死亡率,这提示了治疗达缓解的病人能从 PCI 中最大程度的获益。

目前已报道 6 项 PCI 用于 NSCLC 的随机临床研究,其结果大体一致:PCI 能降低 NSCLC 患者脑转移发生率,但不能延长 OS。20 世纪 80 年代 RTOG 组织的试验中,患者的原始治疗未包括化疗,中位生存期仅 8 个月,许多患者在发生脑转移之前就已经死亡。低效的局部治疗与缺乏系统治疗导致了局部复发与脑外器官转移。Russell^[20]也认为:没能有效的控制局部和脑外器官疾病的进展,PCI 没能对生存期产生影响并不奇怪。Umsawasdi^[21]的研究中,PCI 组脑转移发生率明显降低,发生脑转移的间隔延长,中位生存期两组间没有显著差异。

德国协作组^[22]的治疗方式是较为激进的,该试验共入组 112 例Ⅲ期可手术的患者,随机分为 A 组和 B 组。A 组患者接受手术及术后 50~60Gy 辅助放疗,B 组患者接受术前 3 个周期的 PE 方案新辅助化疗+(PE 联合 45Gy,1.5Gy,2 次/天)同步放化疗+手术+PCI(30Gy/15f)。在中位随访 116 个月后,5 年脑转移的首发失败率为 7.8% vs 34.7%,5 年全部脑转移率为 9.1% vs 27.2%。由此我们也得出了相近的结论:PCI 明显减少了脑转移的总体发生率和作为首发转移的发生率。该研究为随机分组,个体情况大体平衡,但两组的基础治疗方法不同,PCI 组较对照组采用了更为激进的治疗方法,因此脑转移率的差异既可能是 PCI 所致,也可能是对照组患者没有及时进行化疗的结果。此外,该试验指出 PCI 没有增加中枢神经系统的晚期损伤几率。

上述试验均显示 PCI 可降低或延缓脑转移的发生,但没有一个单独的临床研究显示 PCI 显著提高总生存状况。目前,减少局部晚期非小细胞肺癌脑转移发生率能提高患者长期生存率的假设尚未得到证实。

由于综合治疗水平的提高,局部晚期非小细胞肺癌的控制水平较前有很大的改观,常规治疗方法大大降低了脑外转移的发生率,但对脑转移束手无策,大脑相对地成为了治疗盲区。同时随着生存期的延长,脑转移的发生率也逐步上升,故有必要重新评估 PCI 的价值。为此开展了 RTOG 0214 试验^[23],入组的ⅢA 期、ⅢB 期的患者已完成胸部病灶的根治性治疗(手术或同步放化疗),无局部区域进展或远处转移。随机分为 PCI 和观察组,脑部放疗统一剂量为 30Gy/15f/3w,观察指标包括生存期、无病生存期、患者的生活质量、神经认知功能等。该试验计划入组 1058 例患者,实际入组 356 例患者,最终因入组效率低于 2007 年 8 月提前终止。结果显示 1 年的 OS 及 DFS 无显著差异,而 PCI 组较对照组发生脑转移的机会

显著减少,亦即得出了与之前随机试验相似的结果。神经认知功能和生活质量结果尚未报道。

此外,吴一龙等开展的一项随机多中心Ⅲ期临床研究(临床试验注册号:NCT00745797)对晚期非小细胞肺癌患者化疗后 PCI 进行了探讨。该研究将仅接受过 3~6 个周期化疗并且有临床获益(SD+RR)的晚期非小细胞肺癌患者随机分为 PCI 组和对照组,PCI 组接受 30Gy/10f 预防性照射,主要终点是脑转移发生率,次要终点是 1 年生存率、总生存、放射性脑损伤发生率。研究正在进行中,从目前的结果来看 PCI 可降低或延迟化疗后晚期非小细胞肺癌患者脑转移的发生率,但对总生存是否有益处尚不得而知。另一项研究是 Ritsuko Komaki 等对可切除的肺上沟瘤综合治疗的研究(临床试验注册号:NCT00984997),旨在评估治疗副反应、局部控制率以及局部复发远处转移易发的部位及发生时间,其结果值得拭目以待。

与小细胞肺癌不同,PCI 在非小细胞肺癌中的运用没有得到 NCCN 指南推荐。PCI 可以降低局部晚期非小细胞肺癌脑转移的发生率,但不能提高总生存,同时可能造成神经系统损害。因此,临床医生需要根据病人个体化权衡利弊做出选择。

三、PCI 对神经认知功能的影响

尽管许多证据指出 PCI 可以降低肺癌患者脑转移的发生率,但临床医生仍然很难毫无顾虑地将它推荐给患者,因为它有可能引起神经系统并发症。Arriagada 等^[4]以神经心理学测试及脑 CT 在治疗前以及治疗后 6、18、30、48 个月对患者进行评价,发现接受 PCI 组与对照组相比,神经系统功能受损的发生概率、CT 显示脑萎缩和脑室扩张的发生率均无显著差异。相似的结果同样见于 Gregor 等^[44]报道的 314 例 SCLC,患者被分为 PCI 和观察两组,在 PCI 前、治疗 6 个月和 1 年内均存在 NCF 及 QoL 的降低,但两组之间差异无显著性。之前提到的德国协作组^[22]的一项Ⅲ期研究,前瞻性记录 112 例 NSCLC 患者的 NCF 资料,生存超过 4 年者未发现 NCF 上的差异,缺陷是缺乏基线 NCF 测试。从目前的研究来看,我们至少可以得出在 20~30Gy,2~3Gy/f 的 PCI 剂量下,治疗后 12 年内不会引起明显的神经认知功能的下降,但长期的副作用仍需进一步研究。

四、PCI 脑部损伤可能的机制

关于 PCI 的毒性报道主要来源于在 SCLC 的使用。早期文献指出:PCI 远期副反应包括大脑认知减退和小脑功能失调,近期有研究指出学习、记忆功能减退是由于放射线对海马体的破坏。De Angelis 等^[45]研究认为接受全脑放疗的脑转移患者病程超过 1 年的会有 11% 发生痴呆。Abayomi 等^[46]报道海马体相关功能减退在 WBRT 后明显增加。Monje 等^[47]发现海马体中干细胞对射线极为敏感,放射性的炎症可以导致微环境的改变而迫使神经元祖细胞分化为胶质细胞造成神经细胞的缺失,记忆的减退。

基于上述研究,我们可以做出合理假设:如果行 WBRT 时选择性避开海马体或许可以减少或者延迟神经系统损害

的发生率。然而海马体位于大脑中心位置,以及它特殊的解剖结构对我们造成了一定的困扰。Gondi 等^[48]在此做了一定的尝试,试验回顾性分析了 5 例曾接受全脑放疗的患者,发现 LINAC-based IMRT 与 TOMO 相比,同样可以在保证靶区剂量的同时可以做到给予海马体保护,因此采用精确放疗技术来减少 PCI 的神经毒性以及改善总生存和生活质量是合理可行的。

此外,应用药物阻止或者延缓 PCI 神经毒性的发生也是 PCI 研究的一个重要内容,正在进行的随机、双盲、安慰剂对照试验 RTOG0614 (临床试验注册号: NCT00566852) 旨在研究抗老年痴呆药物美金刚是否能够预防全脑放疗的副作用,结果值得期待。

脑转移已经成为了肺癌患者治疗失败的最主要因素。现有临床研究证实 PCI 能降低完全缓解的 SCLC 患者脑转移的发生率,提高其生存率。由于还没有足够的证据支持 PCI 在 LA-NSCLC 中的应用,目前临床医生尚需根据病人个体化权衡利弊做出选择。此外,期待更多研究在解决 PCI 神经系统损伤的问题上有所进展,使其临床价值得到提升。

参 考 文 献

1. Langer CJ, Mehta MP. Current management of brain metastases, with a focus on systemic options. *J Clin Oncol*, 2005, 23 (25): 6207-6219.
2. Kepka L, Cieslak E, Bujko K, *et al.* Results of the whole-brain radiotherapy for patients with brain metastases from lung cancer: the RTOG RPA intra-classes analysis. *Acta Oncol*, 2005, 44 (4): 389-98.
3. Hochstenbag MM, Twijnstra A, Wilmink JT, *et al.* Asymptomatic brain metastases (BM) in small cell lung cancer (SCLC): MR-imaging is useful at initial diagnosis. *J Neurooncol*, 2000, 48 (3): 243-8.
4. Arriagada R, Le Chevalier T, Borie F, *et al.* Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *J Natl Cancer Inst*, 1995, 87 (3): 183-190.
5. Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, *et al.* Prophylactic Cranial Irradiation for Patients with Small-Cell Lung Cancer in Complete Remission. *N Engl J Med*, 1999, 341 (7): 476-484.
6. Castrucci WA, Knisely JP. An update on the treatment of CNS metastases in small cell lung cancer. *Cancer J*, 2008, 14 (3): 138-46.
7. Le Péchoux C, Dunant A, Senan S, *et al.* Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. *Lancet Oncol*, 2009, 10 (5): 467-474.
8. Wolfson AH, Bae K, Komaki R, *et al.* Primary analysis of a phase II randomized trial Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0212: impact of different total doses and schedules of prophylactic cranial irradiation on chronic neurotoxicity and quality of life for patients with limited-disease small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 81 (1): 77-84.
9. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, *et al.* Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2007 Aug 16; 357 (7): 664-672.
10. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, *et al.* Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages III A (N2) and III B nonsmallcell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol*, 1995, 13 (8): 1880-1892.
11. Andre F, Grunenwald D, Pujol JL, *et al.* Patterns of relapse of N2 nonsmall-cell lung carcinoma patients treated with preoperative chemotherapy: should prophylactic cranial irradiation be reconsidered? *Cancer*, 2001, 91 (12): 2394-2400.
12. Gaspar LE, Chansky K, Albain KS, *et al.* Time from treatment to subsequent diagnosis of brain metastases in stage III nonsmall-cell lung cancer: a retrospective review by the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol*, 2005, 23 (13): 2955-2961.
13. Strauss GM, Herndon JE, Sherman DD, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy followed by surgery in stage III A nonsmall-cell carcinoma of the lung: report of a Cancer and Leukemia Group B phase II study. *J Clin Oncol*, 1992, 10 (8): 1237-1244.
14. Cox JD, Yesner RA. Adenocarcinoma of the lung: recent results from the Veterans Administration Lung Group. *Am Rev Respir Dis*, 1979, 120 (5): 1025-1029.
15. Carolana H, Suna AY, Bezjak A, *et al.* Does the incidence and outcome of brain metastases in locally advanced non-small cell lung cancer justify prophylactic cranial irradiation or early detection? *Lung Cancer*, 2005, 49 (1): 109-115.
16. Robnett TJ, Machtay M, Stevenson JP, *et al.* Factors affecting the risk of brain metastases after definitive chemoradiation for locally-advanced non-small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol*, 2001, 19 (5): 1344-1349.
17. Gaspar LE, Chansky K, Albain KS, *et al.* Time from treatment to subsequent diagnosis of brain metastases in stage III non-small-cell lung cancer: a retrospective review by the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2005 May 1; 23 (13): 2955-61.
18. Cox JD, Stanley K, Petrovich Z, *et al.* Cranial irradiation in cancer of the lung of all cell types. *JAMA*, 1981, 245 (5): 469-472.
19. Mira JG, Miller TP, Crowley JJ. Chest irradiation vs. chest irradiation plus chemotherapy with or without cranial prophylactic brain radiotherapy in localized non small cell lung cancer. A South West Oncology Group randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1990, 19: 145.
20. Russell AH, Pajak TE, Selim HM, *et al.* Prophylactic cranial irradiation for lung cancer patients at high risk for development of cerebral metastasis: results of a prospective randomized trial conducted by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int*

- J Radiat Oncol Biol Phys, 1991, 21 (3):637-643.
21. Umsawasdi T, Valdivieso M, Chen TT, et al. Role of elective brain irradiation during combined chemoradiotherapy for limited disease non-small cell lung cancer. J Neurooncol, 1984, 2 (3):253-259.
 22. Pöttgen C, Eberhardt W, Grannass A, et al. Prophylactic cranial irradiation in operable stage IIIA non small-cell lung cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy: results from a German multicenter randomized trial. J Clin Oncol, 2007, 25 (31):4987-4992.
 23. Gore EM, Bae K, Wong SJ, et al. Phase III comparison of prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer: primary analysis of radiation therapy oncology group study RTOG 0214. J Clin Oncol, 2011, 29 (3):272-278.
 24. Komaki R, Scott CB, Byhardt R, et al. Failure patterns by prognostic group determined by recursive partitioning analysis (RPA) of 1547 patients on four radiation therapy oncology group (RTOG) studies in inoperable nonsmall-cell lung cancer (NSCLC). Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998, 42 (2):263-267.
 25. Robnett TJ, Machtay M, Stevenson JP, et al. Factors affecting the risk of brain metastases after definitive chemoradiation for locally advanced non-small-cell lung carcinoma. J Clin Oncol, 2001, 19 (5):1344-1349.
 26. Ceresoli GL, Reni M, Chiesa G, et al. Brain metastases in locally advanced non-small cell lung carcinoma after multimodality treatment: risk factors analysis. Cancer, 2002, 95 (3):605-612.
 27. Keith B, Vincent M, Stitt L, et al. Subsets more likely to benefit from surgery or prophylactic cranial irradiation after chemoradiation for localized non-small cell lung cancer. Am J Clin Oncol, 2002, 25 (6):583-587.
 28. Bajard A, Westeel V, Dubiez A, et al. Multivariate analysis of factors predictive of brain metastases in localised non-small cell lung carcinoma. Lung Cancer, 2004, 45 (3):317-323.
 29. Ceresoli GL, Reni M, Chiesa G, et al. Brain metastases in locally advanced non-small cell lung carcinoma after multimodality treatment: risk factors analysis. Cancer, 2002, 95 (3):605-612.
 30. D'Amico TA, Aloia TA, Moore MB, et al. Predicting the sites of metastases from lung cancer using molecular biologic markers. Ann Thorac Surg, 2001, 72 (4):1144-1148.
 31. Bubb RS, Komaki R, Hachiya T, et al. Association of Ki-67, p53, and bcl-2 expression of the primary non-small-cell lung cancer lesion with brain metastatic lesion. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 53 (5):1216-1224.
 32. Andre F, Grunenwald D, Pujol JL, et al. Patterns of relapse of N2 nonsmall-cell lung carcinoma patients treated with preoperative chemotherapy: should prophylactic cranial irradiation be reconsidered? Cancer, 2001, 91 (12):2394-2400.
 33. Robnett TJ, Machtay M, Stevenson JP, et al. Factors affecting the risk of brain metastases after definitive chemoradiation for locally advanced non-small-cell lung carcinoma. J Clin Oncol, 2001, 19 (5):1344-1349.
 34. Ortuzar W, Hanna N, Pennella E, et al. Brain metastases as the primary site of relapse in two randomized phase III pemetrexed trials in advanced non-small-cell lung cancer. Clin Lung Cancer, 2012, 13 (1):24-30.
 35. Ma S, Xu Y, Deng Q, et al. Clinical features of gefitinib-responders with non-small cell lung cancer. J Clin Oncol, 2008, 26 (15S):19136.
 36. Omuro AM, Kris MG, Miller VA, et al. High incidence of disease recurrence in the brain and leptomeninges in patients with nonsmall cell lung carcinoma after response to gefitinib. Cancer, 2005, 103 (11):2344-2348.
 37. Ma S, Xu Y, Deng Q, et al. Treatment of brain metastasis from non-small cell lung cancer with whole brain radiotherapy and Gefitinib in a Chinese population. Lung Cancer, 2009, 65 (2):198-203.
 38. Xu Y, Ma S, Lin N, et al. Cerebrospinal fluid concentration of gefitinib in patients with central nervous system metastases of non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol, 2011, 6 [Suppl 2]:S39-1688.
 39. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. J Clin Oncol, 1995, 13 (8):1880-1892.
 40. Strauss GM, Herndon JE, Sherman DD, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy followed by surgery in stage IIIA non-small cell carcinoma of the lung: report of a Cancer and Leukemia Group B phase II study. J Clin Oncol, 1992, 10 (8):1237-1244.
 41. Rusch VW, Griffin BR, Livingston RB. The role of prophylactic cranial irradiation in regionally advanced non-small cell lung cancer. A Southwest Oncology Group Study. J Thorac Cardiovasc Surg, 1989, 98 (4):535-539.
 42. Skarin A, Jochelson M, Sheldon T, et al. Neoadjuvant chemotherapy in marginally resectable stage III M0 non-small cell lung cancer: long-term follow-up in 41 patients. J Surg Oncol, 1989, 40 (4):266-274.
 43. Stuschke M, Eberhardt W, Pottgen C, et al. Prophylactic cranial irradiation in locally advanced nonsmall-cell lung cancer after multimodality treatment: long-term follow-up and investigations of late neuropsychologic effects. J Clin Oncol, 1999, 17 (9):2700-2709.
 44. Gregor A, Cull A, Stephens RJ, et al. Prophylactic cranial irradiation is indicated following complete response to induction therapy in small cell lung cancer: results of a multicentre randomised trial. United Kingdom Coordinating Committee for Cancer Research (UKCCCR) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC).

- Eur J Cancer, 1997, 33 (11): 1752-1758.
45. De Angelis LM, Delattre JY, Posner JB. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology*, 1989, 39 (6): 789-796.
46. Abayomi OK. Pathogenesis of irradiation-induced cognitive dysfunction. *Acta Oncol*, 1996, 35 (6): 659-663.
47. Monje ML, Mizumatsu S, Fike JR, *et al.* Irradiation induces neural precursor-cell dysfunction. *Nat Med*, 2002, 8 (9): 955-962.
48. Gondi V, Tolakanahalli R, Mehta MP, *et al.* Hippocampal-sparing whole-brain radiotherapy: a "how-to" technique using helical tomotherapy and linear accelerator-based intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 78 (4): 1244-1252.

鼻咽癌靶向治疗——挑战与希望并存

华中科技大学同济医学院附属同济医院 胡国清

鼻咽癌是我国南方和东南亚地区最常见的头颈部恶性肿瘤,在这些流行区内,鼻咽癌的年发病率约为 20~50/10 万^[1]。由于鼻咽癌具有高度的侵袭性和转移性,50% 以上的患者在初诊时疾病分期已为局部晚期。多项大型临床试验已证实,同步放化疗在生存获益方面显著优于单纯放疗,是目前局部晚期鼻咽癌的标准治疗模式。尽管如此,仍有 30%~40% 的鼻咽癌患者在治疗后出现局部复发和/或远处转移,最终导致死亡^[2]。因此,这些患者需要更有效的全身性治疗手段来提高生存率,而分子靶向治疗带来了一定的希望。虽然目前分子靶向治疗飞速发展,但鼻咽癌的分子靶向治疗之路却一直在曲折中前进,面临着挑战与希望。笔者将主要结合近两年发表的关于鼻咽癌靶向治疗的重要临床研究及自己实验室的基础实验结果,分别从 EGFR、VEGF、COX-2 三个靶点对鼻咽癌的靶向治疗进行分析探讨。

一、EGFR

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)在 80% 以上的鼻咽癌患者中呈过表达,与疾病分期较晚和不良预后(总生存和无进展生存下降)密切相关^[3]。EB 病毒编码的 LMP1 可以激活 NF κ B 和 STAT3,引起 BCL-3 表达增加,从而上调 EGFR^[4]。这些发现使得以 EGFR 作为治疗鼻咽癌的分子靶点显得科学合理、并富有吸引力。

对于复发或转移性鼻咽癌,大部分应用抗 EGFR 靶向治疗的临床试验结果都是令人失望的。两项应用 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂吉非替尼单药治疗复发或转移性鼻咽癌 II 期临床试验结果均为阴性,吉非替尼的客观有效率均为零。因此两项研究结果均证实吉非替尼对鼻复发或转移性鼻咽癌的疗效甚微,除临床试验以外不推荐用于鼻咽癌的临床治疗^[5-6]。另一项多中心的 II 期临床试验,将抗 EGFR 单克隆抗体西妥昔单抗与卡铂联合应用治疗复发或转移性鼻咽癌,旨在评估西妥昔单抗联合卡铂治疗铂类化疗抗拒的复发或转移性鼻咽癌的有效性和毒性,试验结果显示有一定希望。此研究共有 60 例患者入组,59 例可行疗效评估,其中 7 例达到 PR (11.7%), 29 例 SD (48.3%)^[7]。而 2012 年最新发表的一篇 II 期临床试验的结果是令人失望的,该研究旨在评估复发或晚期鼻咽癌

患者在经过 6 周期吉西他滨 + 铂类化疗后换用厄洛替尼维持治疗的有效性和安全性。研究共入组 20 例患者,19 例患者接受了共 96 个周期化疗。其中 15 例患者化疗后换用厄洛替尼治疗。12 例患者可进行疗效评估,除 3 例患者达到 SD 外,其余所有患者均为 PD。因此研究认为在复发或转移性鼻咽癌化疗后给予厄洛替尼进行维持或二线治疗是无效的^[8]。

对于局部晚期鼻咽癌,抗 EGFR 靶向治疗的临床研究并不多见。基于体外实验西妥昔单抗可以增加顺铂的抗肿瘤作用,以及西妥昔单抗联合卡铂在复发或转移性鼻咽癌中的临床有效性,2012 年 Ma 等报道了一项关于西妥昔单抗联合顺铂同步调强放疗治疗局部晚期鼻咽癌的 II 期临床试验结果^[9]。该研究共入组 30 例患者,分期均为 III~IVB 期,所有患者在接受同步放化疗前 7~10 天给予西妥昔单抗,起始剂量为 400mg/m²,然后接受调强放疗 + 同步每周 DDP [30mg/(m²·week)] 以及西妥昔单抗 [250mg/(m²·week)]。结果发现 26 例患者 (87%) 出现 3~4 级口腔黏膜炎,6 例 (20%) 出现 3 级放射相关皮炎,3 例 (10%) 出现西妥昔单抗相关痤疮样皮疹。这些 3~4 级皮肤和黏膜毒副反应是可以治疗逆转的。中位随访时间为 31.8 个月,2 年无进展生存率为 86.5% (95% CI 74.3% to 98.8%)。而既往多项关于鼻咽癌同步放化疗的研究显示 2 年无进展生存率一般在 70%~80% 之间,由此可见西妥昔单抗 + DDP 同步放化疗是一项切实可行的治疗方案,毒副反应可以耐受,2 年无进展生存率高于既往其他研究。然而本项研究不足在于,首先样本量较小,仅有 30 例患者,其次在患者入组的选择上,24% 的患者为 N0,而其他 III 期临床研究中 N0 的比例约为 0~19%,最后本研究为非随机对照研究,且随访时间尚短,需要进一步的随访。

虽然我们在抗 EGFR 靶向治疗鼻咽癌方面看到一些希望,但在判定抗 EGFR 治疗鼻咽癌的价值方面,我们还面临着一些挑战。首先,由于复发或转移性鼻咽癌患者临床试验人群入组的异质性,试验结果的判定很难确定一个统一的标准。其次,不像酪氨酸激酶抑制剂在非小细胞肺癌中的应用那样,在鼻咽癌中尚未找到疗效预测因子(例如 EGFR 突变和/或 EGFR 拷贝数增加),这也可能解释了目前应用酪氨酸激酶抑制剂试验结果阴性的原因。第三,由于大部分抗 EGFR 靶向治疗鼻咽癌的临床试验结果都是令人失望的,那么弄清