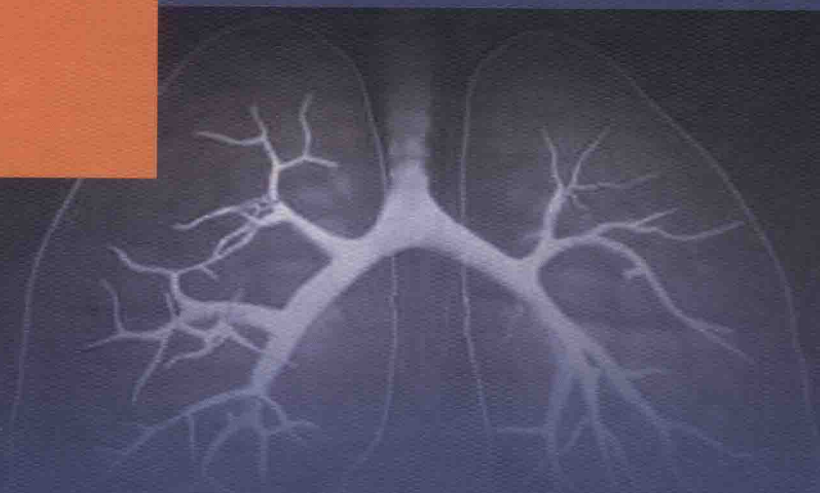


肺癌 个体化治疗



主编 杨拴盈

肺癌个体化治疗

主 编 杨拴盈

副主编 赵新汉

编 者 (按姓氏笔画排序)

- | | | | |
|-----|--------------|-----|--------------|
| 卜丽娜 | 西安市第二医院 | 吴喜利 | 西安交通大学第二附属医院 |
| 王 薇 | 西安交通大学第二附属医院 | 肖婧媛 | 西安交通大学第二附属医院 |
| 王亚利 | 西安交通大学第二附属医院 | 杨拴盈 | 西安交通大学第二附属医院 |
| 付军科 | 西安交通大学第一附属医院 | 张 涛 | 兰州大学第一医院 |
| 史红阳 | 西安交通大学第二附属医院 | 张 潍 | 西安交通大学第二附属医院 |
| 田应选 | 陕西省人民医院 | 张红梅 | 第四军医大学西京医院 |
| 刘金鹏 | 陕西中医药大学附属医院 | 张冠军 | 西安交通大学第一附属医院 |
| 刘理礼 | 第四军医大学唐都医院 | 张学德 | 山东省千佛山医院 |
| 孙瑞瑛 | 西安交通大学第二附属医院 | 孟 夏 | 西安交通大学第二附属医院 |
| 任新玲 | 第四军医大学西京医院 | 明宗娟 | 西安交通大学第二附属医院 |
| 戎彪学 | 西安交通大学第二附属医院 | 咎 瑛 | 西安交通大学第二附属医院 |
| 杜旭升 | 西安市中心医院 | 赵新汉 | 西安交通大学第一附属医院 |
| 杜建飞 | 长安医院 | 常 静 | 西安交通大学第二附属医院 |
| 谷仲平 | 第四军医大学唐都医院 | 曹世光 | 西安交通大学第二附属医院 |
| 李 旭 | 陕西省肿瘤医院 | 傅恩清 | 第四军医大学唐都医院 |
| 李 维 | 西安交通大学第二附属医院 | | |

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

肺癌个体化治疗 / 杨拴盈主编. —北京:
人民卫生出版社, 2016
ISBN 978-7-117-21955-6

I. ①肺… II. ①杨… III. ①肺癌 - 治疗
IV. ① R734.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 003339 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数 据库服务, 医学教育资 源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

肺癌个体化治疗

主 编: 杨拴盈

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: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京铭成印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787 × 1092 1/16 印张: 36 插页: 8

字 数: 899 千字

版 次: 2016 年 3 月第 1 版 2016 年 3 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-21955-6/R · 21956

定 价: 96.00 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市场营销中心联系退换)

肺癌是目前全世界发病率和死亡率最高的恶性肿瘤,给患者及其家庭和社会带来沉重的负担。大部分患者在发现时已处于晚期,失去了手术机会。化疗成为这些患者的主要治疗方法。从20世纪90年代开始,三代含铂两药方案逐渐成为晚期非小细胞肺癌的标准化疗方案,但其有效率仅20%~40%,患者的中位生存时间约为10~12个月。但近年来,这些药物的疗效已经进入平台期,很难再有提升的空间。如何改善肺癌患者的预后、延长生存时间显然是一个非常重要的问题。

生物标志物指导下的个体化治疗是近年来肺癌治疗发展的新方向,并取得了很大的成功。基于驱动基因的分子靶向治疗是肺癌个体化治疗成功的范例,堪称肺癌治疗史上的里程碑式事件。靶向治疗改变了晚期非小细胞肺癌治疗的临床实践,使患者的中位生存时间延长到了两年左右,明显改善了患者的生活质量;组织学类型也在肺癌治疗方案的选择中发挥了重要作用,如培美曲塞对非鳞非小细胞肺癌的疗效更好,而吉西他滨在肺鳞癌的治疗中更胜一筹;对于鳞癌、肿瘤坏死或有空洞、病灶靠近大血管及血小板减少的患者,在使用贝伐单抗时应高度警惕出血的风险,而在非鳞非小细胞肺癌患者中应用贝伐单抗有明显的生存获益且安全性很好;相对于其他铂类,蔡达铂对鳞癌的疗效更有优势。当然,还有多种预测肺癌疗效的生物标志物正在研究之中,如ERCC1(预测铂类的疗效)、TS(预测培美曲塞的疗效)、RRM1(预测吉西他滨的疗效)等。个体化治疗的优势显而易见,它明确了每种治疗方案的获益人群,从而规避了无效治疗及其相关的毒副作用。

杨拴盈教授长期从事肺癌的临床诊治和基础研究,积累了丰富的经验。他组织了多位在肺癌防治方面学有专长的中青年专家在查阅了大量文献的基础上结合国内外最新指南、共识及他们自己的临床实践编写了这本《肺癌个体化治疗》专著,阐述了肺癌个体化治疗的理论基础、生物标志物、药物基因组学、病理学等在肺癌个体化治疗中的作用,系统地介绍了肺癌的个体化外科治疗、化疗、放疗及综合治疗的最新进展,重点介绍了分子靶向治疗(包括TKIs类药物耐药的机制及耐药后的处理策略)、免疫靶向治疗,还介绍了肺癌合并肺血栓栓塞症及特发性肺纤维化等时的个体化治疗,肺癌脑、骨、胸膜等转移的治疗特点及肺癌的早期姑息治疗、探讨了应用靶向药物及免疫靶向药物治疗肺癌时的疗效评价标准等。这些都是临床医师关注的焦点问题。

本书资料翔实,内容新颖,信息量大,几乎涵盖了近年来肺癌个体化治疗的所有重要研究和最新进展,尤其是编者们对这些进展和研究的结果进行了客观的分析和总结,提出了存

在的问题和今后的研究方向。全书语言生动,图文并茂,实用性强。我相信,本书是广大临床医师、肺癌基础研究工作者和肿瘤学专业研究生学习和阅读的很好的参考书,本书的出版将会对我国肺癌个体化治疗起到一定的推动作用。

楊德昌

2016年2月

肺癌是目前世界范围内发病率及死亡率最高的恶性肿瘤之一。其治疗方法主要有手术、化疗、放疗、生物治疗(包括靶向治疗、免疫治疗及基因治疗)及中医中药等。尽管肺癌的基础研究已经取得了较大的进展,但近50余年来,其5年生存率只获得了边缘性提高(从8%提高到15%)。这是非常值得反思的问题。我们知道,临床医学的实践模式先后经历了经验医学和循证医学(evidence-based medicine, EBM),目前正在步入个体化医学(personalized medicine)的新时期。循证医学将临床证据、医师个人经验与患者的实际状况和意愿三者结合起来决定诊疗策略,这一过程显然比经验医学更科学,并且可以最大程度地提高广大临床医师的医疗水平,但循证医学更多地强调规律性,并将临床实践推向标准化,即同样的诊断选择同样的治疗,结果表现为有人有效、有人无效甚至有害。提示循证医学在某种程度上忽略了个体差异,而肺癌恰恰是一种个体化特征(即异质性)非常鲜明的疾病群,这可能是问题的症结所在。因此,肿瘤科医师必须在遵循循证医学指南、共识的基础上积极开展个体化治疗,这可能才是改善肺癌患者预后和生活质量的必由之路。

就恶性肿瘤来讲,其个体化治疗的概念目前尚无统一定义。一般来讲,肿瘤个体化治疗(personalized cancer care)就是根据患者携带的遗传信息、病理学类型、TNM分期、体力状况(performance status, PS)评分、年龄、生物标志物等,“量体裁衣”式地制定治疗效果最优、不良反应最小、最适合患者的治疗方案。

当然,近年来又提出了精准医疗(precision medicine)的概念。这是个体化诊疗的延伸,其核心依据就是患者的遗传学改变,即依据驱动基因进行诊疗。有关肿瘤的精准医学计划即精准肿瘤学将致力于发掘、鉴定更多的肿瘤驱动基因,阐明靶向治疗中无法解释的耐药,破解肿瘤异质性的奥秘和确认更多的生物标志物。这无疑是今后的发展方向。

随着分子靶向治疗的兴起和广泛应用,个体化治疗已经日益深入人心,并引领着肺癌治疗的发展方向。尽管个体化治疗中最重要的是分子靶向治疗,但并非仅仅如此,其内涵十分丰富,如外科手术时,一定要根据患者的年龄、PS评分、TNM分期、分子分型、分子分期、心肺等主要脏器功能等综合考虑患者能否耐受全身麻醉、能否完全切除、手术方式(外科胸腔镜或开胸手术)、切除范围(标准术式、全肺切除、楔形切除)及围术期的处理等。化疗时,一定要根据患者的基本情况、相关的生物标志物(预测疗效、不良反应及预后)、主要脏器功能和药物作用的特殊性(如拓扑替康、小分子TKIs等能通过血脑屏障)、疗效及毒副作用(如顺铂的肾毒性、吉西他滨和卡铂的血小板减少等)来选择较为理想的药物。放疗时,也要综合考虑患者的个体特征、病理学类型、肿瘤细胞缺氧、生物学改变、放疗技术如图像引

导放疗技术(image-guided radiotherapy, IGRT)[包括四维计算机断层扫描(four-dimensional computed tomography, 4D-CT)和锥体束 CT(cone beam computed tomography, CBCT)等]、生物适形调强放疗(biological intensity modulation radiation therapy, BIMRT)及各种技术主要的不良反应等。应用表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)时,不论一线还是二线,必须先进行驱动基因检测,有敏感突变者,治疗上才可首选分子靶向治疗,但若合并慢性肺疾病,尤其是间质性肺病,则应谨慎应用 EGFR-TKIs(尤其是第一代 EGFR-TKIs)。这些无疑都属于个体化治疗的范畴。

基于以上考虑,我们组织了长期从事临床肿瘤学及呼吸病学的专家、教授及医师查阅了大量文献,尤其是近年来的相关研究进展并结合作者的临床经验编写了此书。我们力求使本书能够反映肺癌个体化治疗的最新成就及其存在的主要问题。本书重点介绍了生物标志物及其检测、药物基因组学、肺癌最新病理学分类及其在个体化治疗中的指导作用、肺癌个体化外科治疗、个体化化疗、个体化放疗及免疫治疗的相关内容。由于 87% 的肺腺癌驱动基因已被确定,其中 81% 的驱动基因已经具有相应的分子靶向药物,并且这些药物已经通过临床试验证实疗效确切,不良反应轻微,表明基于驱动基因的肺腺癌分子分型的时机已经基本成熟,但耐药如影随形,并已经成为靶向治疗的最大挑战,对此我们均亦进行了较为详细的阐述。肺鳞癌发病的遗传学改变远比腺癌复杂,主要涉及多种基因改变和多条信号通路的异常,这使得肺鳞癌靶向药物的研发之路异常曲折,但随着相关驱动基因的确定,其靶向药物的研发已经呈现出柳暗花明的趋势。书中还介绍了肺癌的个体化介入治疗、老年肺癌的个体化治疗,以及 PS 评分在个体化治疗中的作用等。众所周知,肺癌患者易发生肺血栓栓塞症;肺间质纤维化、慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)及肺结核常常并发肺癌,一旦出现这些情况,治疗上非常棘手,死亡率极高。肺癌易发生转移,最常发生脑、骨、肝、肾上腺转移,也常发生胸膜及心包转移。这些转移病灶常常是导致患者死亡的主要原因。采用个体化综合治疗的方法处理肺癌并发其他疾病、其他疾病并发肺癌及肺癌常见转移病灶,是延长患者生存时间、改善其生活质量的最佳选择。肺癌是导致上腔静脉综合征的最常见病因,其处理常常要结合起病急缓、病情严重程度、阻塞位置、病理学类型等进行个体化综合治疗,才能使患者最大获益。由于副癌综合征临床表现特殊、复杂,尤其是其症状的消长与病情好转或恶化密切相关,但临床医师往往对这类疾病缺乏警惕性,误诊率极高,治疗上有时也存在一定的困难。本书对此进行了较为详细的介绍,希望对临床医师能有所裨益。基于影像学改变的实体瘤疗效评价标准对细胞毒类药物可能是合适的,但对于症状改善较快的分子靶向药物及中医药治疗的疗效判断却并非适宜。本书对此亦进行了较为深入的探讨。随着人们对舒缓医学(palliative medicine,也称姑息医学)认识的日益深入,早期姑息治疗、给予患者全方位的关怀也越来越得到医学界的广泛认同和高度重视,越来越多的肿瘤中心成立了早期姑息治疗团队,在减轻患者身心痛苦、疲乏、贫血及治疗恶病质等方面发挥着不可替代的作用,本书就其相关内容也进行了简明扼要的阐述。

近年来,我们欣喜地看到我国学者在肺癌基础和临床方面的研究已经越来越深入,自主研发了多个疗效突出的抗肿瘤药物,在多个领域已经处于国际领先水平,越来越多的研究成果发表在国际顶级期刊,并被多个国际权威指南所采信;越来越多的中国学者参与甚至主导了许多著名的国际多中心临床研究;许多重要的国际肿瘤学术会议和肿瘤组织中都活跃着一批中国学者的身影,并发出了响亮的中国好声音。对此,我们无比骄傲和自豪!

本书的编写得到了我国著名呼吸病学专家和肺癌专家杨德昌教授的亲切关怀和大力支持;本书凝聚了所有编者的辛勤劳动和智慧,他们在繁重的医教研工作之余,查阅资料,一丝不苟,认真撰写;张冠军教授为本书提供了典型的病理学图片,王薇博士在本书的校对和编排中付出了艰苦的劳动,孙瑞瑛博士、肖婧媛博士承担了本书中图表的绘制。谨在此一并致以诚挚的感谢!

由于肺癌的个体化治疗的发展日新月异,新的技术、研究、观点和新的驱动基因及其相应的靶向药物如雨后春笋般涌现,故尽管所有编写者付出了很大的努力,但仍难免有许多疏漏、不当甚至错误之处,诚挚地欢迎广大同道和读者不吝赐教,以便再版时修订。

杨拴盈

2016年2月

目 录

第一章 肺癌个体化治疗的依据和概况	1
一、肺癌个体化治疗的发展现状	1
二、肺癌个体化综合治疗	4
三、小结	6
第二章 生物标志物及药物基因组学在肺癌个体化治疗中的作用	12
一、常见的预测肺癌化疗疗效的生物标志物	12
二、药物基因组学与肺癌生物标志物的筛选	23
三、小结	27
第三章 病理学诊断及其在肺癌个体化治疗中的作用	34
一、肺癌病理学分类	34
二、病理学类型在 NSCLC 个体化治疗中的指导作用	42
三、肺癌病理学诊断中的常见问题	45
四、小结	47
第四章 肺癌生物标志物的检测	51
一、检测方法概论	51
二、检测标本概论	58
三、分子检测中的病理质控	63
四、主要分子靶点	64
五、小结	71
第五章 肺癌的个体化外科治疗	77
一、外科治疗原则	77
二、新辅助治疗和辅助治疗	79
三、非小细胞肺癌的个体化外科治疗	82
四、NSCLC 个体化外科治疗中的生物标志物	85
五、SCLC 个体化外科治疗	87
六、肺部结节	88
七、磨玻璃影	91

八、肺上沟瘤	95
九、手术治疗的常见并发症及相应的处理措施	97
十、小结	98
第六章 肺癌的个体化化疗	107
一、常用及新型化疗药物	107
二、肺癌化疗的生物标志物及临床价值	114
三、肺癌常用化疗方案、剂量和用法	115
四、肺癌的化疗模式	118
五、肺癌个体化化疗的临床实践	119
六、肺癌化疗常见不良反应及其防治	130
七、小结	133
第七章 肺癌的个体化放疗	140
一、肺癌放疗的原则及实施	140
二、常规分割放疗中的剂量、靶区和正常组织剂量限定参数	142
三、放疗的副作用及其处理	149
四、放射治疗技术	150
五、肺癌的个体化放疗	153
六、放疗联合化疗、靶向治疗及免疫治疗	154
七、小结	157
附件 1 急性放射性肺损伤 RTOG 分级标准	158
附件 2 放疗的常用英文缩写	158
第八章 肺癌的分子靶向治疗	163
第一节 肺腺癌的分子分型及其靶向治疗	164
一、EGFR 突变型肺腺癌的分子靶向治疗	164
二、ALK 融合基因阳性肺腺癌的分子靶向治疗	199
三、c-MET 基因扩增型肺腺癌的分子靶向治疗	208
四、ROS-1 融合基因型肺腺癌的分子靶向治疗	210
五、HER-2 基因突变型肺腺癌的分子靶向治疗	213
六、BRAF V600E 突变型肺腺癌的分子靶向治疗	214
七、RET 基因重排型肺腺癌的分子靶向治疗	215
八、K-RAS 基因突变型肺腺癌的分子靶向治疗	218
九、PIK3CA 基因突变型肺腺癌的分子靶向治疗	221
第二节 肺鳞癌的分子靶向治疗	222
第三节 小细胞肺癌的分子靶向治疗	231
一、Bcl-2 抑制剂	232
二、受体酪氨酸激酶抑制剂	233
三、法尼基酰转移酶抑制剂	235

四、PI3K/AKT/mTOR 信号通路抑制剂	235
五、Src 酪氨酸激酶抑制剂	236
六、Hedgehog (HH) 通路抑制剂	237
七、血管生成抑制剂	237
第四节 抗血管生成药物及其在肺癌个体化治疗中的作用	244
第五节 单克隆抗体及其在肺癌分子靶向治疗中的作用	251
第六节 多靶点 TKIs	254
第七节 EGFR-TKIs 联合化疗	262
小结	266
第九章 肺癌的维持治疗	299
一、当前肺癌化疗中存在的争议问题	299
二、NSCLC 的维持治疗	300
三、SCLC 的维持治疗	306
四、小结	307
第十章 肺癌的个体化生物治疗	312
第一节 肺癌的免疫治疗	312
一、肿瘤免疫治疗的发展历程	312
二、肺癌免疫治疗的策略	313
三、小结	349
第二节 肺癌的基因治疗	356
一、肺癌的基因治疗方法	357
二、小结	359
第十一章 肺癌的个体化介入治疗	362
一、血管性介入治疗	362
二、非血管性介入治疗	364
三、小结	369
第十二章 肺癌的个体化综合治疗	372
第一节 SCLC 的个体化综合治疗	372
一、I 期 SCLC 的个体化综合治疗	372
二、II 期 SCLC 的个体化综合治疗	372
三、III 期 SCLC 的个体化综合治疗	373
四、IV 期 SCLC 的个体化综合治疗	373
第二节 NSCLC 的个体化综合治疗	373
一、I 期 NSCLC 的个体化综合治疗	373
二、II 期 NSCLC 的个体化综合治疗	374
三、III 期 NSCLC 的个体化综合治疗	374

四、Ⅳ期 NSCLC 的个体化综合治疗	375
小结	377
第十三章 PS 评分及其在肺癌个体化治疗中的作用	379
一、单药化疗方案在 PS 2 的 NSCLC 患者中的应用	381
二、含铂化疗方案在 PS 2 的 NSCLC 患者中的应用	381
三、不含铂类联合化疗方案在 PS 2 的 NSCLC 患者中的应用	382
四、联合化疗和单药化疗在 PS 2 的晚期 NSCLC 患者中的应用	382
五、靶向药物在 PS 2 的 NSCLC 患者中的应用	382
六、小结	383
第十四章 老年肺癌的个体化治疗	386
一、老年肺癌的概念及临床特点	386
二、老年肺癌的治疗	387
三、小结	389
第十五章 肺癌的中医中药治疗	391
一、中医中药治疗肺癌的特点	391
二、小结	394
附件 1 中医治疗晚期肺癌的疗效评价标准	394
附件 2 常见肺癌治疗中成药一览表	396
第十六章 肺癌常见合并症的个体化诊疗	400
第一节 肺癌合并肺栓塞及深静脉血栓形成的个体化诊疗	400
一、发病机制	401
二、诊断	401
三、治疗	402
四、预防	406
五、小结	411
第二节 肺癌合并肺纤维化的个体化诊疗	414
一、IPF-LC 的流行病学	415
二、IPF-LC 的发病机制	415
三、IPF-LC 的病理学	416
四、IPF-LC 的临床表现及诊断	416
五、IPF-LC 的治疗应遵循个体化原则	417
六、IPF-LC 的预后	420
七、小结	420
第三节 肺癌合并慢性阻塞性肺疾病的治疗	423
一、发病机制	423
二、诊断	424

三、治疗	425
四、预防	428
五、小结	428
第四节 肺结核合并肺癌的治疗	431
一、肺结核合并肺癌的流行病学	431
二、肺结核合并肺癌的发生机制	431
三、肺结核合并肺癌的临床特点	431
四、肺结核合并肺癌的治疗	432
五、肺结核合并肺癌的预后	433
六、小结	434
第十七章 肺癌常见转移灶的个体化治疗	436
第一节 肺癌脑转移的个体化治疗	436
一、肺癌脑转移的发病机制	436
二、脑转移灶分类	439
三、预后因素	440
四、临床表现	440
五、诊断	440
六、治疗	441
七、小结	450
第二节 肺癌骨转移的个体化治疗	456
一、发病机制	457
二、临床表现	457
三、检查	459
四、诊断	460
五、治疗	460
六、小结	469
第三节 肺癌肝转移的个体化治疗	473
一、临床表现	473
二、诊断	474
三、治疗	474
四、小结	476
第四节 肺癌肾上腺转移的个体化治疗	477
一、临床表现	477
二、诊断	477
三、治疗	478
四、小结	479
第五节 恶性胸腔积液的个体化治疗	479
一、临床表现	480
二、诊断	480

三、治疗	482
四、小结	490
第六节 恶性心包积液的个体化治疗	492
一、化疗药物	492
二、硬化剂	493
三、分子靶向药物	493
四、生物反应调节剂	494
五、中药	494
六、CIK 细胞	495
七、手术治疗	495
八、小结	495
第十八章 上腔静脉综合征的个体化治疗	499
一、临床表现	499
二、影像学检查	499
三、诊断	500
四、治疗	500
五、预后	502
六、小结	502
第十九章 副肿瘤综合征的个体化诊疗	505
一、异位内分泌综合征	505
二、肥大性肺性骨关节病	508
三、皮肤炎和多发性肌炎	508
四、副肿瘤性神经综合征	509
五、小结	510
第二十章 肺癌的早期姑息治疗	513
第一节 早期姑息治疗概况	513
一、早期姑息治疗的范畴	513
二、早期姑息治疗的原则	513
三、早期姑息治疗的具体实施	514
四、早期姑息治疗在肺癌诊治中的临床实践	517
五、小结	517
第二节 癌性疼痛	519
一、癌痛的分类	519
二、癌痛的评估	519
三、癌痛的治疗	520
四、小结	526
第三节 癌因性疲乏	527

一、病因	527
二、发病机制	528
三、临床表现及诊断	529
四、治疗	529
五、小结	531
第四节 肿瘤相关性恶病质	532
一、发病机制	533
二、临床表现	533
三、诊断	533
四、一般性治疗	533
五、治疗恶病质的常用药物	534
六、小结	535
第五节 肿瘤相关性贫血	536
一、病因	537
二、临床表现	537
三、诊断	538
四、治疗	538
五、贫血与肺癌预后	539
六、国内肿瘤相关性贫血的治疗现状	540
七、小结	540
第六节 肿瘤患者的心理治疗	541
一、心理因素与肿瘤的发生	541
二、肿瘤患者常见的心理问题	542
三、肿瘤患者心理治疗的目标	543
四、肿瘤患者常用的心理干预方法	543
五、小结	545
第二十一章 肺癌的疗效评价	547
一、生活质量评价	547
二、客观疗效评价	548
三、生物标志物在肺癌疗效评估中的作用	552
四、小结	555

第一章 肺癌个体化治疗的依据和概况

自 20 世纪 90 年代以来,随着第三代化疗药物联合铂类药物的广泛应用,在一定程度上提高了晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)治疗的有效率,延长了患者的生存时间,但近年来其疗效已达平台期,很难再有突破性进展。随着临床和基础医学研究的不断深入,人们逐步认识到肺癌是一组异质性极强的疾病群,不同个体、或同一个体在不同状态时具有不同的基因和蛋白表达谱,这些表达谱具有鲜明的个体特征,而应用循证医学研究得出的一般规律来指导这些特征各异的具体个例的治疗,可能因忽略了个体差异而导致治疗缺乏针对性。分子生物学(molecular biology)、药物基因组学(pharmacogenomics)及下一代基因测序(next generation sequencing, NGS)研究发现一些分子(基因或蛋白,即生物标志物)与特定疾病密切相关,通过检测这些生物标志物,可以指导临床用药,预测药物疗效、毒副作用及疾病预后。这就为个体化治疗的临床应用提供了理论基础,个体化治疗开始逐步应用于临床,部分肺癌患者的治疗效果才得到了显著改善。2012 年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)明确指出:过去,临床医师仅仅关注肿瘤生长部位,现在不仅要关注患者患何种肿瘤,更要关注肿瘤的生物学改变,从分子水平了解肿瘤。这才是实现肿瘤个体化治疗并最终治愈肿瘤的必由之路。

恶性肿瘤个体化治疗的概念目前尚无统一定义。一般来讲,肿瘤个体化治疗(personalized cancer care)就是根据患者携带的遗传信息、病理学类型、TNM 分期、体力状况(performance status, PS)评分、年龄、生物标志物等,“量体裁衣”式地制定治疗效果最优、毒副作用最小、最适合患者的治疗方案。肺癌的个体化治疗策略必须基于临床因素[不仅包括内科学,也包括外科学、影像学及病理学等多学科综合诊疗(multidisciplinary synthetic therapy, MDT)],但更要基于分子生物学和分子遗传学因素。

一、肺癌个体化治疗的发展现状

(一) 基于临床因素的个体化治疗

1. 病理因素 肺癌主要分为两大类,即 NSCLC 和小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)。SCLC 对化、放疗敏感。因此,化疗联合放疗是 SCLC 的标准治疗;而 NSCLC 对放、化疗相对不敏感,手术治疗在 NSCLC 治疗中具有更重要的地位。在 NSCLC 中,不同病理学类型肿瘤的临床表现和生物学特性也有所不同,这些不同的病理学类型预示着治疗也应有所差别。如肺腺癌和大细胞肺癌患者接受培美曲塞治疗效果更好,而肺鳞癌患者更能从吉西他滨化疗中获益^[1]。这种对治疗的反应、预后和病理学类型的相关性揭示了病理学类型在肺癌个体化治疗中的价值。

2. TNM 分期 TNM 分期是最重要、最基本的个体化治疗的临床决定因素。在美国癌症综合治疗网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南中,关于肺癌的临床实

践,最重要也最令人称道的就是根据临床分期选择不同的治疗策略。如 I、II 期 NSCLC 首选手术治疗^[2,3]。III 期肺癌患者常常需要根据肿瘤的分期、部位、纵隔淋巴结状态等进行个体化多学科综合治疗^[4,5]。IV 期肺癌患者主要以化疗、靶向治疗及早期姑息治疗等全身治疗为主^[6]。

3. PS 评分 体力状态好(PS 0~1)的患者可能从化疗中受益,PS<2 的患者可以考虑化疗^[7]。而体力状况差(PS 3~4)的患者则不适合化疗,如果给予化疗可能会适得其反,可考虑给予早期姑息治疗或给予厄洛替尼、吉非替尼等靶向药物单药治疗。

4. 年龄 随着年龄的增长,肺癌患者合并症的增多,主要脏器(包括心、肺)功能下降,其治疗方式必然受到不同程度的限制。事实上,临床医师在治疗时多趋于保守,≥70 岁的老年 NSCLC 患者单药化疗是目前的标准治疗,含铂两药方案可作为 PS=0~1、器官功能好的老年患者的选择。这可能是个体化治疗的雏形。迄今,许多研究表明,在客观评估患者身体状况[可进行老年综合评估(comprehensive geriatric assessment, CGA)]、认真进行治疗前准备、仔细观察治疗反应、积极处理不良反应的情况下,年龄不是老年肺癌患者手术、放疗及化疗的绝对禁忌证,也不是预测疗效的负性因子^[8],临床医师应更多关注患者的分子遗传学改变。

5. 性别因素 过去肺癌被认为是一种男性疾病,近 50 年来女性肺癌患者人数急剧上升,在女性肺癌患者中肺腺癌的比例更高,鳞癌的比例相对较低,而女性原位腺癌(adenocarcinoma in situ, AIS)的患者数大约是男性的 2~4 倍。这提示女性肺癌的病理类型不同于男性,在治疗方案选择上与男性患者也有一定的差异^[9]。

女性和男性患者在驱动基因表达上也存在明显差异,表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因在腺癌、女性、亚洲人和从不吸烟的患者中突变率更高。IPASS 研究发现^[10]女性患者中 EGFR 基因突变率明显高于男性,对吉非替尼客观有效率(objective response rate, ORR)更高,EGFR 基因突变是 EGFR-酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)最强的疗效预测因子。

6. 种族因素 不同种族之间,疾病存在很强的个体化特征。在肺癌中,欧美人群和亚洲人群病理类型和基因谱之间均有所差异。东亚 NSCLC 人群中 EGFR 突变率远高于高加索人,提示人种不同对于靶向药物治疗反应性不同^[11]。

(二) 基于分子生物学的个体化药物治疗

1. 基因组学 肺癌是一种多基因改变、多因素参与、多阶段形成的恶性肿瘤,是基因和环境因素互相作用的结果。基因突变是肺癌发生、发展的内因,是主要因素。基因突变分为驱动突变(driver mutation)和过客突变(passenger mutation)。2010 年以来,随着 NGS 技术日益广泛的应用,人们发现患同种肿瘤的不同患者可以有完全不同的体细胞突变,从而提出体细胞突变及其组合是肿瘤发生、发展的驱动力,并且由于体细胞突变发生的随机性特点,造成人与人之间在体细胞突变的位点和组合上各不相同。这就是肿瘤个体化治疗的主要依据。关于肺癌,有几个项目对肺腺癌和鳞癌进行了基因表达谱的研究,以便更好地理解肺癌异质性问题,从而为肺癌个体化治疗提供分子生物学的理论依据。

(1) 肺腺癌基因组学研究:驱动基因突变是肺癌发生的主要原因,也是精准医疗(precision medicine in cancer care)的理论基础。所谓驱动基因,是指控制肿瘤发生、进展、侵袭和转移的一种(极少数是 2~3 种)基因出现突变、扩增或蛋白过表达,抑制该蛋白或信号通路能使上述肿瘤进展事件明显停滞。临床研究中,有效地抑制突变的驱动基因能使