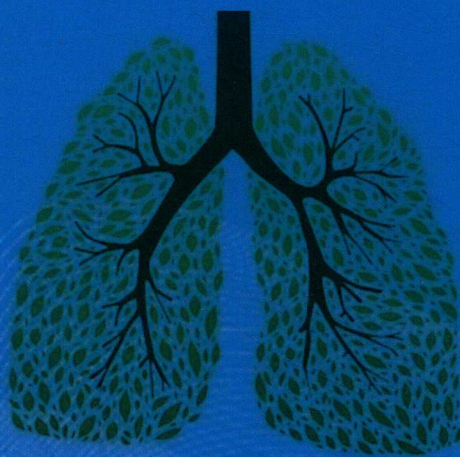


非小细胞肺癌全程管理

主 编 黄 艳 解宝泉



 科学技术文献出版社
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS

非小细胞肺癌全程管理

主编 黄艳 解宝泉

 科学技术文献出版社
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS

· 北京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

非小细胞肺癌全程管理/黄艳, 解宝泉主编. —北京: 科学技术文献出版社, 2018. 5

ISBN 978 - 7 - 5189 - 4490 - 3

I. ①非… II. ①黄… ②解… III. ①肺癌—诊疗 IV. ①R734. 2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2018) 第 108144 号

非小细胞肺癌全程管理

策划编辑: 张 微 责任编辑: 张 微 责任校对: 赵 媛 责任出版: 张志平

出 版 者 科学技术文献出版社

地 址 北京市复兴路 15 号 邮编 100038

编 务 部 (010) 58882938, 58882087 (传真)

发 行 部 (010) 58882868, 58882874 (传真)

邮 购 部 (010) 58882873

官方网址 www.stdp.com.cn

发 行 者 科学技术文献出版社发行 全国各地新华书店经销

印 刷 者 北京九州迅驰传媒文化有限公司

版 次 2018 年 5 月第 1 版 2018 年 5 月第 1 次印刷

开 本 787 × 1092 1/16

字 数 347 千

印 张 15

书 号 ISBN 978 - 7 - 5189 - 4490 - 3

定 价 85.00 元



版权所有 违法必究

购买本社图书, 凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责调换

科技文献出版社

《非小细胞肺癌全程管理》

编委会

主 编

黄 艳 华北理工大学附属医院

解宝泉 华北理工大学附属医院



第一主编简介

黄艳，副主任医师，副教授，医学博士，美国犹他大学访问学者，现任华北理工大学附属医院呼吸内科副主任。担任教育部来华留学生教学临床学科组专家，中华医学会唐山市呼吸病学分会副主任委员，中国抗癌协会河北省肺癌专业委员会委员，中华医学会河北省呼吸病学分会委员，并在国家、省、市等学术团体任职。主要研究方向为肺癌驱动基因及耐药基因研究、肺癌全程管理及综合治疗。目前在研及完成省级课题 5 项、市厅级课题 7 项，获得省级科技进步奖 2 项，市厅级科技进步奖 7 项，实用新型专利 6 项，软件著作权 4 项。在国内外期刊发表论文 30 余篇，出版编著 2 部。



第二主编简介

解宝泉，主治医师，硕士研究生，现工作于华北理工大学附属医院呼吸内科，研究方向为呼吸系统肿瘤。目前已获科研奖项中国煤炭部科学技术奖三等奖1项，发表包括《中国免疫学》《山东医药》等论文10余篇，承担河北省级科研肺癌研究方向课题2项，发明专利2项，新技术5项，在呼吸系统肿瘤研究方面有较深的研究和一定成果。

前 言

肺癌是全世界最常见的癌症，居男性癌症发病的首位和男性癌症死亡的首位，居女性癌症发病的第四位和女性癌症死亡的第二位。非小细胞肺癌是肺癌最常见的类型，占肺癌总数的 80% 以上。近年来，非小细胞肺癌的研究取得了许多具有划时代意义的成就。治疗技术，包括外科治疗、放射治疗、化疗、靶向治疗、免疫治疗、射频消融治疗等也有了很大的提高，肺癌患者的护理及临终关怀也越来越受到重视。因此，总结实践经验，提高临床技术，为肿瘤科医师提供全面、实用性和时效性强的学术专著很有必要。我们在参考大量国内外文献的基础上编写了本书，希望可以给广大同行以参考，互相学习，共同提高。

本书共十七章。主要包括非小细胞肺癌新进展概述、非小细胞肺癌的定义及流行病学特点、非小细胞肺癌病理学、非小细胞肺癌的分类、非小细胞肺癌的临床表现、非小细胞肺癌的诊断及鉴别诊断、非小细胞肺癌外科治疗、非小细胞肺癌的化学治疗、非小细胞肺癌的放射治疗、非小细胞肺癌的其他治疗、晚期非小细胞肺癌诊治、非小细胞肺癌并发症处理、非小细胞肺癌转移的治疗进展、肺癌患者的护理、肺癌患者的康复、肺癌的社会支持、临终关怀的相关内容。文后添加了近几年的指南及专家共识，可以在临床工作中给予指导。本书内容丰富、新颖，视野开阔，实用性强。

本书读者对象为呼吸科相关科室及广大基层医疗机构，包括县级医院、乡镇医院以及社区医疗服务中心的临床医生；同时还包括广大研究生、进修生、医学院校学生等，可作为其工作和学习的工具书及辅助参考资料。

本书编写过程中，得到了多位同道的支持和关怀，他们在繁忙的医疗、教学和科研工作之余参与撰写，在此表示衷心的感谢。

由于时间仓促，专业水平有限，书中难免存在不妥之处，敬请读者和同道批评指正。

黄艳

2018 年 3 月

目 录

第一章 非小细胞肺癌新进展概述	(1)
第二章 非小细胞肺癌的定义及流行病学特点	(11)
第一节 非小细胞肺癌的描述流行病学现状及趋势	(11)
第二节 非小细胞肺癌危险因素	(12)
第三节 基因 - 环境相互作用	(19)
第三章 非小细胞肺癌病理学	(22)
第一节 非小细胞肺癌的病理学概述	(22)
第二节 非小细胞肺癌病理分期	(23)
第四章 非小细胞肺癌的分类	(26)
第五章 非小细胞肺癌的临床表现	(44)
第一节 早期病变损害表现	(44)
第二节 晚期病变损害表现	(46)
第三节 胸腔外转移的表现	(49)
第四节 副肿瘤综合征	(51)
第六章 非小细胞肺癌的诊断及鉴别诊断	(56)
第一节 非小细胞肺癌诊断技术	(56)
第二节 鉴别诊断	(71)
第七章 非小细胞肺癌外科治疗	(73)
第一节 外科手术前的评估	(73)
第二节 术前准备	(74)
第三节 外科手术	(77)
第四节 术后管理	(89)
第八章 非小细胞肺癌的化学治疗	(95)
第一节 非小细胞肺癌的化学治疗概述	(95)
第二节 早期非小细胞肺癌术前化疗	(105)
第三节 晚期非小细胞肺癌化疗	(107)
第四节 手术联合化疗治疗非小细胞肺癌	(114)
第五节 化疗联合放疗治疗非小细胞肺癌	(116)
第六节 化疗联用血管生成抑制药	(117)

第七节 NSCLC 接受化疗联合靶向治疗	(124)
第九章 非小细胞肺癌的放射治疗	(127)
第一节 非小细胞肺癌的放射治疗概述	(127)
第二节 非小细胞肺癌放射治疗的适应证	(130)
第三节 放射治疗和手术的联合应用	(131)
第四节 放射治疗与化疗的联合应用	(132)
第十章 非小细胞肺癌的其他治疗	(135)
第一节 非小细胞肺癌靶向治疗	(135)
第二节 非小细胞肺癌免疫治疗的进展	(138)
第三节 非小细胞肺癌射频消融治疗的进展	(142)
第四节 非小细胞肺癌姑息治疗	(146)
第十一章 晚期非小细胞肺癌诊治	(149)
第一节 晚期 NSCLC 的一线治疗	(149)
第二节 晚期 NSCLC 的维持治疗	(155)
第三节 晚期 NSCLC 的二线治疗	(157)
第四节 NSCLC 靶向药物耐药后的治疗选择	(161)
第五节 晚期 NSCLC 孤立性转移的治疗	(165)
第六节 老年晚期 NSCLC 患者的治疗	(167)
第十二章 非小细胞肺癌并发症处理	(173)
第一节 癌症疼痛的病因	(173)
第二节 癌症疼痛的治疗	(174)
第三节 肺癌骨转移	(176)
第四节 恶性胸腔积液	(182)
第五节 上腔静脉综合征	(185)
第六节 恶性心包积液	(187)
第七节 肺癌脑转移	(188)
第八节 肺癌危急症及处理	(190)
第十三章 非小细胞肺癌转移的治疗进展	(197)
第十四章 肺癌患者的护理	(205)
第一节 心理干预	(205)
第二节 随访及生活质量评分	(209)
第十五章 肺癌患者的康复	(212)
第十六章 肺癌的社会支持	(218)
第十七章 临终关怀	(220)
附录 1 2015 年非小细胞肺癌小分子靶向药物耐药处理共识	(223)
附录 2 中国非小细胞肺癌患者表皮生长因子受体基因突变检测专家共识 (2016 版)	(226)

第一章 非小细胞肺癌新进展概述

一、非小细胞肺癌治疗的新进展

原发性支气管肺癌是当前世界上最常见的恶性肿瘤,且肺癌的发病率和病死率在全世界范围内有逐年增高的趋势。几乎所有国家中,肺癌的男性患者数量均多于女性,并随年龄的增长而逐渐升高。在肺癌的发生率相关危险因素中,烟草的流行尤为相关,工业化的发展及环境的恶化也是肺癌发生的相关危险因素。近年来肺癌的诊断手段及治疗方式取得了很大进步,肺癌的检查技术由 X 线检查发展到肺部增强 CT、正电子发射计算机断层显像(positron emission computed tomography, PET)/CT、气管镜技术等,大大提高了早期诊断率。外科手术治疗肺癌进入到微创胸外科时代,肺癌的化疗药物也发展到第四代,一大批分子靶向药物应用于临床并取得显著疗效。但遗憾的是,肺癌的治疗现状不容乐观,总的 5 年生存率仍在 10% 左右。

1. 手术治疗 对于早期非小细胞肺癌(non-small cell lung, NSCLC)患者(即手术适应证为临床 I 期、II 期以及可以完全切除的 III A 期患者),手术治疗是首选方式,也是唯一的根治疗法。对于部分 III B 期和 IV 期转移性孤立病灶患者,也可予姑息性手术切除治疗或以手术为主的综合治疗。其中一部分 III A 期患者可通过辅助化疗来减小病灶及降低 T、N 分期,然后行手术治疗来提高手术切除治愈率。另外,对于高度怀疑 I 期或 II 期肺癌的患者,各种检查无法确诊,可考虑手术探查。近年来随着胸腔镜技术的开展,对于早期(I 期、II 期)NSCLC 的治疗,胸腔镜下肺叶切除术(或联合辅助化疗)是标准的治疗模式。腔镜手术创伤小、恢复快、对肺功能要求低,胸腔镜手术应用于早期肺癌已成为首选。

2. 化疗 晚期 NSCLC 的一线化疗:大多数 NSCLC 患者在肺癌确诊时已是 III B ~ IV 期,已经失去手术治疗的机会,全身化疗成为首先考虑的方案。能够耐受化疗的患者必须体力状况评分 ≤ 2 分。随着 20 世纪 90 年代以铂类为主的药物产生,联合化疗疗效评估部分缓解率(partial remission, PR)上升为 40%,生存率也得到提高。目前含铂两药方案仍然是标准的一线化疗方案,第三代化疗药物(紫杉醇、吉西他滨、培美曲塞等)与铂类组合的两药方案是主要的一线化疗方案,对合适的患者可以获得很高的总缓解率(25% ~ 35%)以及提高生存率及生活质量。对于常用的铂类,顺铂的消化道反应和肾功能损害较重;而卡铂的骨髓抑制较重,肾毒性较轻。新的化疗药物与非铂类药物的联用也是合理地选择,如吉西他滨 + 多西他赛、吉西他滨 + 长春瑞滨的联合也具有较好的疗效及较低的毒性。对于三药联合方案,虽然化疗的有效率增加,但其不良反应较两药化疗方案多,而且并不增加患者的生存期。在化疗基础上还可选择性联合靶向药物治疗,如抗血管生成

的贝伐单抗、西妥昔单抗、或针对性选择基因阳性的靶向药物。初始化疗患者应在 1~2 个周期后评估其缓解情况,每 2~4 个化疗周期后继续做评估。

维持化疗:一线化疗方案建议不超过 4~6 个疗程。对治疗有反应、疾病稳定者、体力状况评分好的患者,可采用一种低毒性的药物持续治疗。维持化疗可采用紫杉醇、吉西他滨、培美曲塞作为单药维持治疗,且多西紫杉醇优于长春瑞滨;对于腺癌或大细胞癌患者,培美曲塞可作为首选;对于鳞癌患者,吉西他滨具有更好的疗效。

二线化疗:对于一线化疗后疾病进展者,可选用二线化疗。二线化疗方案首选临床新药,如多西他赛、吉西他滨、培美曲塞等。多西紫杉醇是标准的二线化疗药物,而非鳞癌患者应选择具有相似疗效且毒性较低的培美曲塞。

辅助化疗:是指肺癌根治术后的化疗,可杀伤肿瘤细胞局部残留及存在于全血管、淋巴管的微转移灶。对于 I A 期患者,根治术后无须进行化疗;对于部分有高危因素的 I B 期患者,以及 II 期、III 期 NSCLC 患者,可进行术后化疗。一般辅助化疗在术后 3~4 周开始,化疗方案目前以含铂方案为主,同 IV 期的一线化疗方案,一般完成 2~6 个周期。

新辅助化疗:是指早期或局部晚期 NSCLC 患者在接受手术前进行的化疗,可缩小原发灶,降低肿瘤的 T、N 分期,消灭微转移,提高根治手术的成功率以及远期生存率。化疗宜进行 2~3 个周期,同时给予支持治疗;但是新辅助化疗的确切疗效还需进一步临床试验来证实。

3. 靶向治疗 靶向药物治疗在近年来肺癌治疗中取得重大进展,也是肺癌治疗的研究热点。分子靶向治疗对于有特定基因突变类型的肺癌有改善作用。推荐对所有 NSCLC 患者(特别是腺癌患者)进行基因检测,以此选择针对性的靶向治疗药物。若有特定的遗传学改变,如表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)敏感突变和间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)重排者,一线治疗可选择靶向治疗,如厄洛替尼、阿法替尼和克唑替尼。在大部分患者出现肿瘤进展时,应继续使用靶向药物,并根据病情加入其他局部治疗或全身化疗。

(1) EGFR 抑制药:EGFR 是目前最为主要的靶点。EGFR 与其配体结合后,可激活其下游信号通路,释放更多的血管生成因子和促转移因子,从而引起肿瘤细胞的生长和浸润。EGFR 高表达的肿瘤细胞侵袭性强、易转移、疗效差,患者预后不佳。EGFR 的表达与肿瘤细胞的酪氨酸激酶活性有关,以 EGFR 为靶分子的药物中有一类是小分子酪氨酸激酶抑制药(tyrosine kinase inhibitor, TKI),通过竞争性结合 EGFR 酪氨酸区域的三磷酸腺苷(ATP)结合位点抑制 EGFR 活性,包括吉非替尼、厄洛替尼等。第一代的 EGFR-TKI 常在治疗的第一年产生耐药,目前第三代的 EGFR-TKI 已先后进入 III 期临床试验阶段。

吉非替尼是一种口服 EGFR-TKI,属小分子化合物。2003 年 5 月被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准单药用于经含铂类或多西紫杉醇方案化疗失败的晚期 NSCLC。厄洛替尼也是一种 EGFR-TKI,属小分子化合物。2002 年 9 月,美国 FDA 批准其为标准方案治疗无效的晚期 NSCLC 的二线或三线治疗方案。2009 年,美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南推荐,伴有 EGFR 突变、基因扩增或不吸烟的 NSCLC 患者可考虑用厄洛替尼。瑞舒伐他汀和阿托伐他汀的比较研究(SATURN)证实,厄洛替尼能显著延长患者的无进展生存率(PSF),厄洛

替尼的 PSF 是 12.3 周,而安慰剂对照组是 11.1 周。该药的主要不良反应是皮疹、腹泻、皮肤干燥、瘙痒等。皮疹与疗效有显著相关性,可以预示厄洛替尼有效性的持续时间。埃克替尼是我国有完全知识产权的 EGFR-TKI,以吉非替尼作为对照药物,进行随机、双盲双模拟、阳性药物“头对头”研究,均证明具有相似的治疗效果和更小概率的不良反应。

阿法替尼是第二代的 EGFR-TKI,为 EGFR 和人类表皮生长因子受体 2 (HER2) 的双重抑制药。其喹唑啉结构能与 EGFR 和 HER2 不可逆的结合,阻止肿瘤细胞的增生,于 2013 年在美国及欧洲上市。两项多中心、随机、开放标签的第三期临床试验表明,在有 EGFR 突变的 NSCLC 中晚期患者中,以阿法替尼(培美曲塞+顺铂)和吉西他滨+顺铂比较,有力证明了阿法替尼具有疗效优势。阿法替尼对 T790M 突变者也具有一定的作用。阿法替尼最常见的剂量限制性不良反应是腹泻、皮疹、恶心、高血压。

第三代的 EGFR-TKI 有 AZD9291、CO-1686 等。EGFR-TKI 多在服用 1 年左右出现耐药,耐药机制有耐药突变,如 T790M 突变、PIK3CA 突变和旁路激活,如上皮间质转化(EMT)扩增等。其中 EGFR T790M 突变占临床耐药患者的 60% 以上,T790M 可引起 EGFR 空间构象改变,增加 EGFR 和 ATP 的亲合力,从而抑制 EGFR-TKI 的结合力。AZD9291,即 osimertinib,是一种可抑制 T790M 突变的 EGFR 口服制剂,数据支持来源于 411 位患者的两项单臂研究,其中开放标签、随机 I 期临床研究的客观缓解率(ORR)达到 61%,II 期临床研究的 ORR 达到 57%。因此 2015 年 11 月 FDA 审批了 ADZ9291 用于治疗前线 EGFR-TKI 治疗后进展的 EGFR T790M 突变的晚期 NSCLC 患者。CO-1686,即 rociletinib,与 ADZ9221 分子结构类似,也是一种不可逆抑制 T790M 突变的口服制剂,I 期临床研究结果证明,在晚期 NSCLC 的治疗中疗效显著。总体来说,三代的 TKI 较二代的 TKI 与 EGFR 的结合力更强,口服耐受性更好,有轻度腹泻、皮疹和疲乏不适等不良反应。

西妥昔单抗克隆抗体是免疫球蛋白(IgG)型抗人 EGFR 抗体。2004 年,FDA 推荐作为结直肠癌的二线药物治疗,2008 年,大规模的三期临床研究 FLEX 试验证明,西妥昔单抗克隆抗体联合长春瑞滨+顺铂方案治疗 EGFR 表达阳性的晚期 NSCLC,中位总生存期达 11.3 个月,优于传统化疗组的 10.1 个月。西妥昔单抗克隆抗体与标准的一线化疗方案结合有良好的治疗效果。西妥昔单抗克隆抗体的不良反应主要是痤疮样皮疹(总发生率为 80%~90%)、斑丘疹、脂溢性皮炎、乏力,但皮疹可能是西妥昔单抗克隆抗体治疗相关生存益处的独立预测因子,而且随治疗时间的延长症状逐渐减轻。

(2) 棘皮动物微管相关蛋白样 4-间变性淋巴瘤激酶(echinoderm microtubule-associated proteinlike 4-anaplastic lymphoma kinase, EML4-ALK)抑制药:EML4-ALK 成为继 EGFR 后另一种有明确疗效作用的分子标志物。在美国人群中,5%~7% 的 NSCLC 患者存在 EML4-ALK 融合基因。

克佐替尼是针对 EML4-ALK 的靶向治疗新药,是 ALK 和生长因子受体蛋白的抑制药。克佐替尼于 2011 年 8 月被批准用于治疗携带 EML4-ALK 融合基因的晚期 NSCLC。研究显示克佐替尼对于晚期 ALK 基因阳性的 NSCLC 缓解率达到 57%。

色瑞替尼是第二代 ALK 抑制药,对表达 EML4-ALK、核磷蛋白间变性淋巴瘤激酶(NPM-ALK)融合蛋白的细胞有抑制作用。研究证实,色瑞替尼对于 ALK 阳性的患者具

有良好的抗癌性能,包括对克佐替尼治疗无效的患者。FDA 于 2014 年 4 月 29 日批准其用于经克佐替尼治疗后病情恶化或对克佐替尼不耐受的 NSCLC ALK 的治疗。最常见不良反应为腹泻、恶心、转氨酶升高、呕吐、腹痛、疲乏、食欲减退和便秘。另外,其他的 ALK 抑制药,如 AP26113,也进入临床试验阶段。

(3) 血管内皮生长因子(VEGF)单克隆抗体:VEGF 是一种血管生成因子,能促进肿瘤血管的形成,促进肿瘤细胞的血供和营养,VEGF 水平的升高对肿瘤进展有重要的作用。相反,抑制 VEGF 的靶向治疗能抗肿瘤血管形成,对肿瘤的生长有抑制作用。

贝伐单克隆抗体是一种与 VEGF 结合的重组人源化单克隆抗体。E4599 临床试验结果显示,接受贝伐单克隆抗体联合紫杉醇+卡铂联合治疗的 NSCLC 疗效优于仅使用紫杉醇+卡铂方案治疗者,无进展生存期延长 25%。贝伐单克隆抗体的不良反应包括高血压、出血、血栓形成、蛋白尿等,有导致动脉血栓栓塞死亡风险;肺癌坏死、空洞形成会导致患者会出现严重的大咯血。最近的研究证明,贝伐单克隆抗体联合厄洛替尼或一线化疗药物对于晚期肺癌的治疗是安全有效的。

雷莫芦单克隆抗体是一种血管内皮生长因子受体 2(VEGFR2)抑制药,被视为第一代血管生成抑制药贝伐单克隆抗体的继承者。雷莫芦单克隆抗体最初被 FDA 批准用于进展期胃癌的治疗。Garon 等研究表明,雷莫芦单克隆抗体联合多西他赛治疗晚期 NSCLC 的作用优于安慰剂联合多西他赛治疗,延长了中位生存率,由 3 个月延长到 4.5 个月。基于该研究,FDA 于 2015 年 5 月批准雷莫芦单克隆抗体用于以铂类为基础的化疗失败的晚期 NSCLC 患者。腹泻和高血压是该药的常见不良反应。

(4) 程序性死亡受体 1(PD-1)抑制药:PD-1 是表达在活化的 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、树突状细胞等表面的跨膜蛋白,程序性死亡受体配体 1(PD-L1)、PD-L2 是其配体。PD-L1 在活化的 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、树突状细胞、血管内皮细胞,心脏、胰腺等组织表面广泛表达,两者相结合从而介导对 T/B 淋巴细胞的免疫抑制作用。PD-L1 也在肿瘤细胞中广泛表达,通过与 PD-1 的结合产生免疫抑制作用,从而参与肿瘤的免疫逃避机制。

纳武单克隆抗体是第一个在肺癌中显示生存疗效的 PD-1 单克隆抗体,纳武单克隆抗体作为二线药物治疗黑色素瘤取得良好疗效后,在治疗晚期肺鳞癌研究中也取得突破。在三期临床实验研究中,纳武单克隆抗体因比多西他赛显著延长总生存期而被提前终止;并于 2015 年 6 月被 FDA 批准用于在经铂为基础化疗期间或化疗后发生疾病进展的转移性鳞性 NSCLC 的治疗。其最常见的不良反应包括疲劳、呼吸急促、骨骼疼痛、食欲缺乏、咳嗽、恶心和便秘。最严重的不良反应主要是免疫系统介导的健康组织器官受累,包括肺炎、结肠炎、肝肾功能损伤等。2015 年 NCCN 指南将其纳入肺鳞癌靶向药物。

(5) HER2 抑制药:HER2 基因即 *cerb-2* 或 *neu*,编码具有酪氨酸蛋白激酶活性的跨膜蛋白,该蛋白与 HER 蛋白有高度的同源序列,能参与细胞的生长分化、诱导肿瘤生长与扩散。曲妥珠单克隆抗体是一种针对 HER2 原癌基因产物的人/鼠嵌合单克隆抗体。曲妥珠单克隆抗体联合传统化疗对表达 HER2 的肺癌具有协同作用。美国东部肿瘤协作组将曲妥珠单克隆抗体+紫杉醇+卡铂用于晚期 NSCLC,与单独化疗相比无明显优势;但在 HER2/*neu*(+++)的患者中,联合曲妥珠单克隆抗体组要优于单独化疗组,且未明显

增加不良反应。Gatzemeier 等对 51 例 HER2/neu(+ + +)的晚期 NSCLC 患者采用曲妥珠单抗联合吉西他滨 + 顺铂治疗,疗效优于 50 例单独联合的吉西他滨 + 顺铂化疗组,证明曲妥珠单抗对于 HER2 阳性的患者具有一定的益处。

(6) 鼠类肉瘤病毒癌基因(K - RAS)抑制药:MARS 是 EGFR 信号通路的下游信号分子,有丝分裂原活化蛋白激酶通路是参与调节细胞增生、分化和凋亡等生物学过程的一条重要的信号传导通路。索拉非尼是一种多激酶抑制药,在 I 期和 II 期临床研究中治疗晚期 NSCLC 有一定疗效,主要不良反应为腹泻和皮肤不良反应。但 III 期试验在晚期 NSCLC 中宣告失败,因其虽能提高 PSF,但其毒性作用或可增加病死率。司美替尼(CAZD6244)是分裂原活化抑制药,下调 K - RAS,临床证据表明在 K - RAS 突变的癌症患者中联合多烯紫杉醇能产生增效作用,但是 II 期临床试验证明其疗效与培美曲塞相比并无明显优势。

4. 放疗 是肺癌局部治疗的有效手段,NSCLC 放疗目的是改善患者的临床症状、实现肿瘤局部控制、降低不良反应。总体来说,放疗的生存状况不及外科手术治疗。I ~ II 期 NSCLC 手术前后的辅助放疗对生存率无明显受益,不建议常规采用。辅助放疗适用于 N₂ 或术后切缘阳性的患者。III 期不宜手术、拒绝外科手术患者可予根治性联合放疗。对于局部骨转移、淋巴转移、脑转移的 NSCLC 患者可选择姑息性放疗,以此缓解局部疼痛以及压迫神经所引起的截瘫症状。对于多发脑转移灶,全脑放疗是标准治疗;存在单发脑转移灶的患者,可采用立体定向放疗与全脑放疗联合治疗。放疗一般可与化疗联合进行,采用序贯放化疗或同步放化疗。研究表明,同步放化疗较序贯放化疗能取得更好的缓解率以及中位生存期;但是放射性食管炎、放射性肺炎也更易发生。

5. 其他治疗 NSCLC 的其他治疗方法首先是生活方式的改变,例如戒烟酒、生活起居规律、营养均衡、防治结合。另外还有介入治疗、免疫细胞回输治疗、中医中药治疗以及支持治疗等。介入治疗包括介入栓塞、经血管化疗、放射性粒子植入等治疗,主要应用于中晚期患者的姑息治疗,远期效果不理想。免疫细胞回输治疗、中医中药治疗及其他支持治疗对改善患者的生活质量也具有一定的作用。目前这些治疗方法作为综合治疗的一部分,对患者的生存期有一定的改善作用。

二、非小细胞肺癌驱动基因突变及靶向治疗的研究进展

肺癌是癌症死亡的重要原因,发病率高,在我国肺癌发病率呈逐年上升趋势,且年均增长 1.63%。美国癌症协会(American Cancer Society)对 2014 年美国癌症死亡人数、发病率、病死率和存活率进行预测评估显示:新增肺癌患者占全部肿瘤患者的 27%(男)和 29%(女);死亡肺癌患者占全部肿瘤患者的 28%(男)和 26%(女)。

肺癌的靶向治疗已经成为世界趋势并且提高了反应率(response rate, RR),延长了总体生存时间(overall survival, OS)和无进展生存时间(progression free survival, PFS),但是靶向药物使用一段时间后机体会产生原发性或获得性耐药,其中一个重要原因就是驱动基因发生突变。2013 年,中国美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)年会上非小细胞肺癌(non - small cell lung cancer, NSCLC)驱动基因突变频率最新数据显示:表皮生长因子受体(EGFR)为 10% ~ 35%;鼠类肉瘤病毒癌基因(K - RAS)为 15% ~ 25%;间变型淋巴瘤激酶(ALK)为 3% ~ 7%;v - akt 鼠胸腺瘤病毒原癌基因 1(AKT1)为 1%;v - raf 鼠类肉瘤病毒癌基因 B1(BRAF)为 1% ~ 3%;原癌基因人类表皮

生长因子受体(HER2)为2%~4%;丝裂原活化蛋白激酶1(MEK1)为1%;V-RAS成神经细胞瘤病毒癌基因(N-RAS)为1%;磷脂酰肌醇-3-激酶催化亚单位基因(PIK3CA)为1%~3%;原癌基因转染重排(RET)为1%~2%;c-ros原癌基因1酪氨酸激酶(ROS1)为1%~2%。因而有必要研究驱动基因突变,为靶向药物治疗的发展奠定基础。

1. 上游靶点突变

(1)EGFR突变:EGFR为跨膜的酪氨酸激酶受体,为ERBB家族(HER1/ERBB1、HER2/ERBB2、HER3/ERBB3、HER4/ERBB4)成员之一。表皮生长因子(EGF)、转化生长因子 α (TGF- α)、角化细胞内分泌因子(AREG)等配体与EGFR结合,酪氨酸激酶磷酸化激活信号传导通路RAS/RAF/MEK/MAPK、PI3K/AKT/mTOR、STATs,参与细胞增生、分化、血管形成、转移,其机制主要为:①逃逸细胞凋亡;②新生血管(肿瘤缺氧微环境);③抵制抑制生长信号;④侵袭和转移(上皮间质转化,EMT);⑤生长信号自我供给;⑥基因组不稳定;⑦无限复制(端粒酶的持续表达)。因此EGFR酪氨酸激酶抑制药(EGFR-TKI)如吉非替尼作用的靶点已成为肿瘤药物治疗的热门靶点。

EGFR突变在此11种驱动基因中突变频率最高,常见于女性、非吸烟、肺腺癌、亚洲患者。并且EGFR在大部分肿瘤中过度表达:NSCLC $\geq 50\%$ 、头颈部鳞癌 $\geq 90\%$ 、食管癌30%~70%,其高表达与不良预后和放疗抵抗密切相关。EGFR突变基因位于外显子18~21,突变包括细胞外的缺失突变和细胞内TK区的体细胞突变。缺失突变主要见于747~750位框架氨基酸,体细胞点突变最常见于L858R,其他突变包括 Δ LRE、G719R、二次突变T790M等。机体获得性耐药第一代EGFR抑制药主要见于:①T790M、T854A、D761Y、L747S突变;②Met传导通路改变;③EMT;④其他:PTEN(抑癌基因)丢失和胰岛素样生长因子受体(IGFR)激活等。第二代EGFR抑制药为阿法替尼,与第一代相比作用范围更广。LUX-lung3和LUX-lung3临床试验数据表明,第二代抑制药可用于突变患者,也可作用于对第一代抑制药(吉非替尼)不敏感的患者。此试验有利于指导临床靶向治疗,给对第一代抑制药耐药及不敏感的肺癌患者带来又一次机会。2013年,中国的胸部肿瘤研究组CTONG公布0806结果,数据表明,EGFR野生型患者不可使用EGFR抑制药。该结果为EGFR抑制药排除了适应证,有利于指导临床靶向用药。

(2)HER2突变:HER2属于酪氨酸激酶感受器(RTKs)家族,编码调节细胞增生的跨膜受体。RTKs包含EGFR/ERBB1、HER2/ERBB2/NEU、HER3/ERBB3和HER4/ERBB4。

HER2位于17号染色体,在一些肿瘤中发现其拷贝数扩增。HER2受体不存在与其相匹配的配体,而与其他受体组成同源二聚体或异源二聚体,优先接受EGFR和HER3。HER2可激活RAS/RAF/MEK(细胞增生)传导通路和PI3K/AKT/mTOR(细胞存活)。HER2在NSCLC中突变频率为2%~4%,主要见于不吸烟、女性、腺癌患者;最常见的突变位于外显子20的插入突变,增强了HER2激酶活性和信号转导,导致细胞增生、侵袭和肿瘤发生,此插入突变不能与HER2扩增同时发生。

针对HER2的靶向药物为曲妥珠单抗,对存在HER2突变的肺癌患者有效。一项回顾性分析存在外显子20 HER2插入突变的65例NSCLC患者的临床病理、治疗方案、患者结局的结果表明,曲妥珠单抗的控制率为93%,无进展生存时间为5.1个月,早期患者的平均生存时间为89.6个月,晚期患者为22.9个月。此研究证明了在肺腺癌中HER2基

因突变筛选的重要性和 HER2 靶向药物的治疗潜力。

2. RAS/RAF/MEK/MAPK 传导通路

(1) K-RAS 突变: RAS 蛋白是下游生长因子受体信号的中心调节位点, 调节细胞增生、分化。RAS 基因家族包括 K-RAS、H-RAS、N-RAS, 此三种基因高度同源但功能大相径庭。RAS 基因突变与多种肿瘤发病机制相关, 在缺乏生长因子信号的条件下也可激活 RAS GTP 酶, 导致细胞持续增生。

15% ~ 25% 的 NSCLC 存在 K-RAS 突变, 大于 90% 的突变位于外显子 2 (密码子 12 或 13)。与 EGFR 不同, K-RAS 突变常见于吸烟、腺癌患者, 20% 见于白种人, 5% 见于黄种人。K-RAS 突变被认为与第一代 TKIs 和常规化疗耐药相关。一项 III 期临床试验 TRIBVTE 研究将晚期 NSCLC 患者随机分为试验组和对照组, 试验组为常规化疗 + 埃罗替尼, 对照组为常规化疗 + 安慰剂, 将其作为一线治疗。试验结果表明, K-RAS 突变能减少试验组患者的肿瘤进展期和 OS (OS HR = 2.1; 95% CI: 1.1 ~ 3.8)。然而一项 K-RAS 突变 III 期试验回顾性分析 (BR21、SATURN 以及 FLEX) 表明, 患者受益于埃罗替尼和西妥昔单抗的大小取决于患者的 K-RAS 野生型突变。Planck 等研究表明, EGFR 突变及 EGFR/K-RAS 野生型存在不同的基因组改变、不同临床病理特征、不同总生存期。可见通过对肿瘤患者进行准确的基因检测, 分析临床病理特征, 找到最适人群, 可使治疗效果最大化。

(2) N-RAS 突变: 突变频率为 1%, 主要见于吸烟的肺腺癌患者, 主要突变形式为 G12C、G12R、G12S、G12A、G12D、Q61K、Q61L、Q61R、Q61H。N-RAS 突变导致 N-RAS 信号通路被激活。目前尚未研发出针对 N-RAS 的靶向药物, 但临床前期试验表明 N-RAS 突变对 MEK 抑制药敏感。Haarberg 等研究显示, HSP90 抑制药 XL888 对 N-RAS 突变的黑色素瘤敏感, 可以抑制体外培养细胞生长, 使细胞停留于 G₂ 期 ~ M 期。但对于 N-RAS 突变的 NSCLC 患者的研究还是冰山一角, 其对于 N-RAS 突变的靶向药物需要进一步研究。

(3) BRAF 突变: BRAF 基因位于染色体 7q34 编码丝/苏氨酸蛋白激酶。作为 RAS/有丝分裂原激活蛋白激酶信号通路的成员, BRAF 为 K-RAS 的下游传导通路, 直接磷酸化 MEK, 最后引起 ERK 磷酸化, 使细胞增生和存活。BRAF 突变频率为 1% ~ 3%, 主要见于重度吸烟的肺腺癌患者。目前 BRAF 突变类型有 V600E、G469A、D594G 等 40 多种形式, 在 NSCLC 患者中 V600E 突变最常见。与 K-RAS 突变相似, BRAF 突变在结直肠癌的突变频率 (8% ~ 20%) 明显高于 NSCLC。

BRAF 的靶向药物为 BRAF 抑制药, 目前已研发出多种 BRAF 抑制药, 但对 NSCLC 疗效差。第一代 BRAF 抑制药代表为索拉菲尼, 为第一个已有临床试验证明的 RAF 激酶抑制药。第二代以 PLX4032 为代表, 具有高度选择性, 并在 V600E 突变的黑色素瘤 III 期临床试验中取得明显疗效。2013 年 5 月, 食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准 Tafenlar (dabrafenib) (BRAF 抑制药) 治疗肿瘤表达 BRAF V600E 基因突变黑色素瘤患者, 但对肺癌患者效果不明显, 研究者正在寻找针对 BRAF 肺癌治疗的靶向药物。

(4) MEK1 突变: MEK1 又名 MAP2K1, 是丝/苏氨酸蛋白激酶, 调节 MAP 激酶信号通