

小细胞肺癌治疗的困境和希望

▲吉林省肿瘤医院 程颖



小细胞肺癌（SCLC）早期出现转移，预后差。因无明确的驱动突变，

标准一线治疗近40年没有进展，现有治疗迫切需要新药物提高疗效。耐药是SCLC不可避免的问题，而目前耐药后尚无有效的治疗策略。随着检测技术的进步，对SCLC分子机制的理解逐渐深入，新的药物的不断问世为提高SCLC治疗疗效和克服耐药带来希望。

探索 SCLC 的分子机制

SCLC全基因组分析发现，TP53和RB1失活突变普遍存在。NOTCH家族和MYC家族基因改变是多项SCLC基因组分析中发现的共同特征。一项纳入99例中国SCLC患者的外显子和转录组测序发现，中国SCLC常见基因改变与国际研究基本一致。另外研究新发现，SCLC存在12%CDH10突变，28%SRSF1

扩增或拷贝数获得。

针对SCLC发病机制，我们开展了肿瘤组织、CTCs、ctDNA联合分析非干预性研究去探索中国SCLC生物学特征。目前28例患者的初步结果显示，CTC与原发肿瘤存在生物遗传信息差异，CTC中可检测到可靶向的驱动基因与国际国内现有结果相似。

寻找可以药用的治疗靶点

Notch信号通路参与神经内分泌分化，在SCLC发生发展中发挥重要作用。SCLC中Notch突变使ASCL1表达上调，促进SCLC发生发展，恢复SCLC中Notch信号活性能够抑制SCLC的生长。

Rova-T是首个治

疗SCLC有效的抗体偶联药物，DLL3可能成为SCLC的第一个预测生物标志物。鉴于Rova-T在SCLC中的显著疗效，Rova-T在SCLC领域的研究从单药治疗向联合治疗，从后线到一线、维持治疗发展，并开启了以DLL3为标志物的选择人

群研究。

Hedgehog信号在SCLC肿瘤发生和维持肿瘤增殖、上皮细胞-间质转化（EMT）、转移和生存发挥重要作用。针对Hedgehog信号途径的治疗也是克服SCLC治疗困境的充满前景的治疗策略之一。

我国自主研发的SMO抑制剂ZSP1602临床前研究证实，在SCLC中具有抗肿瘤活性，目前已经获CFDA批准开展临床研究，首个进行标志物GLI-1、PTCH或SMO筛选的Hedgehog抑制剂治疗SCLC的临床研究即将开启。

SCLC 免疫治疗

SCLC免疫治疗的药物包括针对适应性免疫的免疫检查点药物，靶向CD56的嵌合型抗原受体和针对天然免疫的CD47抑制剂，神经节苷脂抗体等。

CheckMate 032研究和KEYNOTE-028研究显示，PD-1/PD-L1抑制剂治疗SCLC通过PD-L1表达富集人群可以提高疗效。

BMS-986012联

合NIVO治疗SCLC的I/II期研究发现，联合治疗的毒性与Nivo单药毒性相似，在铂类敏感的SCLC有抗肿瘤活性。

免疫系统发挥抗肿瘤作用涉及众多因素，免疫调节剂是其中一员。TLR（Toll样受体）是天然免疫系统的重要成分，包括TLR1-10，TLR9主要表达在B细胞和树突状细胞，活化TLR9可以激活天然免疫和获

得性免疫。Lefitolimod（MGN1703）是TLR9激动剂，Lefitolimod维持治疗SCLC的研究发现，治疗前活化B细胞数目低的患者和治疗前存在慢阻肺的患者接受Lefitolimod维持治疗能够降低死亡风险。

SCLC分子机制的研究和耐药原因的探索，是突破SCLC治疗困境的基础。Notch是SCLC常见的基因改变，Notch

信号在SCLC中作用机制复杂，针对Notch配体的Rova-T抗体偶联药物是克服耐药的希望。靶向Hedgehog通路的SMO抑制剂是SCLC治疗新的热点，但需要探索理想的标志物。免疫靶向治疗的探索为SCLC患者带来新希望，免疫靶向治疗已经成为SCLC二线治疗新选择，免疫调节剂是充满前景的领域。

精益求精 探寻实验室六西格玛管理之路

精益六西格玛 提升实验室管理水平

黄宪章教授指出，“随着医疗需求的大幅提升，样本周转时间（TAT）仍不能完全满足临床需要，资源和空间利用率存在浪费现象，临床满意度、员工满意度、成本控制等方面均不尽如人意。我国实验室精益管理没有得到足够重视，整体管理水平仍有很大提升空间。”

精益六西格玛作为一类有效的实验室管理工具，是精益管理与六西格玛的有机结合，能够帮助实验室消除浪费、减少差错、优化流程、持续改善。精益管理的常用工具包括5S现场管理（用于打造整洁、安全、高效的工作环境）、标准化操作（用于减少不同操作人员带来的差异）、拉动系统（用于按需生产，避免浪费）、先进先出（用于改善大批量混合生产造成的无序现象）、八大浪费（用于识别容易忽略的浪费，如不良返工、动作、人力资源、库存、过多处理等）。

六西格玛的基本理念是通过减少业务流程缺陷和变异，提高过程能力和稳定性。六西格玛水平的百万缺陷数仅为3.4，在一年半内（100万个标本量）只发生3~4次差错。六西格玛最基础的改善工具体系为DMAIC（即定义、测量、分析、改进和控制），此外还有全面质量管理

（TQM）、工艺设计（DOE）、相关与回归（用于查找因子之间的关系）和测量系统分析（MSA）。

黄宪章



黄宪章 教授

近日，2017体外诊断新技术高峰论坛在杭州召开，广东省中医院检验医学部主任黄宪章教授就精益管理在全面提升实验室管理水平中的重要价值进行了深入解读，并分享了广东省中医院检验医学部全面推行精益六西格玛管理制度的实践经验及阶段性成果。

教授强调，

“遵循精益六西格玛管理理念，不仅可以进一步改进检验科的TAT、客户满意度等，对很多关注不足的指标也有益处。同时，未来仍需逐步建立长效机制，只有持续计划改善，才能帮助实验室不断向高效、零缺陷检验迈进。”

充分发挥信息系统优势 加强实验室标准化与规范化管理

2017年，广东省中医院检验医学部开始全面推行精益六西格玛管理制度，现已取得初步成效。黄宪章教授表示，“经过半年多的实践经验证

实，精益管理对于

不断改善实

验室整体

水平具有

重要价

值。

值得

一提

的是，

利用

现代信

息技术

能够帮

助我们

突破传

统管理

模式的

瓶颈，

实现管

理水平

的大幅

提升。”

广东省中医院检

验医学部共挖掘出

336条潜在风险，

其中80条高危风

险中，19%是信

息系统

风险，如网络中断导致仪器无法读取项目和结果未传输、实验室信息系统（LIS）传送错误导致无法读取检测信息及给予正确命令、个别样本进行远程接收失误、结果不传输等。

鉴于此，罗氏诊断为该检验医学部搭建了更高效、规范、便捷的信息管理系统：cobas infinity。通过统一标准，降低因员工经验判断造成的差异化，减少人为失误，缩短等待审核时间，让员工专注于更有价值的工作。

cobas infinity系统覆盖检验流程的全过程。其中，QSI照相系统可在检验前发现血清质量异常样本，还可通过计算得出血清量，自动判别黄疸、溶血、脂血标本，并将样本照片传送至LIS，有效提升样本质量管理。iboard大屏显示可监控仪器状况、负载情况、报警代码、试剂存量、TAT等，还可用iPad进行移动管理，随时随地了解实验室状态。

此外，LQMS实验室质量管理体系“多级分院模式”架构，可通过组织架构图、岗位设置、访问权限3个方面相结合，

实现不同分院统一管理。LQMS文档管理模块通过自定义文档流程，可进行在线审批、编辑、传阅以及文档完整生命周期管理。LQMS人机管理与性能验证可通过人员档案、仪器信息在线录入，实现统一化管理以及维护，参照WS/T 420、CNAS等标准的精密度、正确度、线性、一致性比对，参数区间验证。

cobas infinity还包括罗氏诊断自动审核系统，符合ISO15189:2012、CAP对判断条件、过程控制、验证分析、应急措施等规范条例的要求。作为实验室自动化建设中的重要环节，自动审核可帮助提高实验室工作效率，为临床提供快速、准确的检测报告。

黄宪章教授表示，“细节决定成败，精细化管理可带来较大效益，但仍需通过持续改进，建立长效改善机制。不仅要让实验室员工实现思想上的统一，固化西格玛管理下的最优流程，还要让精益管理给员工个人带来效益，为员工的发展拓展更多的空间。”