

编者按 2015年4月11日，第一届中青年呼吸医师肺癌高峰论坛在重庆召开。尽管无暇欣赏山城的秀丽风景，但是论坛的每一场讲座都是动人的风景，与会者们沉浸在肺癌学术殿堂里，流连忘返。论坛由中国医师协会呼吸医师分会中青年工作委员会、重庆市医学会呼吸分会、重庆市中西医结合学会呼吸专业委员会联合主办，第三军医大学大坪医院承办，旨在加强中青年呼吸医师在肺癌领域的交流合作，推动肺癌临床诊疗及科研进步。

解析转化医学研究思路设计

▲ 第三军医大学大坪医院 何勇



何勇 教授

转化医学研究思路就是在诊疗中发现问题、凝练出科学问题，通过基础研究、回顾性研究、前瞻性临床研究验证科学问题，最终实现从“基础到临床的转化”。本文结合作者团队的经验阐述转化医学研究思路。

呼吸专栏编委会

名誉主编：钟南山 王辰

指导专家：

林江涛 康健 白春学
沈华浩 陈荣昌 孙铁英
陈良安 王娟 代华平

主 编：曹彬

执行主编：

白冲 黄克武 李海潮
王玮 宋元林 应颂敏
张 艰 冯 靖 陈亚红

本期轮值主编：何勇

编委（按姓氏拼音排序）：

边玛措 蔡志刚 曹孟淑
陈成 陈虹 陈娟
陈磊 陈燕 陈湘琦
范晔 郭强 郭岩斐
何晓琳 何志义 何忠明
胡毅 季颖群 解立新
李和权 李敏超 李燕明
刘晶 刘国梁 刘维佳
刘先胜 卢文菊 卢献灵
马德东 孟莹 苗丽君
庞敏 苏楠 苏欣
孙加源 唐昊 田庆
王琪 王凯 王佳烈
王晓平 王效静 吴司南
肖丹 邢西迁 徐金富
许小毛 叶小群 翟振国
詹庆元 张静 张晓菊
赵俊 赵丽敏 周为
周林福 朱玲



第一三共



在诊疗中发现问题 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂（EGFR-TKI）对EGFR敏感突变的非小细胞肺癌（NSCLC）疗效非常好，尤其是亚裔人群获益明显，但是其耐药不可避免，这是亟待解决的科学问题。而目前临床克服TKI耐药的方法匮乏，临床常规方法（化疗、化疗+TKI）效果欠佳；新一代TKI抑制剂不良反应大或临床应用尚待时日；联合应用旁路抑制剂的价格昂贵而疗效难以肯定。因此，寻找合适的联用药物，是当前克服TKI耐药的可行且有效的策略。

凝练出科学问题 除T790M突变之外，上皮间叶转化（EMT）和白细胞介素-6（IL-6）的活化、干细胞化也是肺癌细胞EGFR-TKI耐药的重要机制。那么有无药物可抑制EMT和（或）IL-6/STAT途径活化？前期研究发现，经典降糖药物二甲双胍可逆转EMT、抑制IL-6的活化，因此设想：TKI联

如何逾越基础研究 与临床应用之间的鸿沟？转化医学可搭建其间的桥梁。转化医学是指一类医学研究，通过结合临床实际问题进行基础研究，并且将基础研究的成果“转化”至疾病预防、诊治及预后评估的临床实践中。

合二甲双胍可能会延缓或逆转TKI耐药发生？

进行验证 （1）基础研究 2011-2015年开展的“二甲双胍抑制IL-6/STAT3信号途径克服肺癌EGFR-TKI获得性耐药的作用和机制”等3项国家自然科学基金项目证实，二甲双胍可显著延缓EGFR-TKI耐药，其机制即逆转EMT、抑制IL-6/STAT3信号通路；二甲双胍与EGFR-TKI联合应用，可显著增强TKI疗效，抑制肿瘤生长。（2）回顾性研究：大坪医院、新桥医院、西南医院、四川省肿瘤医院、武汉同济医院、四川大学华西医院联合开

展的临床病例回顾性研究发现，对于肺癌合并糖尿病患者，二甲双胍组TKI疗效明显优于胰岛素组，无进展生存（PFS）分别为24个月与11个月，总生存（OS）分别为33个月与23个月。（3）前瞻性临床研究：目前，二甲双胍联合吉非替尼治疗肺癌患者的随机、双盲、安慰剂对照、多中心临床研究正在开展，以期证实非糖尿病人群中二甲双胍也具有对TKI的增敏作用。计划入组200例患者，现已入组160例。

转化研究-延续性研究 从实验室到临床、再从临床到实验室的连续过程，可将生物基础研究最新成果快速有效地转化为临床技术。基于先前研究，课题组研究HDACi联合二甲双胍逆转EGFR-TKI耐药作用和机制；全基因组测序筛选二甲双胍逆转TKI耐药关键机制；通过临床病例的血、组织标本进行蛋白组学、代谢组学和表观遗传学研究，寻找二甲双胍使用的生物标志物。

ALK⁺ NSCLC 最新数据解读

▲ 浙江大学医学院附属第二医院 王凯 丁礼仁



丁礼仁 教授

晚期NSCLC传统化疗方案中位OS为7.4~8.1个月，而靶向治疗时代基因突变驱动治疗模式中，敏感突变者中位OS达3.5年左右。一项新研究表明，ALK基因重排阳性NSCLC采用克唑替尼（一种ATP竞争性TKI，作用位点包括ALK、c-Met、ROS）治疗后，中位OS可达4.3年，优于EGFR-TKI。因此，行EGFR、ALK等基因检测明确突变后，再行个体化治疗已成为晚期NSCLC规范化治

疗的标准模式。

PROFILE1001 该I期试验主要解决了克唑替尼最大耐受剂量问题，确定250 mg bid为最大耐受剂量。

PROFILE 1005 该II期试验分析克唑替尼用于ALK阳性NSCLC的疗效，结果显示疗效稳定持久且安全。

PROFILE1007 该III期试验在经治的ALK基因重排的晚期NSCLC患者中，比较克唑替尼与标准化疗的疗效。结果显示，与化疗组相比，克唑替尼组中位PFS（3.0个月与7.7个月）、缓解率（20%与65%）均显著改善。总生存率中期分析显示，组间无显著差异。

PROFILE1014 该III期试验对比克唑替尼与化疗一线治疗ALK阳性晚期非鳞NSCLC的疗效，发现克唑替尼组患者PFS明显优于化疗组（图1）。

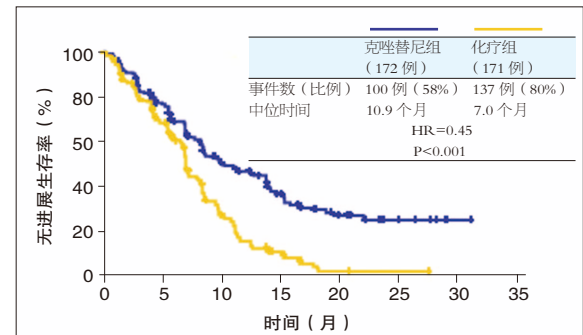


图1 ALK阳性晚期非鳞非小细胞肺癌一线治疗生存分析

弥散加权磁共振成像：无辐射、无创伤

▲ 第四军医大学西京医院 崔龙彪 刘立鹏 唐兴 印弘 张艰



张艰 教授

随着放射及核医学的发展，肿瘤的诊断率逐年增长，疗效评估也更加精细但其过度使用甚至滥用的现状也不容忽视。近年报道，核医学来源的辐射剂量从1980年的人均0.1 mSv增至2006年的0.77 mSv（CA Cancer J Clin.

2012;62:75）。美国临床肿瘤学会（ASCO）与欧洲肿瘤内科学会（ESMO）联合指出，不应运用核医学技术如PET或PET/CT进行常规监测（J Clin Oncol. 2013;31:4362）。因此，研发无创性、无放射的肿瘤早期筛查及治疗中动态监测手段迫在眉睫。

“弥散加权磁共振成像的应用不仅会规避肿瘤筛查及随访中辐射及核素的危害，并将会为肿瘤诊断和治疗提供新的思路。”

前期，来自于第四军医大学西京医院多学科合作的研究小组针对弥散加权磁共振成像（DW MRI）与PET/CT诊断肺部恶性肿瘤的比较研究（Int

J Cancer. 2014;134:606），已展示了一个无辐射、无创伤的肿瘤筛查及治疗效果评估的新方法。结果显示，DW MRI诊断肺部原发性肺癌的敏感性、特异性及准确性不亚于传统PET/CT。DW MRI中的表观扩散系数平均值（ADC）与肿瘤恶性程度的Ki-67相关。该研究结果进一步得到Klenk C等发表的研究印证（Lancet Oncol.

2014;15:275），其比较了纳米氧化铁（Ferumoxytol）作为对比的DW MRI与PET/CT在儿童及年轻的肿瘤患者中的诊断能力；结果证实，全身DW MRI

和PET/CT的诊断能力相当，文尾研究者倡议，对于青少年肿瘤患者更应推广DW MRI。

近期，该研究团队进一步对已有临床研究进行系统的Meta分析，寻找更高级别的循证医学证据。分析共纳入31项头对头比较研究，累计2304例患者。结果显示，针对肺部恶性病变，DW MRI灵敏度与PET/CT相当（P=0.07），而特异性更高（P=0.01）。针对多系统肿瘤的淋巴结转移癌，DW MRI敏感度与PET/CT相当（P=0.18），而特异性低于PET/CT（P<0.0001）。针对多来源肿瘤的骨转移癌，DW MRI敏感度较PET/CT更

高（P=0.01），而特异性较低（P<0.0001）。

目前，该研究团队进一步与多省市医学中心合作，寻找DW MRI更精准的适应证，并进一步研究哪些肿瘤对于DW MRI检查不敏感，以及对于PET/CT不敏感的病灶，是否可行DW MRI以替代。

鉴于前述临床研究证据，初步肯定了DW MRI在肿瘤筛查及治疗随访中的作用，尤其是无辐射、无创伤的优越性使其未来有更广阔的应用前景。因此有理由相信，DW MRI的应用不仅会规避肿瘤筛查及随访中辐射及核素的危害，并将会为肿瘤诊断和治疗提供新的思路。