

晚期肺癌化疗及靶向药物治疗

肺癌病理类型

非小细胞肺癌

腺癌

化疗，靶向治疗

大细胞癌

化疗

鳞状细胞癌

化疗

小细胞肺癌

占肺部肿瘤15%，与吸烟密切相关

侵袭性强

化疗、放疗

EP方案

患者的体能状态评分 PS 评分

ECOG-WHO (ZPS5)

分级	体力状况
----	------

0	正常活动
---	------

1	症状轻，生活自在，能从事轻体力活动
---	-------------------

2	能耐受肿瘤的症状，生活自理，但白天卧床时间不超过50%
---	-----------------------------

3	肿瘤症状严重，白天卧床时间超过50%，但还能起床站立，部分生活自理
---	-----------------------------------

4	病重卧床不起
---	--------

5	死亡
---	----

晚期NSCLC肺癌的一线治疗选择

1

第3代含铂双药方案

GP TP DP NP

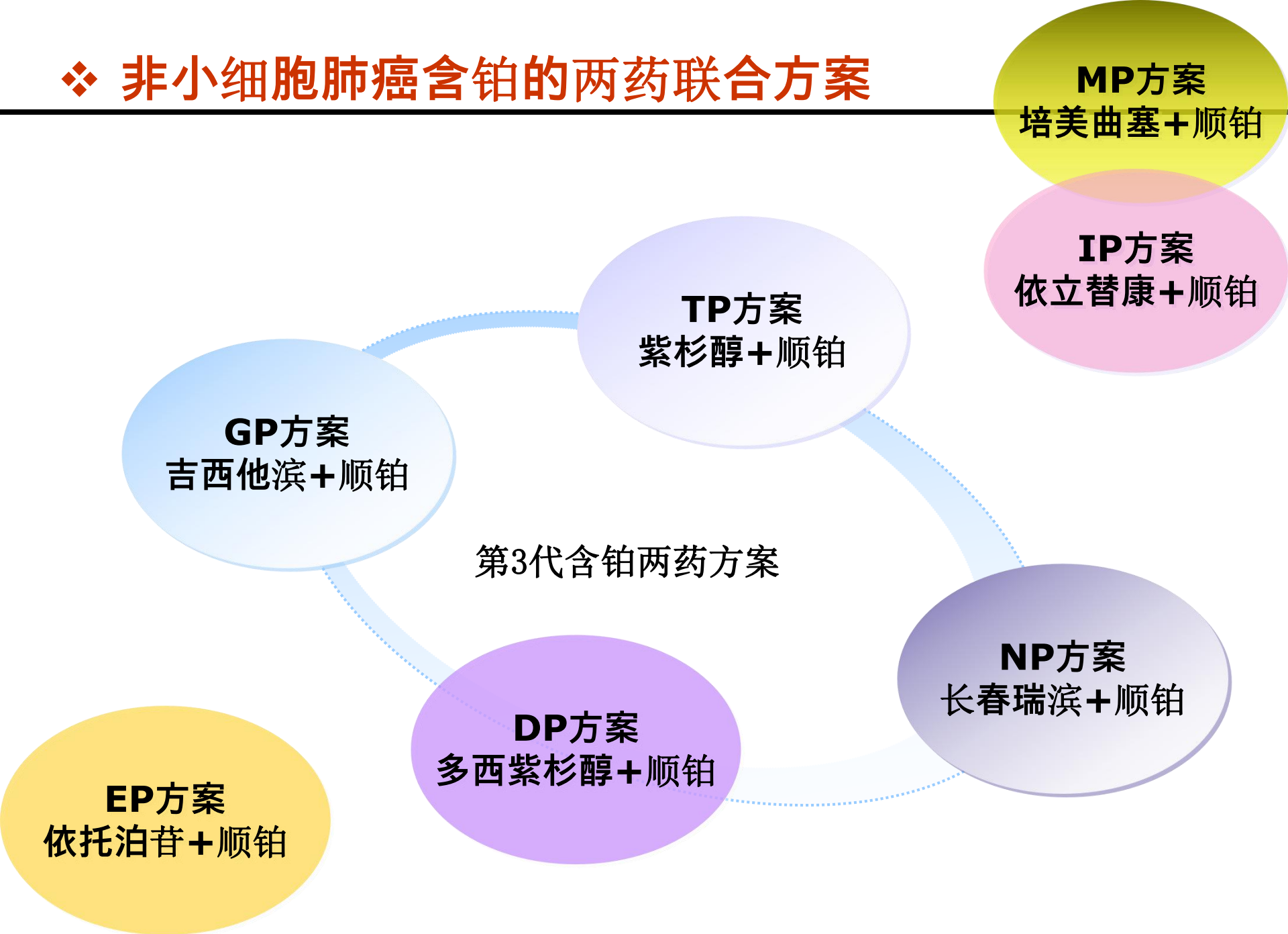
培美曲塞+铂类 MP

一线化疗方案+/-靶向治疗（安维汀\爱必妥\恩度）

白蛋白紫杉醇（nab-紫杉醇）

EGFR-TKI（易瑞沙、特罗凯）

❖ 非小细胞肺癌含铂的两药联合方案



晚期NSCLC肺癌的一线治疗选择

第3代含铂双药方案

GP TP DP NP/ 顺铂P 卡铂C



➤ 体能状态PS 评分0-1分患者，含铂两药方案优于非铂类方案

➤ 其中，DP优于NP，GP方案降低疾病进展方面有优势

➤ 4种含铂方案对不同组织学类型的NSCLC疗效相似，OS 8-10月

➤ 治疗平台期

吉西他滨 GEM

GP方案
吉西他滨+顺铂

- 成份： 2' 2' ---二氟脱氧胞嘧啶核苷，dFdc。
- 进入肿瘤细胞，代谢为有活性的三磷酸盐，整合到DNA分子中，促使1) ATR/Chk1激酶激活，阻断细胞周期进程；2) 激活P53依赖性途径，引起DNA双链断裂。
- 临床药理学： **剂量1000mg/M2, 30min静脉滴注**，最长150min，长时间滴注可能产生更强抗肿瘤作用，亦出现更严重的毒性。
- 清除：脱氨作用迅速从血浆中清除，半衰期15-20min。
- 药物毒性： **骨髓抑制**；长期用药的有轻度肝损，其他少见的有肺毒性、呼吸困难、肺间质受累、贫血等。

溶于NS 100ml中，滴注15-30min， d1, d8, Q3W

紫杉醇 Paclitaxel P/T

TP方案
紫杉醇+顺铂

- 作用：是微管稳定剂，阻碍有丝分裂的进程，改变信号传导通路并促进凋亡。另外，具有抗血管生成生物学效应。
- 代谢：1口服利用度低，静脉滴注给药；2经肝细胞色素p450酶系统代谢；
- 注意：血胆红素水平大于1.5mg/dl，紫杉醇应减少50%。TP或DP方案时，顺铂先于紫杉用药时，紫杉的清除率下降25%。**建议顺铂给药24小时前给予紫杉醇。但是与卡铂联用不会。**
- 毒性：中性粒细胞减少；心律失常，尤其是无症状性**心动过缓**；紫杉醇联合顺铂，剂量相关的**肌痛和神经病变**。其他：恶心、呕吐、腹泻等。
- 过敏反应与赋形剂**蓖麻油**相关，需要**激素预处理**。



预处理

TP方案
紫杉醇+顺铂

目的:

聚氧乙基-35-蓖麻油引起的过敏反应。

药物:

1. 地塞米松20mg: 输注前12h、6h口服
2. 异丙嗪25-50mg: 输注前30min肌肉注射
3. 西咪替丁300mg或雷尼替丁50mg: 输注前30min静脉输注。

紫杉醇135-175mg/M2 大于3小时, Q3W

溶于NS 500ml中, d1, 特殊皮条, 心电监护, 激素预处理

多西紫杉醇 Doc D

DP方案
多西紫杉醇+顺铂

- 临床常用剂量下多西紫杉醇**骨髓抑制**较重，口腔炎更多见。
- 使用**激素预处理**，降低了液体潴留综合征。
- 多西紫杉醇 60-100mg/M² d1 大于1小时 Q3w
激素预处理 地塞米松8mg, bid 3天

来源不同

紫杉醇来源于美国西部紫

杉树皮中分离得到

多西紫杉醇来源于欧洲针

叶为原料的半合成品

规格与辅料不同

紫杉醇

规格： 30mg/瓶。

辅料： 聚氧乙基蓖
麻油，无水乙醇。

多西他赛

规格： 20mg/瓶。

辅料： 吐温（聚山
梨酯）80

长春瑞滨 N

NP方案
长春瑞滨+顺铂

- 机制：与 β -微管蛋白共价结合位点结合，阻止微管蛋白 α 和 β 亚单位形成微管二聚化过程，使得处于有丝分裂期的细胞缺乏染色体分离所需的微管装置，导致有丝分裂受阻，随后细胞凋亡。
- 临床药理：通过肝P450同工酶CYP3A4代谢，半衰期18-49h。血胆红素水平大于1.5mg/dl的患者，第一次给药剂量应减少50%。
- 毒性：**神经毒性，外周神经病变；静脉炎**，外渗后皮肤毒性大，需要大静脉给药。有**骨髓抑制**副反应。

25-30mg/m². d1, d5 Q3W

大静脉，勿外渗，静脉推注

顺铂 P

含顺铂案 两药方案

- 作用：和DNA嘌呤碱基形成加合物，启动一系列程序，删除承载加合物的DNA序列，P53基因启动凋亡程序。
- 副反应：1 急性恶心、呕吐，需要止吐药及激素预处理；2 肾小管损伤，需要含氯化钠的液体水化并利尿；3 渐进性高音听力损失；4 骨髓抑制作用轻，但是重复多次使用会引起贫血，EPO治疗有效；5 低钙、低镁，手足抽搐。
- 用法用量
 - 1 一般剂量：**75mg/m²，分3-4天用**；（20mg/m²，qd*5天，或30mg/m²，qd*3天）**需适水化利尿。**
 - 2 大剂量：**75mg/m²，1天用，水化**；（每次80~120mg/m²，静滴，每3~4周一次，最大剂量不应超过120mg/m²，以100mg/m²为宜。）

为预防本品的肾脏毒性，需**充分水化**：顺铂(PDD)用前12小时静滴等渗葡萄糖液2000ml，DDP使用当日输等渗盐水或葡萄糖液3000~3500ml，并用**氯化钾**、甘露醇及**速尿**，每日尿量2000~3000ml。治疗过程中注意血钾、血镁变化，必要时需纠正低钾、低镁。

卡铂 C/cP

- 经肾排泄。
- 卡铂的剂量通过肌酐清除率、Calvert公式计算：
$$\text{剂量 (mg)} = \text{目标AUC (5-6mg/ml*min)} * [\text{肾小球滤过率ml/min} + 25]$$
- 副反应：卡铂的肾毒性和耳毒性比顺铂小，但骨髓抑制、血小板减少较严重。高剂量的可引起间质性肺炎及肺部纤维化。
- 用法用量：用5%葡萄糖注射液溶解本品，浓度为10mg/ml，再加入5%葡萄糖注射液250～500ml中静脉滴注。

晚期NSCLC肺癌的一线治疗选择

1

第3代含铂双药方案
GP TP DP NP

培美曲塞+铂类 **MP**

一线化疗方案+/-靶向治疗（安维汀\爱必妥\恩度）

白蛋白紫杉醇（**nab-紫杉醇**）

EGFR-TKI（易瑞沙、特罗凯）

培美曲塞 M

MP方案
培美曲塞+顺铂

- 作用机制：抗叶酸制剂，破坏细胞内叶酸依赖性的正常代谢过程，抑制细胞复制，从而抑制肿瘤的生长。
- 毒性反应：神经障碍，运动神经元病，腹痛，肌酐升高，中性粒细胞减少性发热，无中性粒细胞减少性感染，变态反应/过敏和多型红斑
- 剂量：**500mg/m² 滴注时间 大于10分钟 Q3W**（MP方案中，应在本品给药结束30分钟后再给予顺铂滴注）
- 预处理
 - 1 地塞米松4mg bid po*3天——降低皮肤反应的发生
 - 2 维生素补充——为了减少毒性反应，在第一次本品给药前7天内肌肉注射维生素B12 1mg一次，以后每3个周期肌注一次；本品治疗必须在治疗开始前7天及治疗同时服用低剂量叶酸：常用剂量是400ug qd。

晚期NSCLC肺癌的一线治疗选择

1

第3代含铂双药方案
GP TP DP NP

培美曲塞+铂类 MP

一线化疗方案+/-靶向治疗（安维汀\爱必妥\恩度）

白蛋白紫杉醇（nab-紫杉醇）

EGFR-TKI（易瑞沙、特罗凯）

白蛋白结合型紫杉醇

- ★ 与白蛋白和细胞膜上的**白蛋白受体** (Gp60) **结合**，激活细胞膜上窖蛋白1，将紫杉醇以细胞转运形式通过血管内皮细胞转运到组织中，并从组织间液中转运到肿瘤细胞内。
- ★ 与**红细胞结合**量比紫杉醇更高，红细胞结合的白蛋白结合型紫杉醇可以增加紫杉醇向组织的转运。

白蛋白紫杉醇Abraxane

普通紫杉醇制剂

预处理

糖皮质激素
抗组胺药
H2受体拮抗剂

不能接触聚氯乙烯塑料（PVC）
装置、导管和器械，以免使其中的
增塑剂析出。

输注时间3h

175 mg/m^2

Abraxane

不需给予抗过敏药预处理

不需特殊输液装置

输注时间30min

260 mg/m^2

晚期NSCLC肺癌的一线治疗选择

1

第3代含铂双药方案
GP TP DP NP

培美曲塞+铂类 MP

一线化疗方案+/-靶向治疗（安维汀\爱必妥\恩度）

白蛋白紫杉醇（nab-紫杉醇）

EGFR-TKI（易瑞沙、特罗凯）

安维汀—贝伐珠单抗，靶向VEGF-A

- ECOG4599 PC（紫衫+卡铂）+安维汀 用于非鳞癌、未知EGFR状态患者 OS 12.3月，腺癌亚组 14.2月
- AVAIL研究 GP+安维汀 延长OS和PFS
- 对于EGFR突变阴性或未知，PS 0-1分，无脑转移、无咯血及大血管受累的非鳞癌患者，选择**安维汀联合PC或GP**方案，具有生存获益
- **7.5mg/kg或15mg/kg 输注90（60,30）min，NS中，Q3W**
- 副作用：血压升高，出血，蛋白尿，伤口愈合不良，穿孔，动脉血栓，肾病综合征，可逆性后部白质脑病综合征

恩度—血管内皮抑素

- 国人自主研发药物
- 与NP方案联合治疗NSCLC能够提高ORR, TTP
- 用法： **7.5 mg/m²/d*14天**，加入500 ml生理盐水中，滴注时间3~4小时；Q3W。
- 不良反应：疲乏、胸闷、心慌，心电图异常，偶见腹泻，肝功能异常；皮疹。

爱必妥——西妥昔单抗 靶向EGFR的单抗

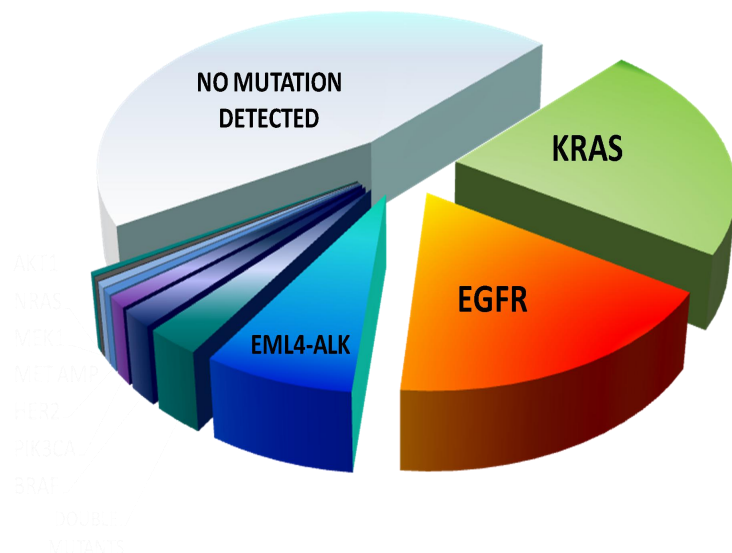
- NP联合爱必妥 2b类证据

一线标准方案疗效出现瓶颈！

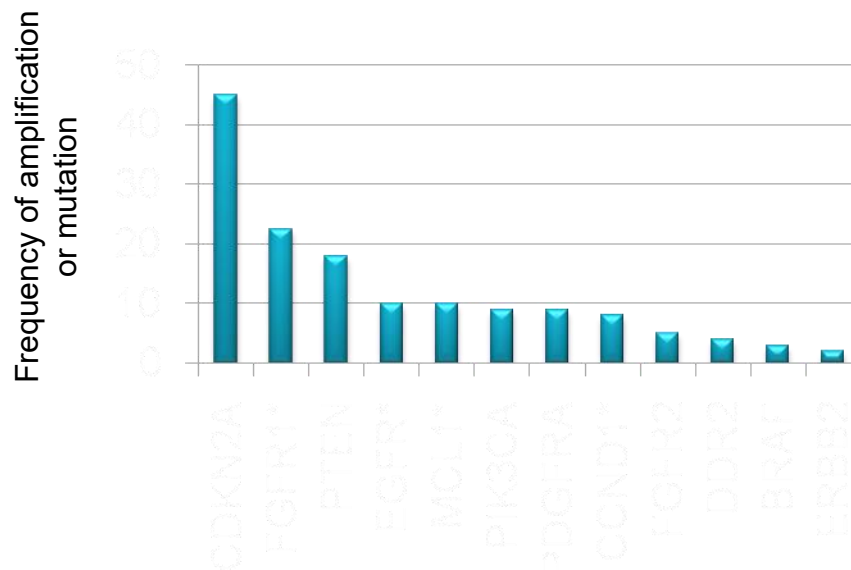
非小细胞肺癌的致癌驱动因子

- 某些肿瘤是由于单一致癌基因的异常激活而形成并依赖于该异常基因的激活。
- 这种现象称为致癌基因依赖。¹
- 识别可用药的致癌驱动因子已有初步研究结果报道。^{2,3}

Lung Cancer Mutation Consortium
(腺癌)²



The Cancer Genome Atlas project
(鳞癌)³



*Amplification only

晚期NSCLC肺癌的一线治疗选择

1

第3代含铂双药方案
GP TP DP NP

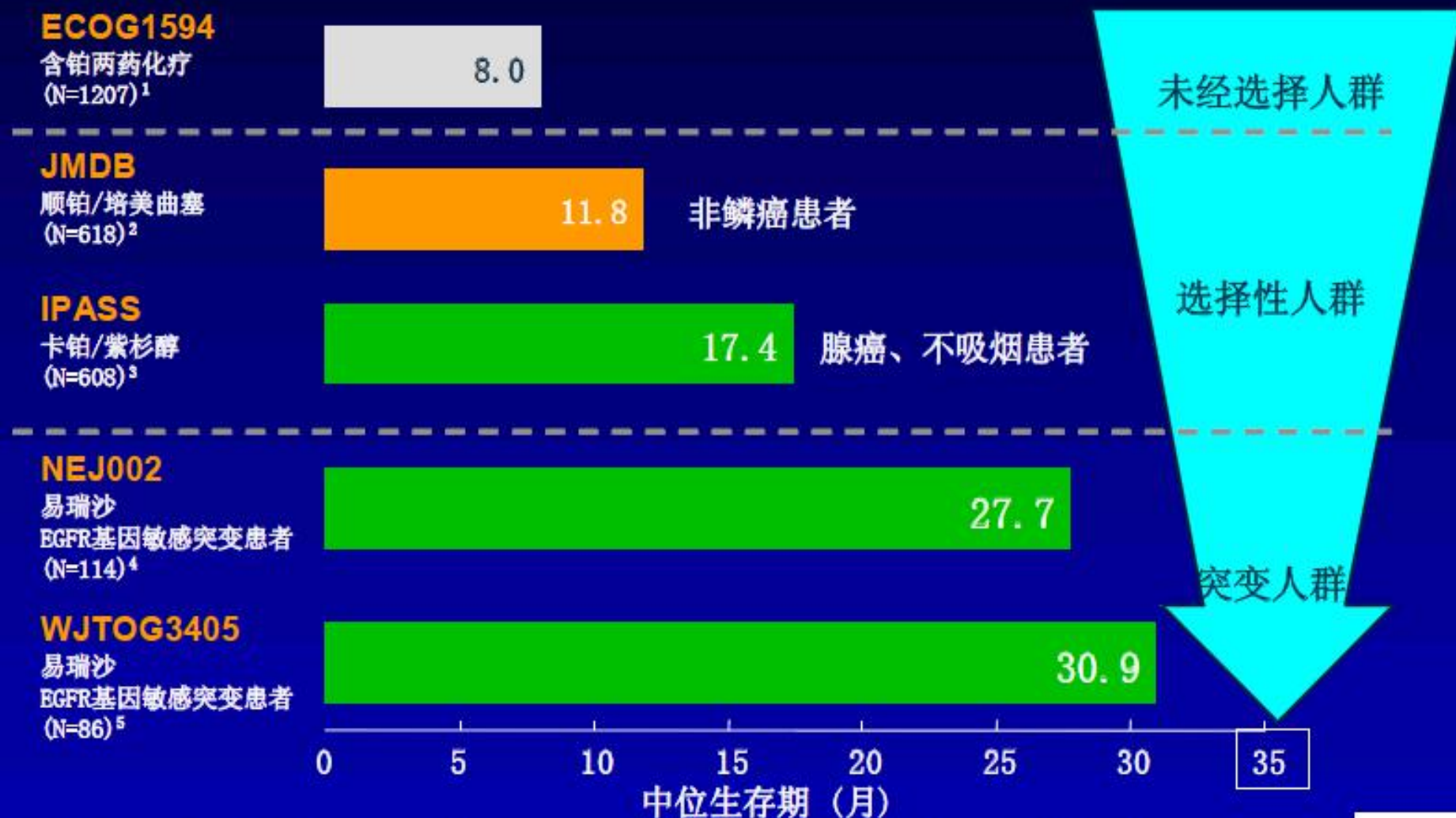
培美曲塞+铂类 MP

一线化疗方案+/-靶向治疗（安维汀\爱必妥\恩度）

白蛋白紫杉醇（nab-紫杉醇）

EGFR-TKI（易瑞沙、特罗凯）

突变 给一线患者生存带来质的飞跃



1. Schiller JH, et al. N Engl J Med 2002; 346:92-98. 2. Scagliotti GV, et al. J Clin Oncol 2008; 26:3543-3551.

3. Yang CH, et al. Presented at 2010 ESMO. 4. Inoue A, et al. 2011 ASCO Abstract 7519.

5. Mitsudomi T, et al. Lancet Oncol 2009; DOI:10.1016/S1470-2045(09)70364-X.

厄洛替尼——特罗凯

- 是表皮生长因子受体（EGFR）/人表皮生长因子受体I（也称为HER1）的酪氨酸激酶抑制剂。
- EGFR 通常表达于正常细胞和肿瘤细胞的表面。厄洛替尼可抑制细胞内的EGFR 磷酸化，引起细胞生长停滞和/或细胞死亡。
- 推荐剂量为150mg/日，至少在进食前1小时或进食后2小时服用。持续用药直到疾病进展或出现不能耐受的毒性反应。
- 副作用：皮疹，腹泻等。

吉非替尼——易瑞沙

- 本品的推荐剂量为250mg(1片)，一日1次，口服，空腹或与食物同服。
- 不良反应：腹泻和皮肤反应（包括皮疹、痤疮、皮肤干燥和瘙痒）

对于晚期NSCLC肺癌的一线治疗选择

治疗总结

突变状态
阴性或未知的患者

1

第3代含铂双药方案
GP TP DP NP

培美曲塞+铂类 **MP**

一线化疗方案+/-靶向治疗（安维汀\爱必妥\恩度）

白蛋白紫杉醇（**nab-紫杉醇**）

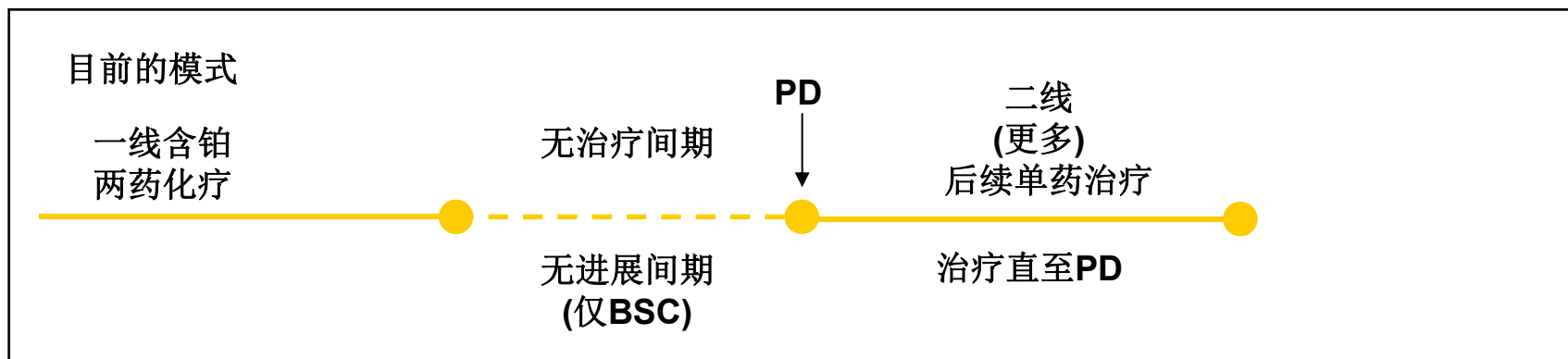
EGFR-TKI（易瑞沙、特罗凯）

● 对于EGFR突变状态阴性或未知的患者

一线治疗总结

维持治疗

- 4-6周期传统细胞毒化疗继续原方案维持治疗无获益
- 有效的一线治疗尽可能延长至关重要



持续维持：NCCN指南推荐

Printed by hongyan LI on 4/20/2011 3:24:26 AM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2011 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines™ Version 3.2011 Non-Small Cell Lung Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[NSCLC Table of Contents](#)
[Discussion](#)

SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE (2 OF 3)

Maintenance Therapy

Continuation maintenance refers to the use of at least one of the agents given in first line, beyond 4-6 cycles, in the absence of disease progression. Switch maintenance refers to the initiation of a different agent, not included as part of the first-line regimen, in the absence of disease progression, after 4-6 cycles of initial therapy.

- Continuation Maintenance: Biologic agents given in combination with conventional chemotherapy should be continued until evidence of disease progression or unacceptable toxicity, as per the design of the clinical trials that led to their approval. There are no randomized data supporting the continuation maintenance of conventional cytotoxic agents beyond 4-6 cycles of therapy.
 - Continuation of bevacizumab after 4-6 cycles of platinum-doublet chemotherapy and bevacizumab (category 1).
 - Continuation of cetuximab after 4-6 cycles of cisplatin, vinorelbine, and cetuximab (category 1).
 - Continuation of pemetrexed after 4-6 cycles of cisplatin and pemetrexed chemotherapy, for patients with histologies other than squamous cell carcinoma (category 2B).

- 与传统化疗联合的生物制剂应持续使用直至疾病进展或出现不可耐受的毒性，没有随机数据支持4-6周期传统细胞毒化疗继续维持治疗
 - 贝伐单抗（1类证据）
 - 西妥昔单抗（1类证据）
 - 培美曲塞用于非鳞癌（2B类证据）

换药维持：培美曲塞与厄洛替尼 是得到推荐的药物，支持的证据更充分



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines™ Version 3.2011
Non-Small Cell Lung Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[NSCLC Table of Contents](#)
[Discussion](#)

SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE (2 OF 3)

Maintenance Therapy

Continuation maintenance refers to the use of at least one of the agents given in first line, beyond 4-6 cycles, in the absence of disease progression. Switch maintenance refers to the initiation of a different agent, not included as part of the first-line regimen, in the absence of disease progression, after 4-6 cycles of initial therapy.

- Switch Maintenance: Two recent studies have shown a benefit in progression-free and overall survival with the initiation of pemetrexed or erlotinib after first-line chemotherapy, in patients without disease progression after 4-6 cycles of therapy.
 - Initiation of pemetrexed after 4-6 cycles of first-line platinum-doublet chemotherapy, for patients with histologies other than squamous cell carcinoma.
 - Initiation of erlotinib after 4-6 cycles of first-line platinum-doublet chemotherapy (category 2B).
 - Initiation of docetaxel after 4-6 cycles of first-line platinum-doublet chemotherapy (category 3).
 - Close follow-up of patients without therapy is a reasonable alternative to switch maintenance.

近期两项研究显示4-6周期一线化疗后未进展患者接受
培美曲塞或厄洛替尼有无进展生存期的获益

❖ 非小细胞肺癌维持治疗

- 一线治疗后肿瘤缩小选择原方案中一种低毒、方便的药物继续治疗；稳定则换药治疗。
- 继续维持的药物：安维汀、爱必妥、培美曲塞
- 换药维持的药物：培美曲塞、特罗凯、易瑞沙
- 非鳞癌患者： 培美曲塞
- 对于非选择性NSCLC，有症状的：多西他赛

晚期NSCLC肺癌的二线治疗选择

2

多西紫杉醇

培美曲塞

含铂两药联合方案

吉非替尼——易瑞沙

厄洛替尼——特罗凯

❖ 非小细胞肺癌2线治疗方案

- 推荐单药：多西他赛（多西紫杉醇）或 培美曲塞
- 对于EGFR突变晚期NSCLC一线选择特罗凯进展后也可选择含铂两药联合方案
- 特罗凯或易瑞沙单药是2线治疗的标准方案
- TKI小分子制剂厄洛替尼作为不能耐受化疗或不适合化疗患者的二线治疗，并可作为所有二线化疗失败后患者的三线治疗

肺癌病理类型

非小细胞肺癌

腺癌

化疗，靶向治疗

鳞状细胞癌

化疗

大细胞癌

化疗，靶向治疗

小细胞肺癌

占肺部肿瘤15%，与吸烟密切相关

侵袭性强

化疗、放疗

EP方案

一线治疗—2011.V3 NCCN指南推荐

- 新增：1. 复发或转移性疾病患者的全身治疗评估改为**首先确定组织学类型**，根据组织学类型推荐EGFR检测
- 新增：2. 推荐腺癌、大细胞癌、组织学类型未明确的NSCLC进行EGFR检测
- 新增：3. **鳞癌不推荐EGFR检测（突变率低）**

鳞癌治疗总结与展望

- 含铂双药仍为标准治疗
 - 通常选用吉西他滨或紫杉为基础的方案
- 抗血管生成治疗毒性大而不能应用
- 培美曲塞不能作为鳞癌患者选择
- 西妥昔单抗+顺铂长春瑞滨(FLEX)延长OS(10.2vs8.9月)鳞癌患者
- 新研究及新治疗策略有待进一步研究

白蛋白紫杉醇+卡铂 用于肺鳞癌客观缓解率**超高!**

肺癌病理类型

非小细胞肺癌

腺癌

化疗，靶向治疗

鳞状细胞癌

化疗

大细胞癌

化疗，靶向治疗

小细胞肺癌

占肺部肿瘤15%，与吸烟密切相关

侵袭性强

化疗、放疗

EP方案（依托泊苷+DDP）

依托泊苷 E

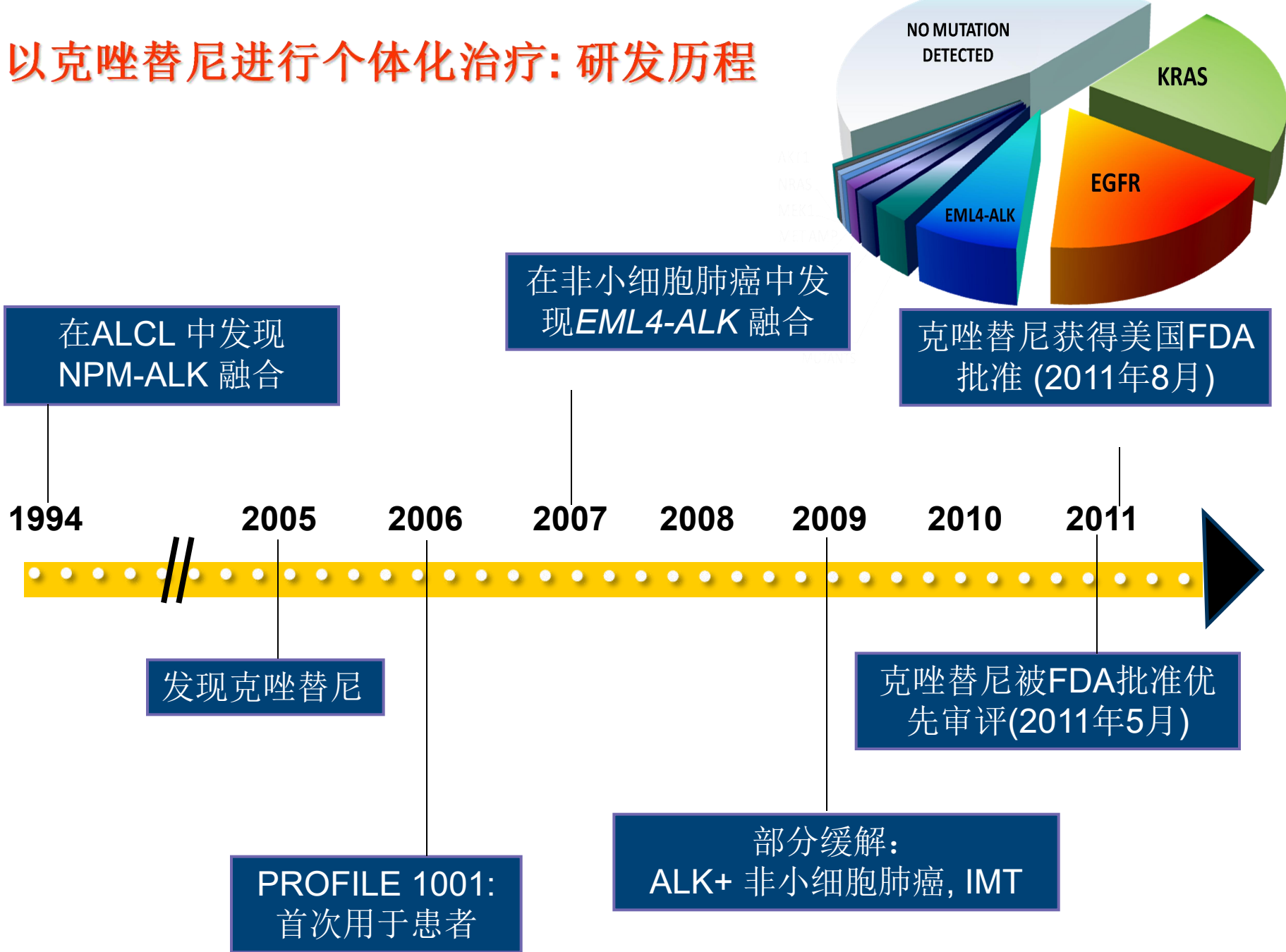
EP方案
依托泊苷+顺铂

- 作用于DNA拓扑异构酶 II，形成稳定的药物-酶-DNA可逆性复合物，阻碍DNA修复。
- 药理学：肝代谢、肾排泄。任一脏器功能不全时都要调整药物。正常状态下半衰期8小时。
- 剂量：常用剂量为每日80-100mg/M², 连用3天，Q3W。
- 主要毒性为骨髓抑制。

新药——埃克替尼（凯美纳）

- 继易瑞沙和特罗凯之后全世界**第3个**同类产品
- **中国自主研发**的小分子靶向药
- 疗效不逊于易瑞沙，安全性更好，更便宜
（易瑞沙1#550元，特罗凯1#660元，凯美纳1#146元）
- 用法用量：1#125mg，125mg/次，3次/日
- 不良反应： 皮疹、腹泻、ALT和（或）AST升高、恶心。

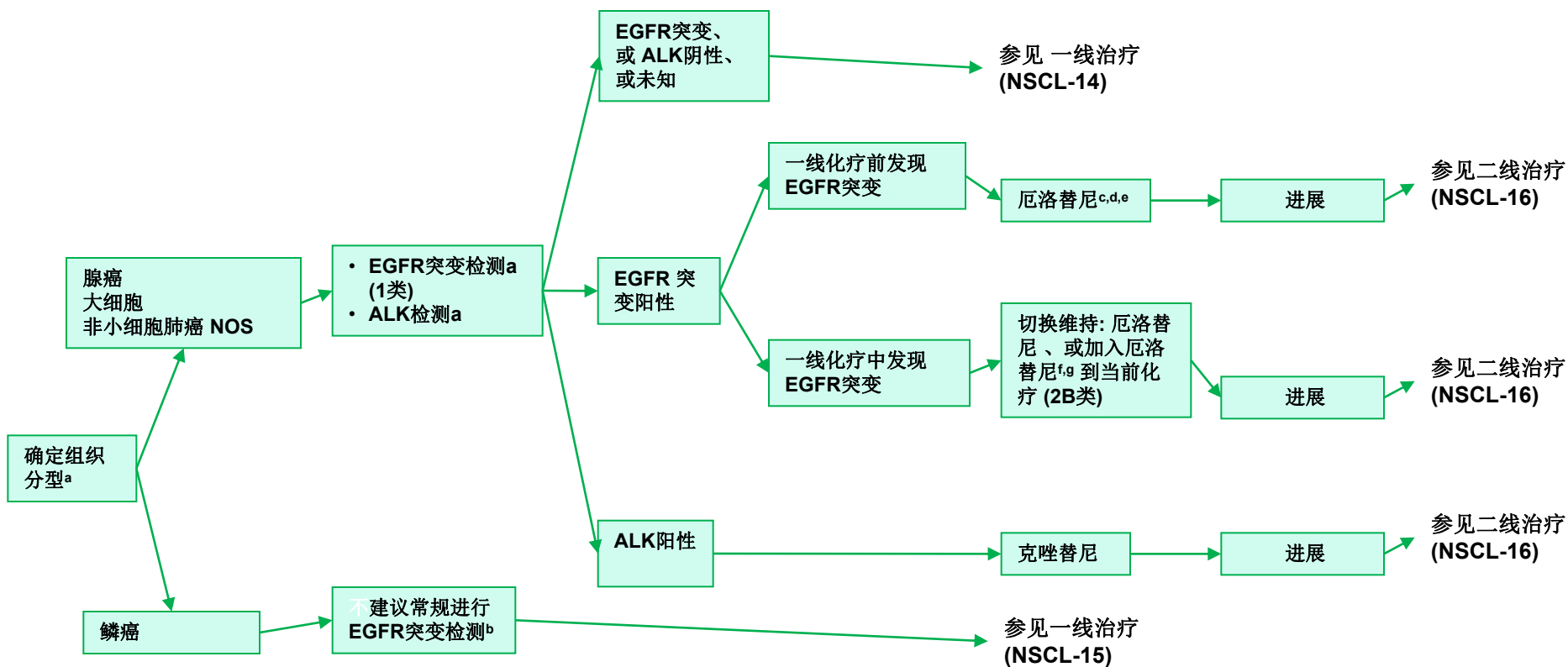
以克唑替尼进行个体化治疗: 研发历程



NCCN非小细胞肺癌指南 2012第一版

复发或转移后治疗

一线治疗



EGFR = 表皮生长因子受体; NOS = 未确定组织学类型; PS = 体能状态评分

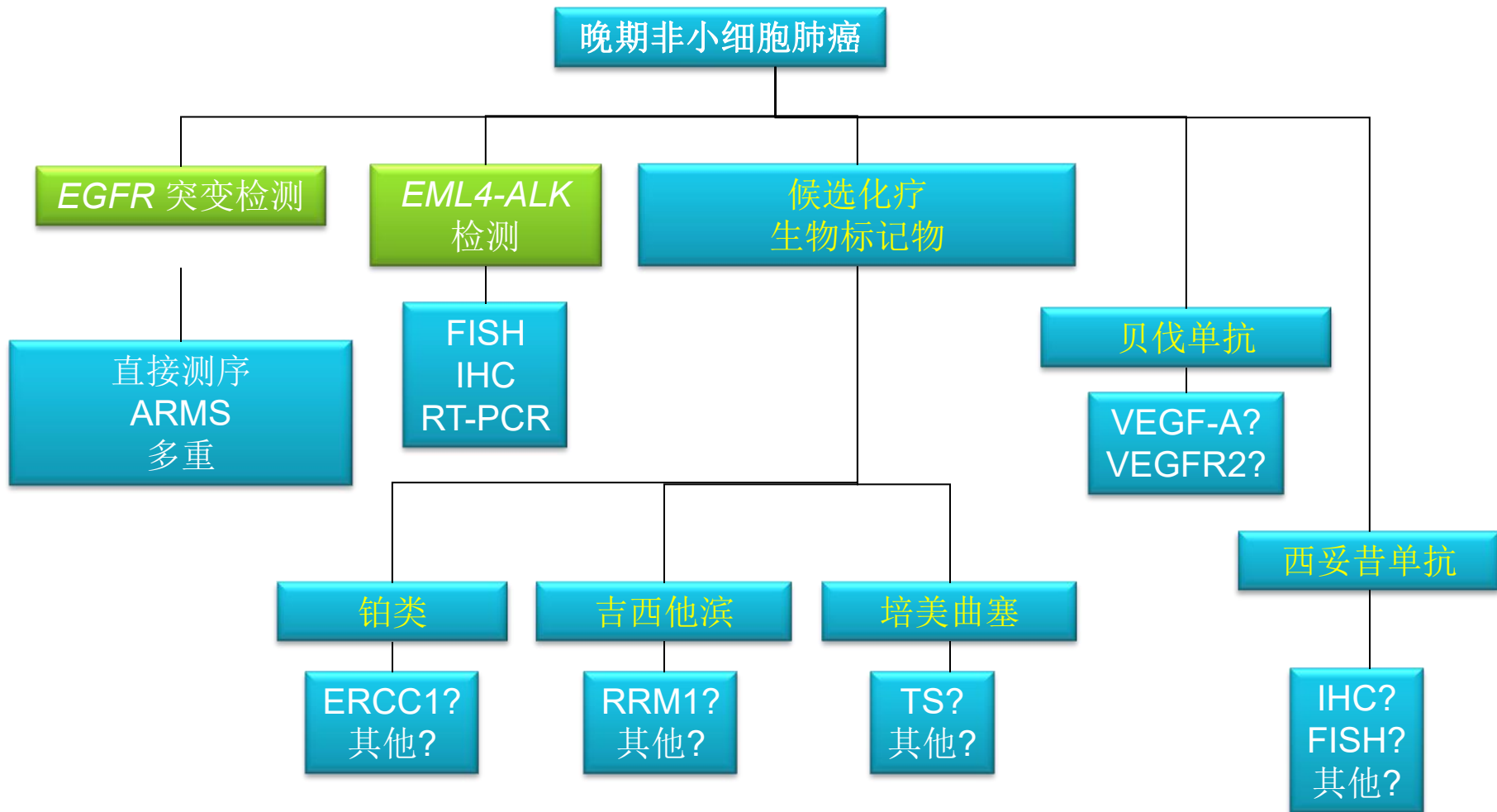
^a See Principles of Pathologic Review (NSCL-A). ^b In patients with squamous cell carcinoma, the observed incidence is 2.7% with a confidence that the true incidence of mutations is < 3.6% in patients with squamous cell carcinoma. This frequency of EGFR mutations does not justify routine testing of all tumor specimens. Forbes et al. *Curr Protoc Hum Genet* 2008;chapter 10:unit 10.11. ^c Maemondo et al. *N Engl J Med* 2010;362(25):2380-2388. Mitsudomi et al. *Lancet Oncol* 2010;11(2):121-128. ^d For PS 0-4. ^e In areas of the world where gefitinib is available, it may be used in place of erlotinib. ^f Janne et al. *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl 15):abstract 7503. ^g Cappuzzo et al. *Lancet Oncol* 2010;11(6):521-529.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Adapted from: NCCN. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.

非小细胞肺癌的生物标记物



病例分享

- 患者，女， 56。上海人，不吸烟。
- 2009. 5. 7 因咳嗽半年 就诊，行支气管镜检查，病理提示：
（左肺下叶背段）腺癌，分化II-III级，EGFR基因第19外显子突变，第18、20、21外显子未见突变。
- 核医学提示：右肩胛岗、右侧肩胛内侧缘、T6、骶骨及右髂后骨肿瘤骨转移。
- 确诊为肺癌IV期（骨转移）

病史一览表

日期	病情	治疗	疗效	缓解期
09.05-09.10	肺腺癌IV期（骨） EGFR基因第19外显子突变	GP方案1线化疗6个周期：健择1.8 d1，8+DDP 40mg d1-3。	SD	PFS：5m
09.10-09.11	稳定	健择G 维持治疗 期间 骨修补治疗qm	PD	PFS：2m
09.12-10.7	骨病灶增多 肺内病灶增大	培美曲塞单药 2线治疗 力比泰920mgd1+骨姑息放疗	PD	PFS：7m
10.07-11.7	新增肺部小病灶 骨病灶增多	TKI 易瑞沙 3线治疗 姑息放疗 骨修补治疗	PD	PFS：12m
11.7-12.2	左颈部淋巴结增大 ALK融合基因阳性	克唑替尼 4线治疗 骨修补治疗	PD	PFS：7m
12.2-12.9	癌性淋巴管炎 毒副反应不能耐受	培美曲塞 单药 间断 5线治疗 骨修补，止痛	PD	PFS：7m
12.09-12.11	PS 4分	BSC（止痛、营养支持）	PD	OS 43M

肺癌化疗方案总结

- 病理类型
- 患者年龄，基础疾病，体能状态PS
- EGFR基因外显子检测：突变/非突变
- ALK融合基因检测：阳性、阴性
- 经济条件
- 既往应用过的方案
- 个体化药物靶标检测

指南指导下的个体化治疗！

A photograph of a whale's tail breaching the surface of the ocean. The tail is dark and curved, with a large splash of white water around it. The background shows a blue sky and distant mountains.

Thank you very much!

Best wishes for you