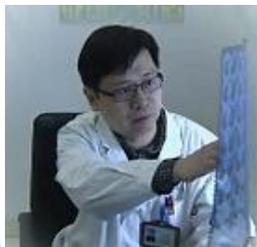


抗肿瘤药物

合理使用与风险防控



山东大学齐鲁医院

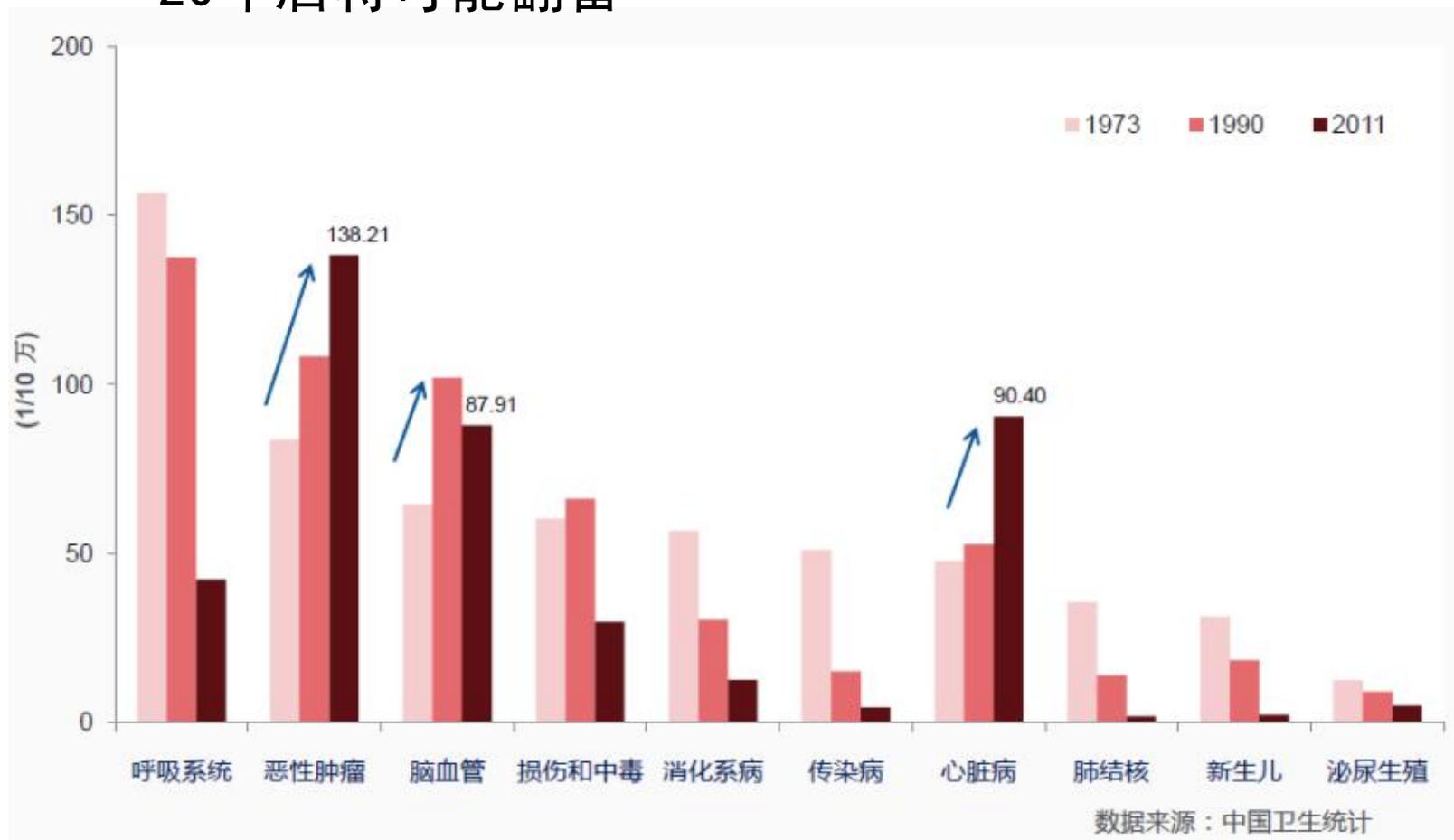
刘联

lianliu@sdu.edu.cn



中国人前10位死因及变化趋势

中国每年癌症新发病例220万人
癌症死亡人数160万人
20年后将可能翻番



恶性肿瘤治疗方法

❖ 局部治疗：手术

放疗

介入

❖ 全身治疗：化疗

靶向治疗、精准治疗

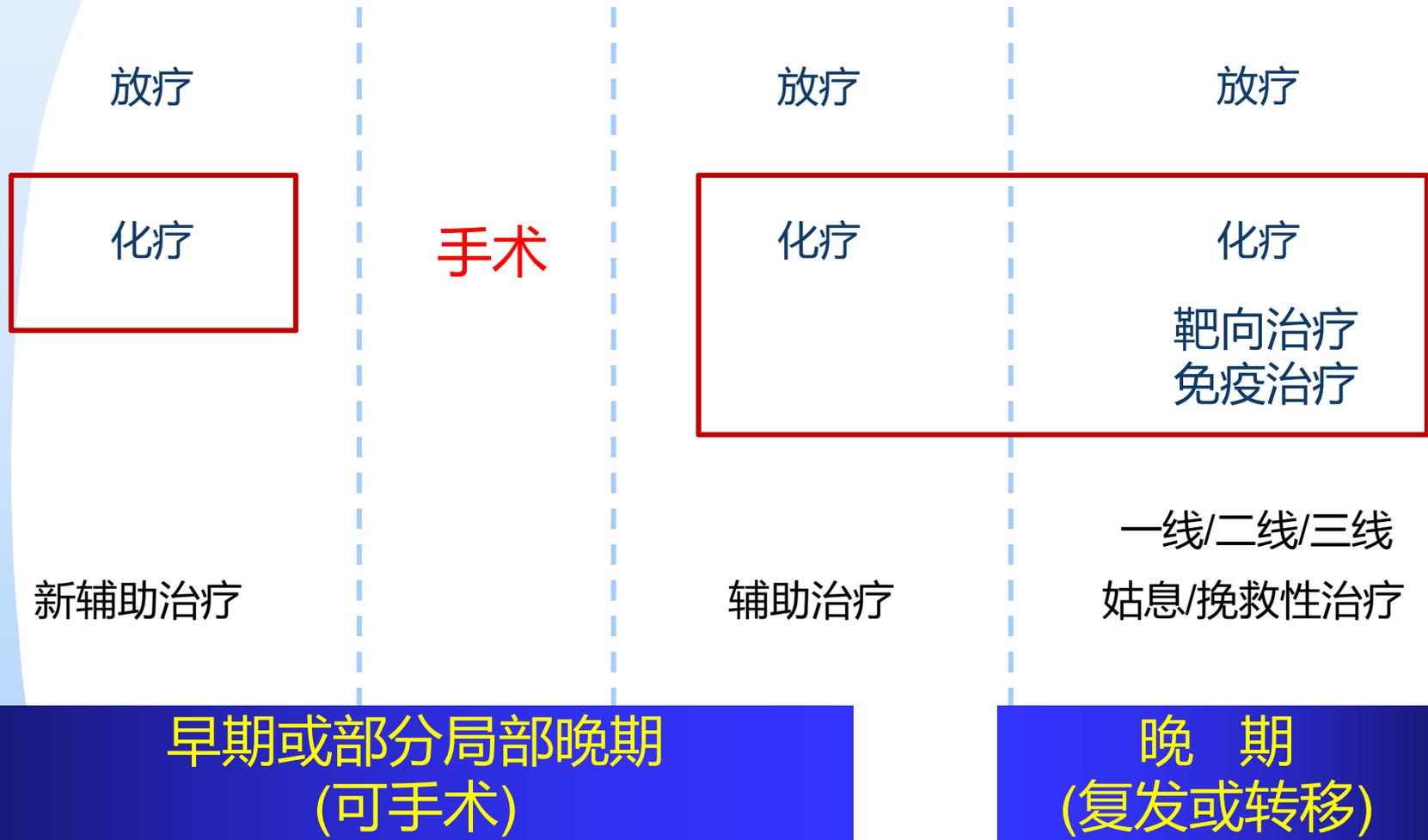
免疫治疗

❖ 其他治疗：内分泌治疗

.....



恶性肿瘤的治疗策略



抗肿瘤药物的合理使用与风险防控

肿瘤内科治疗概述

抗肿瘤药物合理使用

抗肿瘤药物风险防控



山东大学齐鲁医院
Qilu hospital of Shandong University



化学治疗是肿瘤内科治疗的基石

- ❖ 化疗是利用化学药物杀死肿瘤细胞、抑制肿瘤细胞的生长繁殖和促进肿瘤细胞的分化的一种治疗方式。
- ❖ 是一种全身性治疗手段对原发灶、转移灶和亚临床转移灶均有治疗作用。
- ❖ 化疗可治愈的肿瘤（治愈率 $>30\%$ ） 淋巴瘤、精原细胞瘤、绒毛膜上皮癌、肾母细胞瘤、神经母细胞瘤、 急性淋巴细胞白血病。
- ❖ 对敏感肿瘤具有较高的有效率：小细胞肺癌、非小细胞肺癌、卵巢癌、骨肉瘤、乳腺癌、大肠癌
- ❖ 用于晚期肿瘤的姑息治疗及早期肿瘤的围手术期治疗。



主要化疗药物作用机制

- 抗代谢药
- 抗肿瘤抗生素
- 植物来源的抗肿瘤药
- 铂类



抗代谢药作用机制及种类

- 结构和人体正常生理代谢的结构类似，因而可以干扰正常代谢物的功能，在核酸合成的不同水平加以阻断而产生疗效。
- 常用的抗代谢药物分为叶酸拮抗物、嘌呤类似物、嘧啶类似物等。
- 包括重要的化疗药物：吉西他滨，培美曲塞，卡培他滨等



抗肿瘤抗生素

- 主要通过通过对DNA的直接作用发挥治疗作用。
- 常用的有放线菌素、博来霉素、丝裂霉素、柔红霉素等。
- **蒽环类药物**：同时干扰DNA、mRNA合成，在细胞分裂的G2期阻断细胞进入G1期而干扰瘤细胞分裂、抑制肿瘤生长



植物来源的抗肿瘤药

- 由植物中提取，常用的有长春碱类、紫杉类、羟基喜树碱、伊立替康、依托泊苷、替尼泊苷等。
- **伊立替康**：喜树碱的半合成衍生物，在大多数组织中被酶代谢为SN-38，SN-38对拓扑异构酶I的活性远强于本药，从而发挥较强的抗肿瘤作用。
- **依托泊苷**：作用于DNA拓扑异构酶II，阻碍topo II对DNA的修复。这复合物可随药物的清除而逆转，使损伤的DNA得到修复，降低了细胞毒作用。因此，延长药物的给药时间，可能提高抗肿瘤活性。
- **紫杉醇**：抗微管药物，促进微管蛋白聚合抑制解聚，抑制细胞有丝分裂。
- **多西紫杉醇**：新型的抗微管解聚药，促进小管聚合成为稳定的微管，并抑制其解聚，以显著减少小管的数量，也可通过破坏微管的网状结构，抑制细胞有丝分裂



铂类药物

- 主要药物有：顺铂、卡铂、奥沙利铂、奈达铂等。
- 临床应用最为普遍。
- 顺铂（DDP）：本品为铂的金属络合物，作用似烷化剂，主要作用靶点为DNA，干扰DNA复制，属周期非特异性药。
- 奥沙利铂：属于新的铂类衍生物，与DNA结合迅速，最多需15分钟。对顺铂耐药的细胞系，奥沙利铂治疗可能有效。



肿瘤化学治疗现状

Cancer Type		Response Rate (%)
Breast	乳腺癌	25-55
Colon	结肠癌	25-35
NSCLC	非小细胞肺癌	20-30
Esophagus	食管癌	30-50
Stomach	胃癌	20-30
Pancreas	胰腺癌	15-25
Liver (Hepatoma)	肝癌	5-15

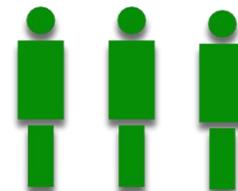
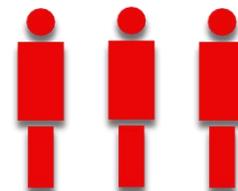


肿瘤的传统治疗模式

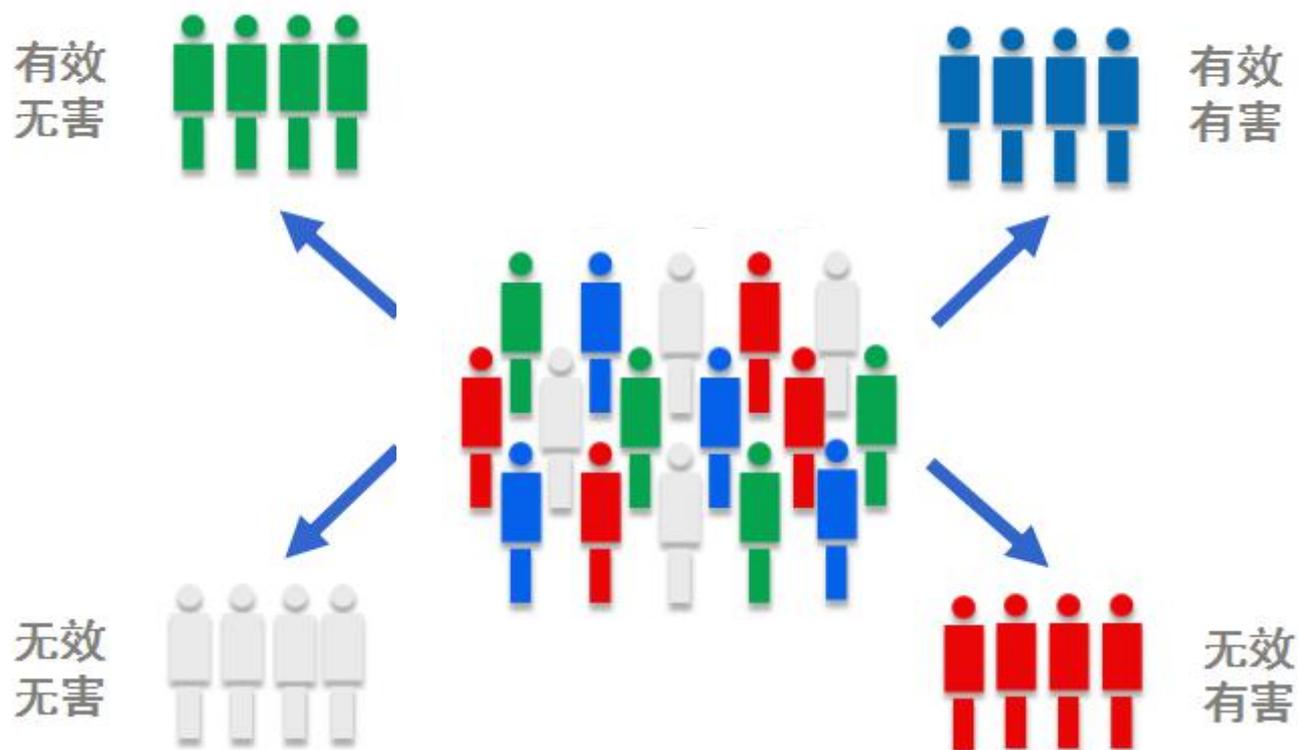
All Patients with Same Diagnosis



One size fits all



肿瘤传统治疗的局限性



聚焦驱动基因，NSCLC率先进入靶向治疗时代

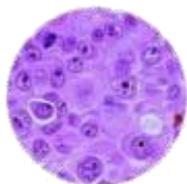
1999-2006
组织学主导的选择



腺癌

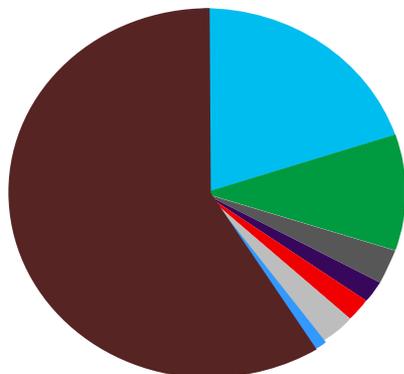


鳞癌



大细胞癌

2010
以致癌驱动基因为靶点*



- KRAS
- PIK3CA
- EGFR
- ALK
- BRAF
- MET
- HER2
- 未知

*以腺癌中的突变率为例

NSCLC的治疗演变



驱动基因与靶向治疗

- ❖ 驱动基因 (Driver gene) : 通过其遗传学改变 (如突变、扩增、融合等) 主导某个肿瘤发生、发展的基因。
- ❖ 靶向治疗是在细胞分子水平上, 针对已经明确的致癌靶点 (驱动基因或其编码蛋白), 来设计相应的治疗药物, 药物进入体内会特异地选择致癌靶点、通过抑制相关信号转导通路发生抑制肿瘤细胞的作用, 而不会影响不表达该靶点的正常组织细胞。
- ❖ 靶向药物分为大分子单克隆抗体 (mAb) 和小分子酪氨酸激酶抑制剂 (Tyrosine Kinase Inhibitor, TKI); 其分子大小、药物结构、作用位点、应用指征、给药方式、药物种类等均有不同。
- ❖ 目前靶向治疗基本覆盖了多数含常见驱动基因改变的恶性肿瘤。



非鳞NSCLC常见驱动基因及其治疗药物

基因	发生率	治疗药物	
EGFR	30%	一代* #	吉非替尼 / 厄罗替尼 / 埃克替尼
		二代*	阿法替尼
		三代	奥希替尼# / Rociletinib
ALK	3-11%	一代* #	克唑替尼
		二代	Ceritinib# / Alectinib# / Brigatinib/恩沙替尼
		三代	Lorlatinib/APG-2449
ROS1	0.7-1.7%	克唑替尼# / Cabozantinib / Ceritinib / Lorlatinib / DS-6051b	
BRAF	1%-2%	Dabrafenib / Vemurafenib	
HER2	2-20%	阿法替尼 / Dacomitinib / Trastuzumab estansine / Pyrotinib	
MET	2-5%	克唑替尼 / Cabozantinib / INC280 / Onartuzumab	
RET	1.5%	Alectinib / Cabozantinib / Apatinib / Vandetanib / Ponatinib / Lenvatinib	
PIK3CA	1%	LY3023414 / PQR309	
MEK1	<1%	Trametinib / Selumetinib / Cobimetinib	
NTRK1	1%	Entrectinib / LOXO-101 / Cabozantinib / DS-6051b	

* SFDA获批; # FDA获批

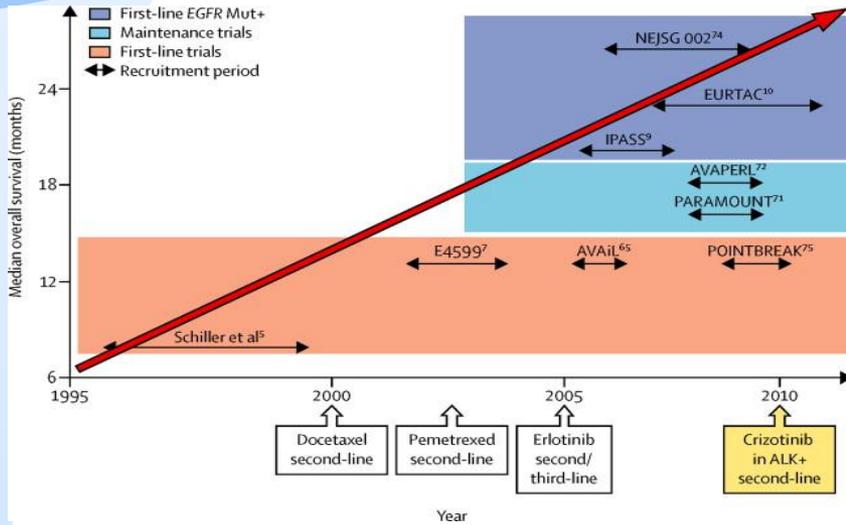


肺癌以外瘤种大分子靶向治疗抗体应用广泛，疗效确切

- **曲妥珠单抗（赫赛汀）**：作用与人表皮生长因子受体-2(HER2)的细胞外部位，用于HER2过度表达的乳腺癌辅助治及姑息治疗、晚期胃癌患者。
- **利妥昔单抗（美罗华）**：CD20抗体，用于恶性非霍奇金淋巴瘤。
- **西妥昔单抗（爱必妥）**：EGFR单抗，用于RAS,BRAF的基因突变阴性的晚期肠癌。
- **贝伐珠单抗（安维汀）**：VEGF单抗，用于晚期NSCLC，结直肠癌等肿瘤治疗。



靶向治疗给晚期恶性肿瘤患者带来显著生存获益



2000年

2008年

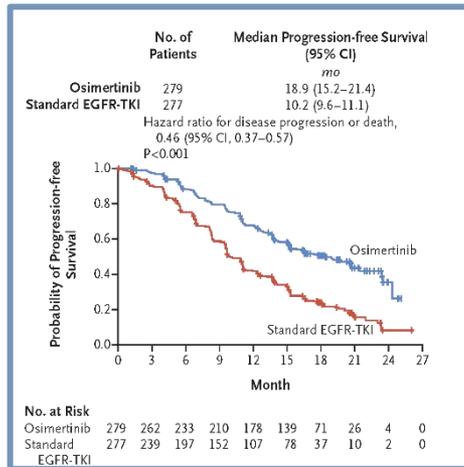
2009年

2010年

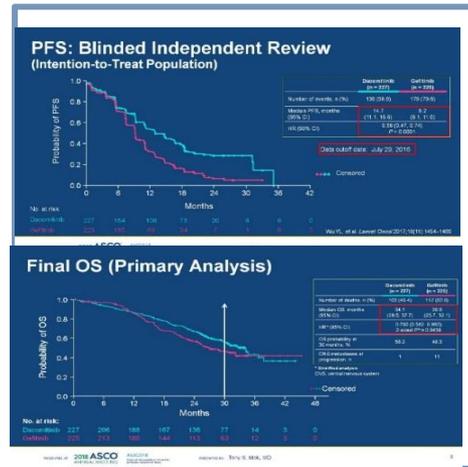
2010年



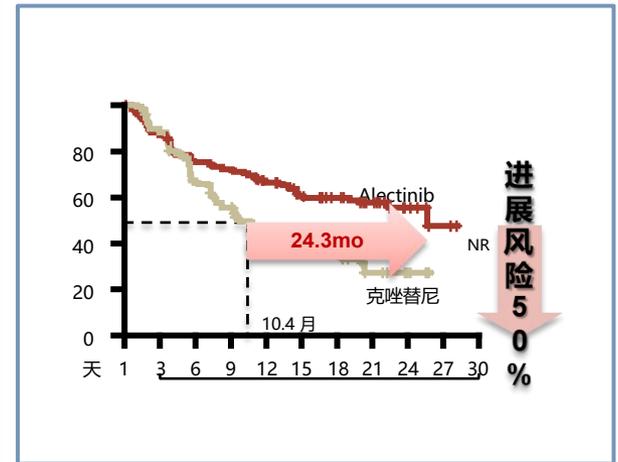
FLAURA study



ARCHER 1050



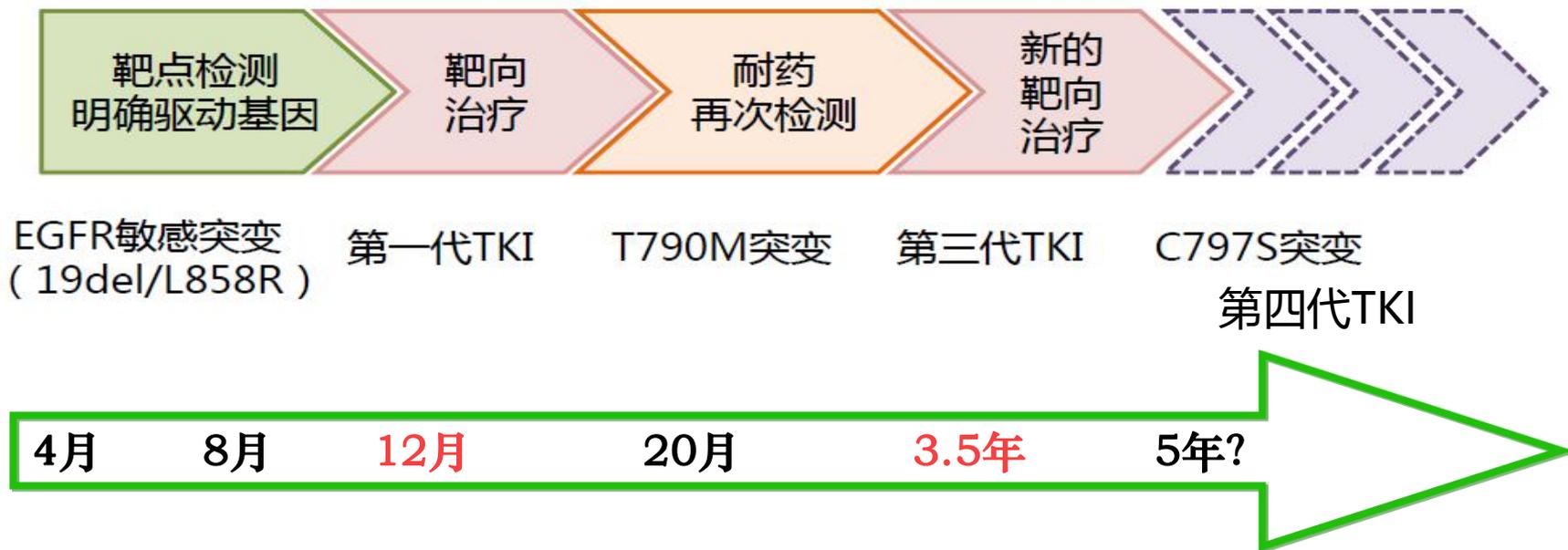
ALEX Study



驱动基因突变驱动的肺癌靶向治疗特征之一

靶向耐药进化：跟踪追击，恶病变慢病

EGFR通路探索出NSCLC精准靶向治疗模式

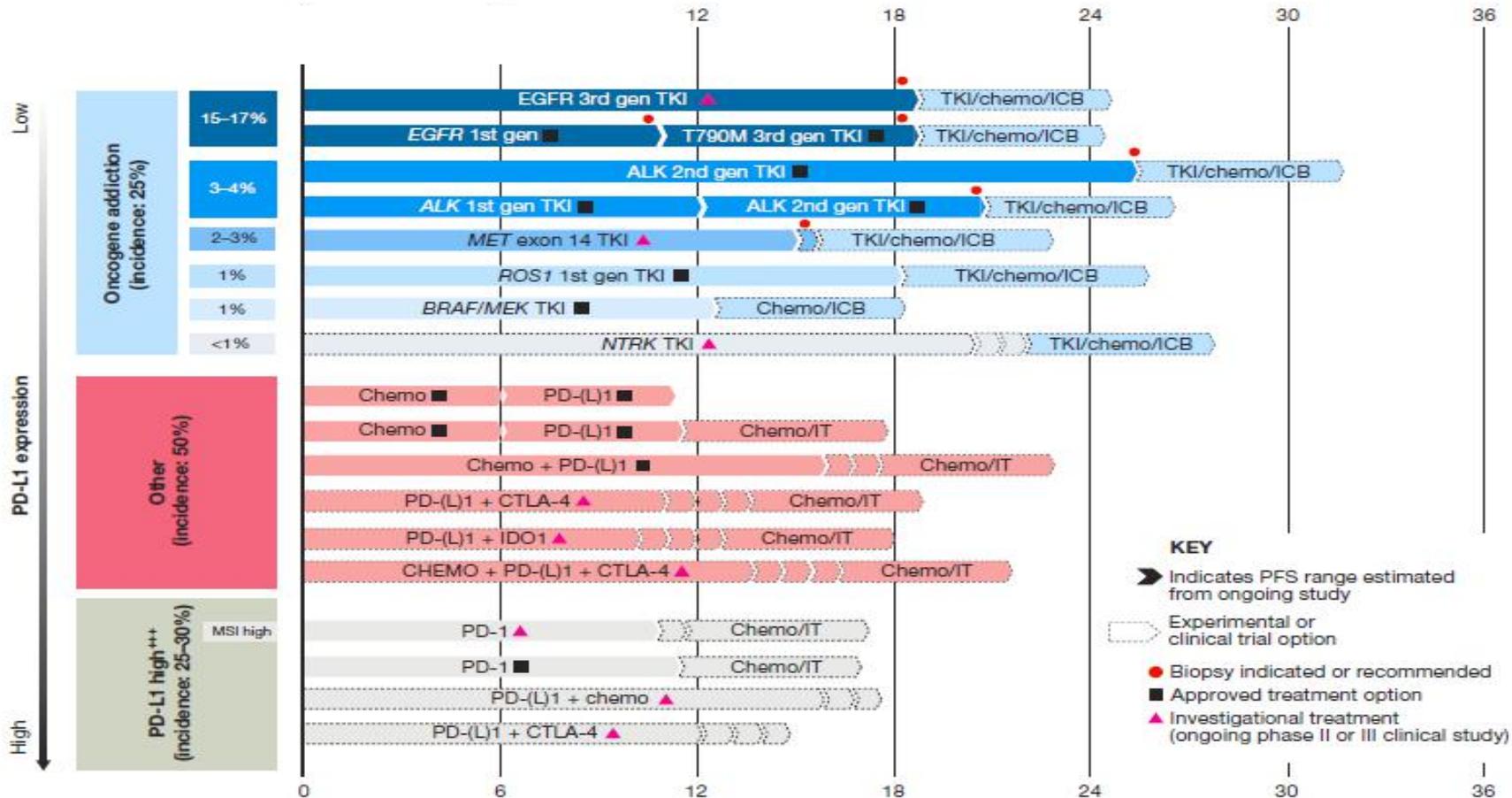


EGFR突变阳性的晚期NSCLC患者OS示例



驱动基因突变驱动的肺癌靶向治疗特征之二

靶向异质性：分类而治，大病变小病



靶向治疗并不完美

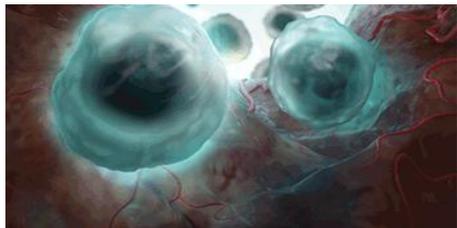
- ❖ 只能针对特定病种的特定靶点
- ❖ 有效靶点有限，对驱动基因缺乏的野生型肿瘤无能为力
- ❖ 肿瘤异质性
- ❖ 肿瘤基因动态变化（进化树）
- ❖ 忽略了肿瘤微环境



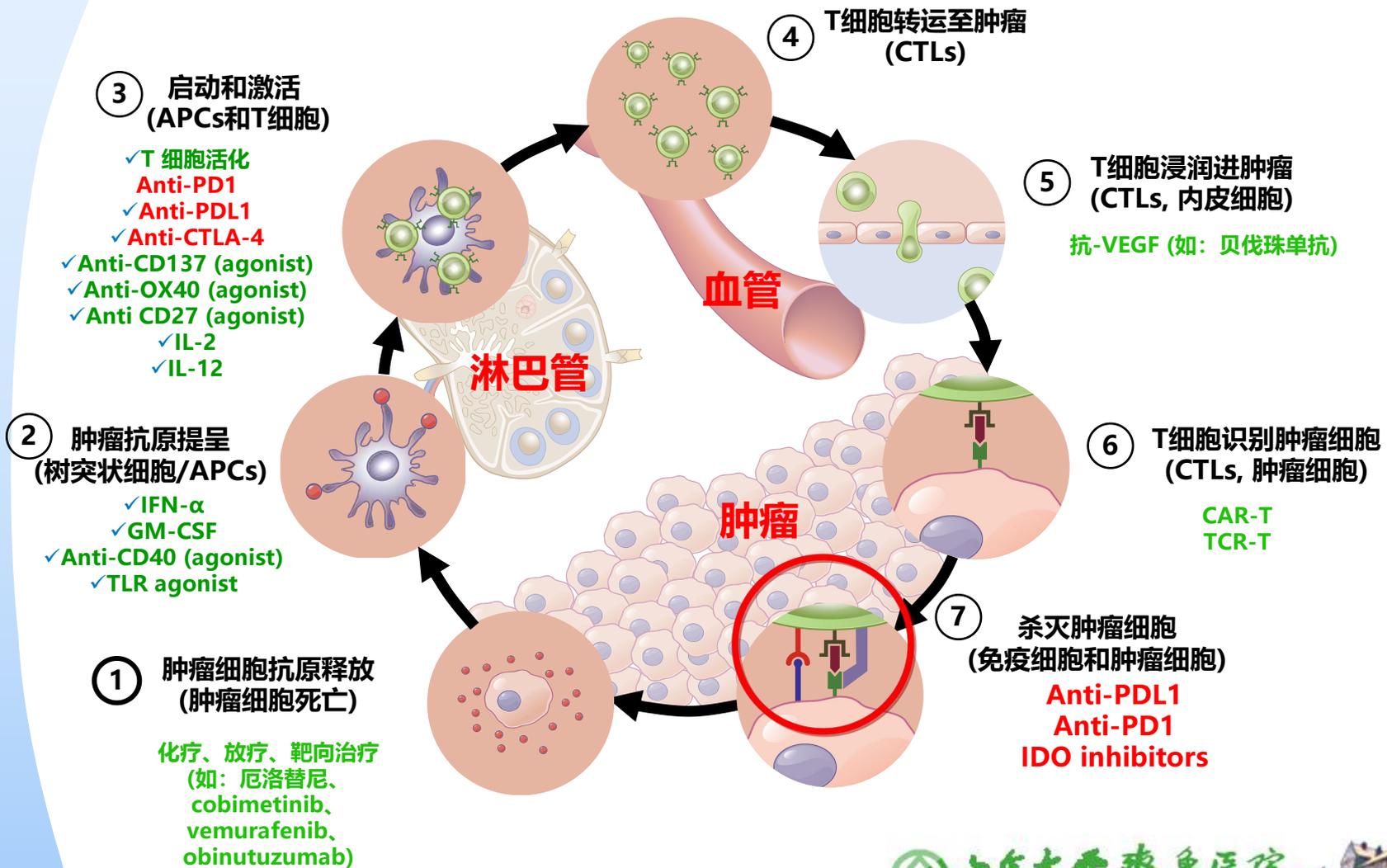
免疫治疗：更切中肿瘤微环境，弥补野生型肿瘤治疗空白

2013年12月，Science杂志认为癌症免疫疗法位居全年全球十大科学研究突破之首；*Nature*和*Science*在2013年和2015年相继推出肿瘤免疫治疗专刊。

多数瘤种有效
难治肿瘤治愈化
晚期生存长期化

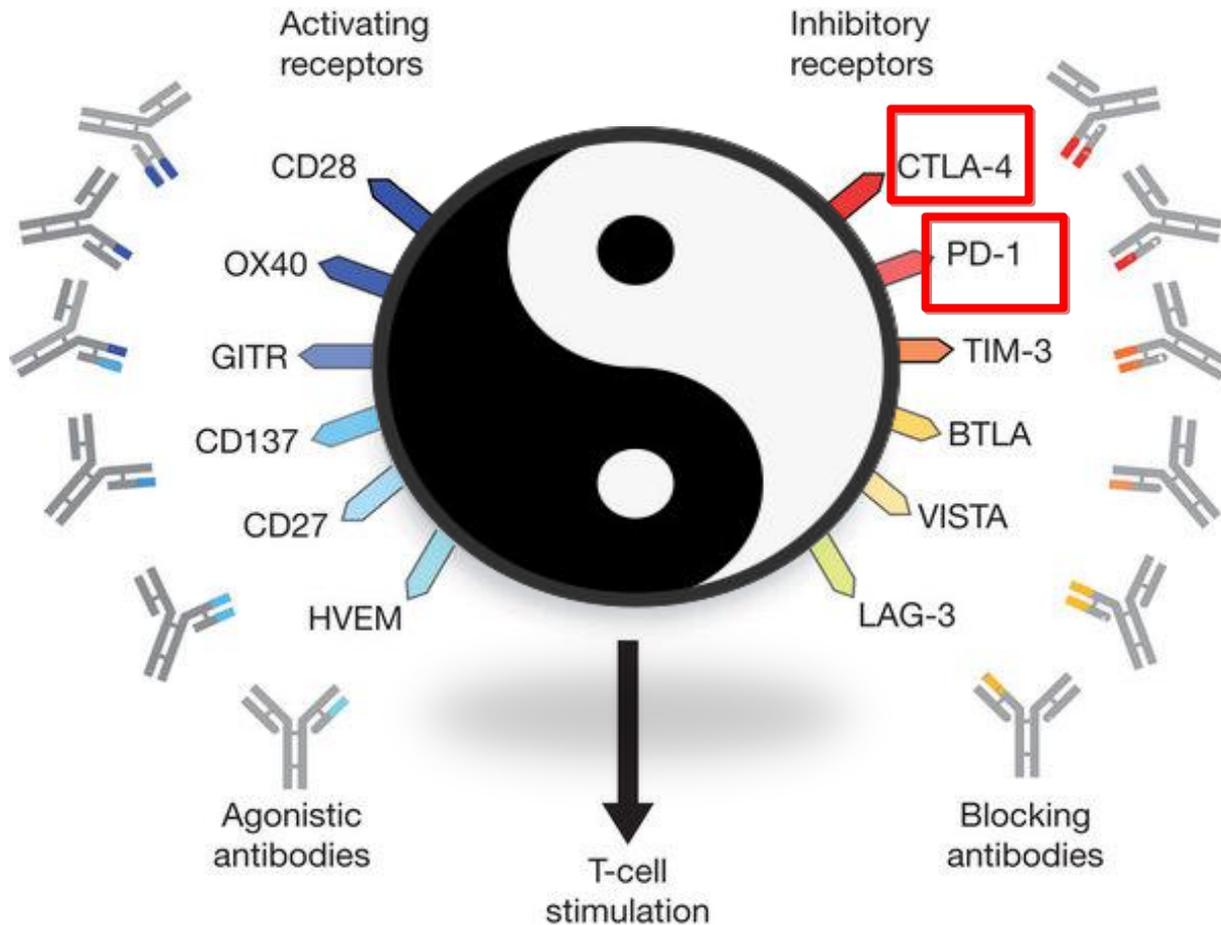


肿瘤免疫循环及其相应靶点



免疫应答调节的阴阳平衡

活化因子

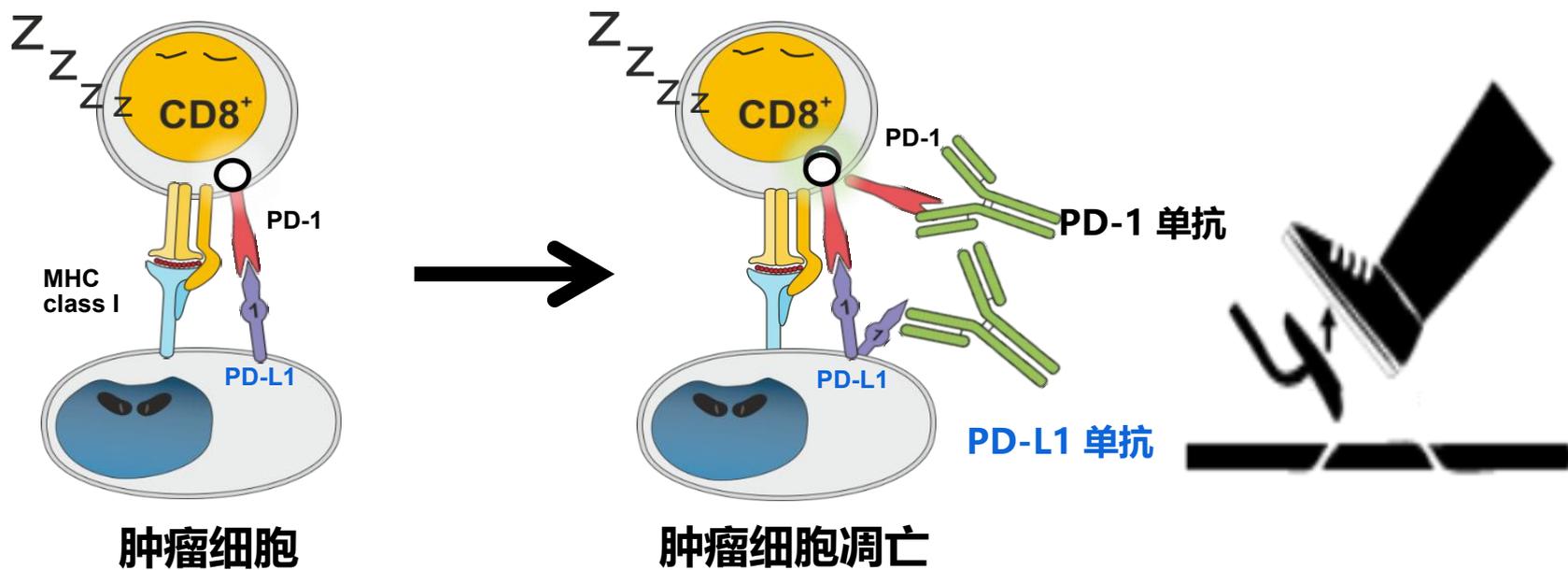


抑制因子



抗PD-1/PD-L1 单抗：恢复CTL杀伤功能，抑制T细胞衰竭

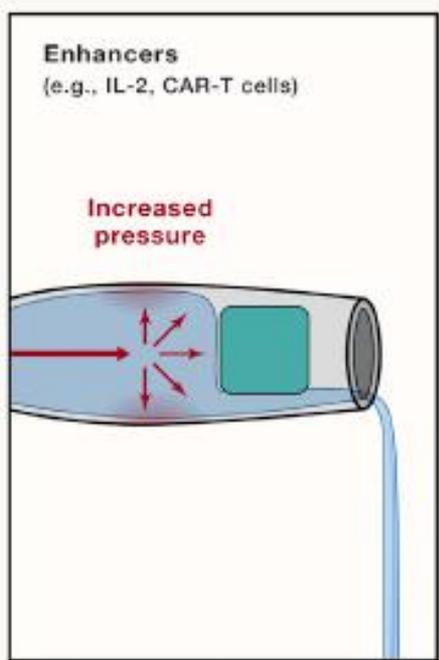
肿瘤细胞表达PD-L1（部分肿瘤细胞表达PD-L2），保护自身被CTL的杀伤；
抗PD-1/PD-L1单抗阻断PD-1: PD-L1/PD-L2，恢复CTL的杀伤功能。



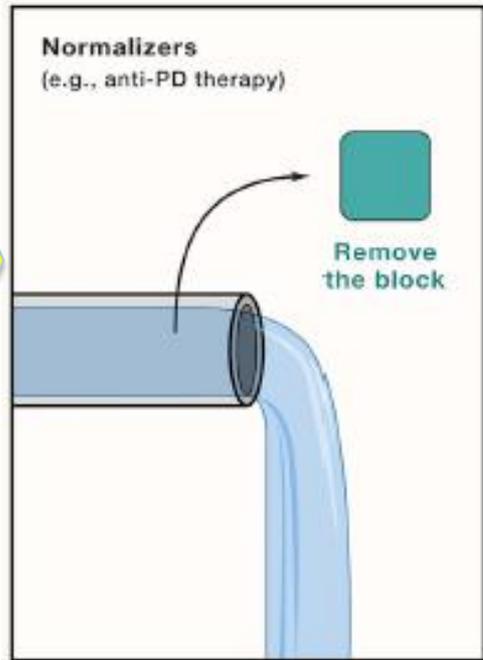
肿瘤微环境

肿瘤免疫治疗的本质是免疫同道（应答）正常化

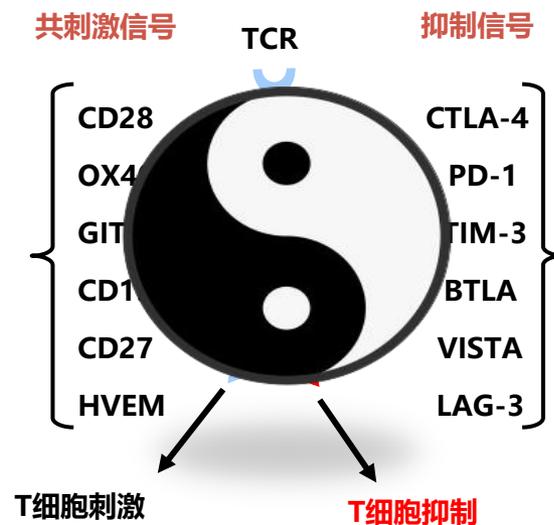
增强免疫



免疫正常化



恢复免疫平衡



癌症治疗已经进入精准、免疫治疗主导的突破性大时代

60年代 传统治疗

用个案检验将
临床经验**提升**
成为临床**证据**

2003年代 靶向治疗

发掘疾病进展的
驱动基因及
其**靶向药物**

2010年代 精准医疗

靶向治疗为基础
个体精准为目标
二代测序为手段

2014-以后 免疫治疗

抗免疫检查点**抗体**
过继性**免疫细胞**
个体化免疫治疗



抗肿瘤药物的合理使用与风险防控

肿瘤内科治疗概述

抗肿瘤药物合理使用

抗肿瘤药物风险防控



山东大学齐鲁医院
Qilu hospital of Shandong University



什么是抗肿瘤药物的合理使用?

- ❖ 肿瘤医学是循证医学，必须遵循“循证”原则
- ❖ 合理的疾病，合理的药物，合理的方案，合理的剂量
- ❖ 证据的级别及其地位：
 - 药品说明书
 - 权威指南/规范/卫健委文件
 - 大型III期临床研究
 - 小型探索性研究
- ❖ 个体化不是随意化，主观化
- ❖ 规范化基础上的个体化建立在具备丰富临床经验、对临床研究深刻理解的高水平专业化基础之上



严格遵循“四个合理”，严禁用药主观化，随意化

- ❖ 合理的疾病：病种/病期/病人
- ❖ 合理的药物：严禁随便更换“同类药”
- ❖ 合理的方案：有章可循，配伍有据
- ❖ 合理的剂量：保证剂量强度，兼顾毒副作用，合理调整剂量



胃癌

结直肠癌



可切除胃癌的全程治疗

围手术期化疗(FLOT4/FP)可改善患者的总生存，且优于单纯辅助化疗；单纯新辅助化疗改善生存的证据尚不足。

II期以上应行术后辅助化疗，术后1月左右、身体情况充分恢复后开始。

D2术后的辅助治疗推荐S-1单药或CAPEOX，SOX等方案

D2术后的同步放化疗可能对淋巴结阳性的患者有进一步获益；D0/D1术后的辅助治疗可考虑氟尿嘧啶为基础的同时放化疗



晚期胃癌的全程管理

一线治疗

两药方案“高效低毒”，是一线首选(氟尿嘧啶类+铂类)

三药联合对**PS**评分高者可考虑(**DCF/ECF**及其改良版)

HER2阳性患者推荐添加曲妥珠单抗

高**PD-L1**表达者 (**CPS \geq 5%**) 可应用化疗联合免疫治疗 (**CheckMate 649**)

二线治疗

参考一线已使用过的药物及**PS**评分进行个体化治疗

以伊立替康为基础的方案，或紫杉类药物均有获益

靶向治疗：雷莫卢单抗单药或联合紫杉醇有显著生存获益

二线后治疗

阿帕替尼

免疫治疗：纳武利尤单抗或帕博利珠单抗 (**PD-L1 \geq 1%**)



胃癌

结直肠癌



结肠癌辅助治疗小结

- ❖ 人群：II期高危（包括:T4、组织学分化差、脉管浸润、神经浸润、肠梗阻、肿瘤部位穿孔、切缘阳性或情况不明、切缘安全距离不足、送检淋巴结不足12枚）；III期
- ❖ 时机：一般术后3-4周，最好<8周
- ❖ 药物：可选：5-FU/LV、卡培他滨、CAPEOX、FOLFOX6
- ❖ 不推荐：任何靶向药物、替吉奥、伊立替康、免疫治疗等
- ❖ 疗程：6个月，III期低危CAPOX方案可减为3个月



2020CSCO指南：结肠癌辅助治疗特别说明

- 根据MOSAIC试验及可能的远期后遗症，FOLFOX方案**不适合用于**无高危因素的II期患者辅助治疗
- 辅助化疗的具体方案需要考虑年龄、身体状况、合并基础疾病等综合考虑；**尚无证据**显示增加奥沙利铂至5-FU/leucovorin可以使**70岁或以上**的患者受益

- 所有II期患者均应考虑进行**错配修复蛋白 (MMR) 检测**
- MMR蛋白缺失或MSI-H（高度微卫星不稳定）的II期患者可能预后较好，且不会从单药5-FU的辅助化疗中获益

- **单药氟尿嘧啶**方案：5-FU/LV持续静脉输注双周方案，口服卡培他滨

- **联合化疗**方案：mFOLFOX6和CapeOx

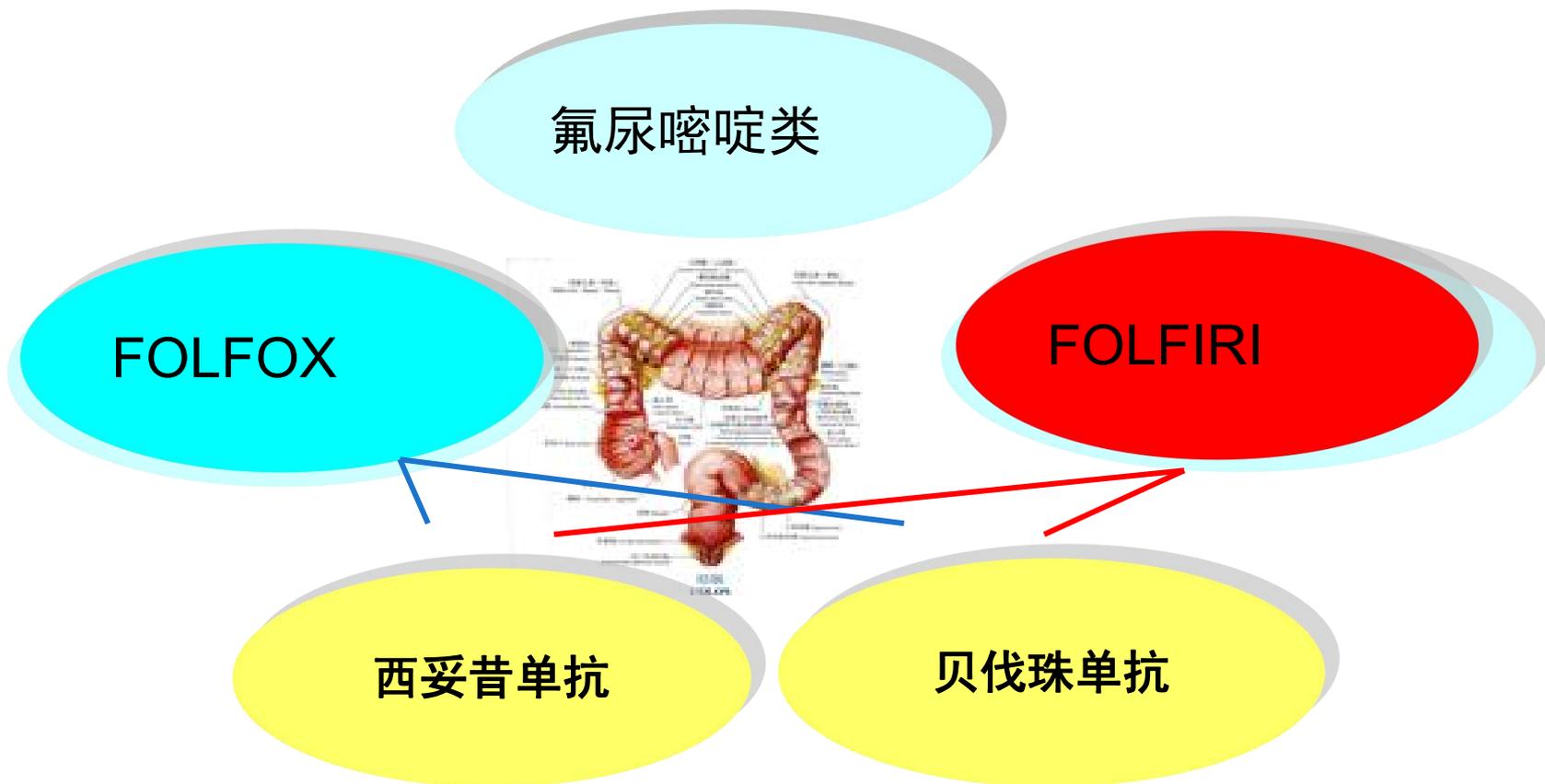
- 除临床试验外，不推荐在辅助化疗中使用如下药物：伊立替康、替吉奥、TAS-102和所有的靶向药物（包括贝伐珠单抗、西妥昔单抗、帕尼单抗、阿柏西普、瑞戈非尼等）

- 术后身体恢复后应尽快开始辅助化疗，一般在**术后3周**左右开始，**不应迟于术后2月**。
- 一般情况下，辅助化疗总疗程一共为**6个月**。

基于IDEA研究结果，
III期的低危患者（ $T_{1-3}N_1$ ）可考虑3个月的CapOx 方案辅助化疗。



晚期结直肠癌治疗常用药物及方案



晚期肠癌治疗小结

- 含奥沙利铂或伊立替康方案可用于一线化疗，并可互为二线。
- 贝伐珠单抗不受基因状态及肿瘤部位的影响，西妥昔单抗只能用于RAS,BRAF等基因野生型患者。
- 对于RAS wt mCRC，右半结肠癌患者的预后更差，贝伐珠单抗联合化疗一线使用是首选方案
- 左半结肠癌整体预后好，无基因突变患者一线首选西妥昔单抗联合化疗。
- 转化治疗是肝、肺转移晚期结直肠肿瘤治疗的重要部分，对延长部分患者生存具有重要作用，应合理用药。
- 一线治疗失败后需更换化疗方案，靶向治疗是否调整存在争议
- 三线：瑞戈非尼，呋喹替尼等抗血管小分子TKI，TAS-102
- 免疫治疗：适合MSI-H/dMMR患者
- 局部晚期直肠癌应行新辅助同步放化疗。



抗肿瘤药物的合理使用与风险防控

肿瘤内科治疗概述

抗肿瘤药物合理使用

抗肿瘤药物风险防控



抗肿瘤药物的风险防控策略

- 风险防控是合理用药的一部分
- 最大的风险在于不合理用药
- 不合理用药的主要原因是了解药物
- 毒副作用管理是风险防控的重要方面



毒性是肿瘤药物治疗的一个组成部分

- 常见的副作用

血液系统毒性

胃肠道毒性

其他

- 特殊的副作用

蒽环类的心脏毒性

顺铂的神经毒性及肾毒性

伊立替康的迟发性腹泻

紫杉醇的神经毒性

多西他赛的体液潴留

- 剂量限制性毒性：严重的不良反应，限制化疗剂量强度的增加



靶向治疗的毒副作用相对较低

- 常见的副作用

皮疹

腹泻

消化道反应

- 特殊的副作用

抗血管药物：高血压、蛋白尿、手足综合征



免疫治疗不良反应：定义与发生机制

免疫相关不良反应(irAE) 系由于非特异性激活了免疫系统而产生的毒副反应，可影响几乎所有器官。其可能与免疫检查点通路维持人体免疫稳态的作用被破坏相关，尚未完全明确，可能包括：

- ✓ **提高T细胞活性**，在攻击肿瘤细胞的同时也会对正常组织造成损伤；
- ✓ **CTLA-4** 在免疫应答的早期阶段即起重要的作用，**irAE往往会更加严重**
- ✓ **白细胞介素-17**水平升高与结肠炎相关；
- ✓ CTLA-4单抗与正常组织表达的CTLA-4直接结合，**增强补体介导的炎症**，导致下垂体炎



- ✓ ICIs**也可能通过对体液免疫的调节**，导致irAEs 的发生

NSCLC帕博利珠单抗治疗伴甲状腺功能异常的者血液中，80%检测到了抗甲状腺抗体

- ✓ 部分PD-L1单抗系具有**野生型IgG1骨架的抗体，包含完整的Fc区域**，可以与免疫效应细胞上的同源受体结合，并诱导ADCC导致肿瘤细胞降解。输注反应的几率较高

- **多认为是通常为多系统多器官自身免疫性疾病**
- **属于在靶脱肿瘤反应 (On-Target/off-tumor)**

ADCC：抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用



免疫相关不良反应处理难度大

作为免疫检查点抑制剂，PD-1/PD-L1抑制剂的不良反应一般出现在免疫相关的机制方面

主要包括皮肤，胃肠道，肝，肺，内分泌系统等

最常见：皮肤、结肠、内分泌器官、肝脏和肺

罕见：神经系统，心血管系统

不同疾病，不同产品亦不同

内分泌:

甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进、
Hypophysitis、
肾上腺皮质功能不全、糖尿病、

肝脏

肝炎

胃肠系统:

结肠炎、回肠炎、
胰腺炎、胃肠、
心血管、呼吸、
眼、胃炎

肾脏:

肾炎

血液系统:

溶血性贫血、
血小板下降、
中性粒细胞减少、
血友病、

眼睛:

葡萄膜炎、结膜炎、巩膜炎
巩膜外层炎、睑炎、视网膜炎

呼吸系统:

肺炎、胸膜炎、结节样肉芽肿

心血管系统:

心肌炎、心包炎、血管炎

神经系统:

神经病变、格林巴利、
脊髓病、脑膜炎、
脑炎、重症肌无力

皮肤:

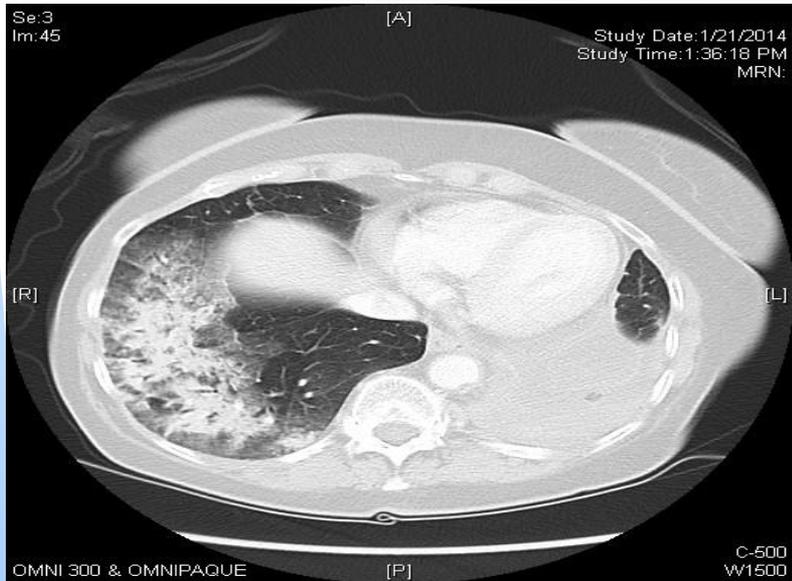
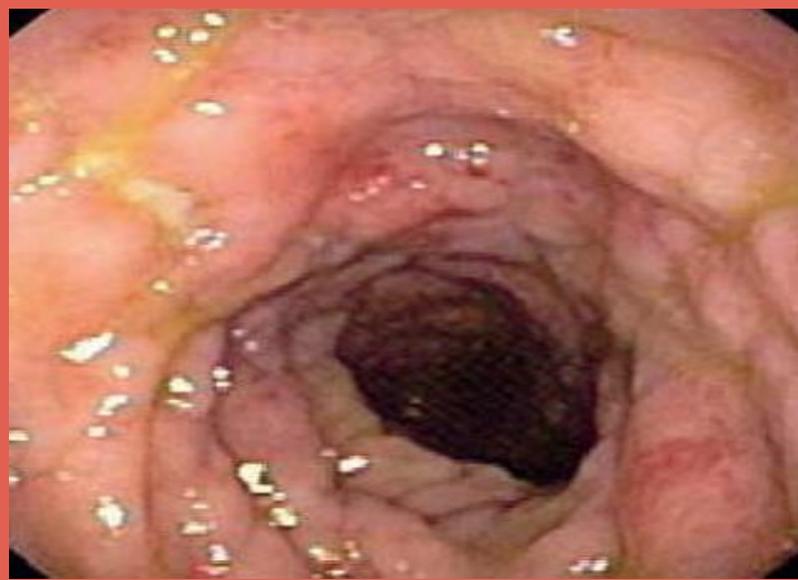
皮疹、瘙痒症、
银屑病、白癜风、
DRESS、
史蒂文斯 - 约翰逊、

肌肉关节系统:

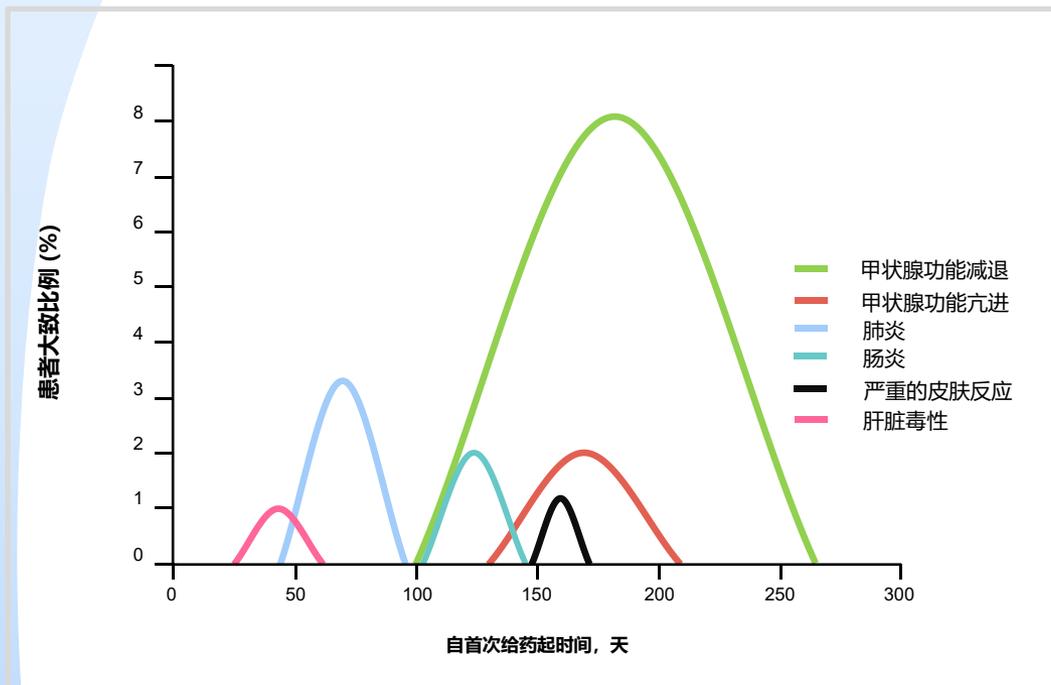
关节炎、
皮炎

2017 CSCO

免疫治疗毒副作用不容忽视



免疫相关不良反应的发生时间各异，相对较晚



通常情况下，irAEs一般都发生较晚，大多数在给药后数周到3个月之间发生，也有的irAEs在终止治疗后才开始发生。

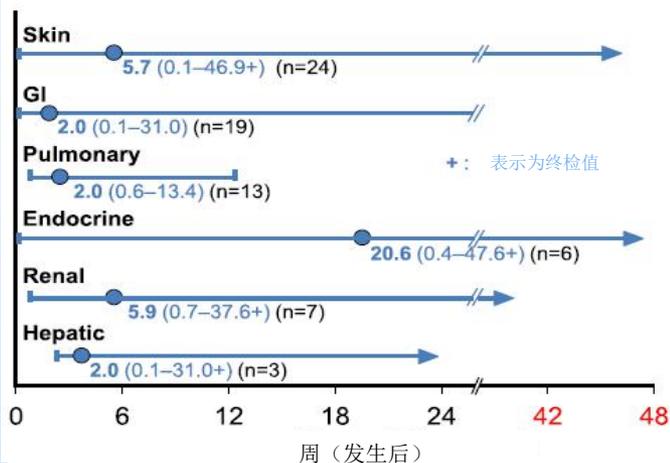
尽管irAEs的发生时间不同，大体在1-6个月内发生，但是大部分免疫相关不良反应 (irAE) 是可逆的。

- 毒性出现时间：肝脏>肺炎>肠炎>甲减>甲亢>严重皮肤毒性
- 时间跨度不一致：内分泌毒性恢复时间最长。



免疫相关不良反应的缓解时间各异，相对较长

免疫相关不良反应(irAEs)在不同系统的缓解时间不同



关于缓解时间的数据仅来源于Nivolumab在鳞状非小细胞肺癌的关键研究

	CA209017/-063 sq NSCLC 3 mg/kg q2w	CA209037/-066 Melanoma 3 mg/kg q2w	P001/-002 Melanoma all regimen
Skin	83%	46%	73%
GI	83%	91%	94%
Pulmonary	100%	50%	65%
Endocrine	50%	44%	12-79% *
Renal	71%	61%	100%
Hepatic	67%	46%	75%

*范围：由12%（甲状腺功能减退）至79%（甲状腺功能亢进）

免疫相关不良反应的缓解率差别很大，与预防和及时治疗有很大的相关性。

一项对Nivolumab的研究显示：

免疫相关不良反应（irAE）胃肠和肝脏毒性缓解时间较快，内分泌事件需要的缓解时间较长。

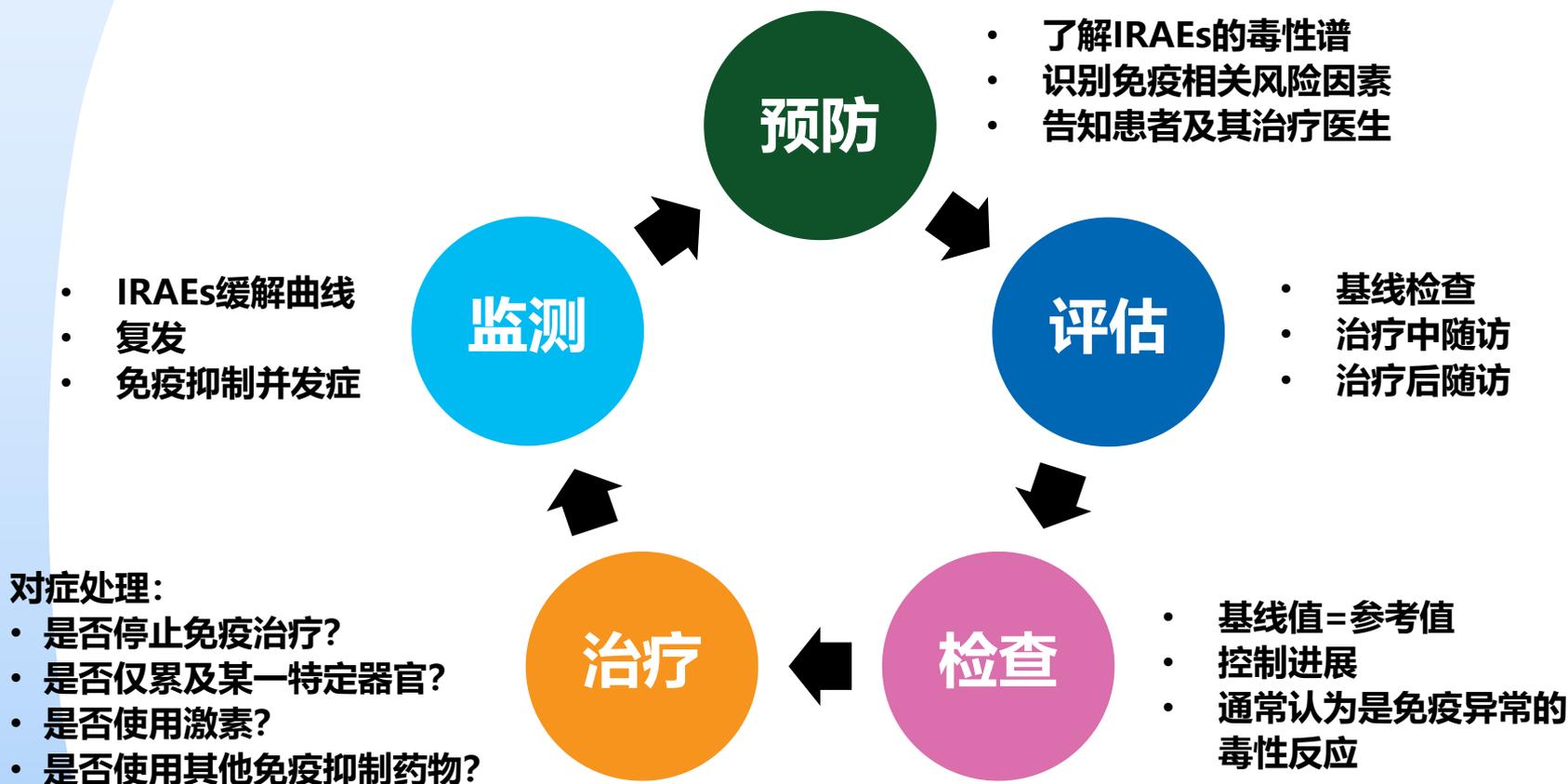


免疫相关不良反应的一般处理原则：分级而治

CTCAE 分级	护理级别	激素	其他免疫抑制剂	免疫治疗
1	非卧床	不推荐	不推荐	继续
2	非卧床	局部或全身使用激素， 口服 0.5-1mg/kg/day	不推荐	暂停 (皮肤反应和内分泌毒性可以继续用药)
3	住院治疗	全身激素治疗， 口服 泼尼松 或 静脉 使用1-2mg/kg/d甲基强的松龙	激素治疗3-5天后无缓解， 建议咨询专科医生	停药， 能否再次使用需充分 考虑获益 / 风险比
4	住院治疗 考虑ICU	全身激素治疗， 静脉 注射甲基 强的松龙1-2mg/kg/d连续3天， 后逐渐减量至1mg/kg/d	激素治疗3-5天后无缓解， 建议咨询专科医生	永久停药



IRAEs管理的5大要点



必须重视肿瘤免疫治疗的安全性管理

应用免疫治疗的患者迅速增加

免疫相关毒副反应发病隐匿，缺乏特异性

毒性谱广，千差万别，某些反应风险极大

免疫联合其他治疗加大了毒副反应的复杂性

医生相关专业知识的储备匮乏

高度重视，更新知识，早期干预，防治并重，患者教育



抗肿瘤药物的合理使用与风险防控

肿瘤诊断的“金标准”是病理学证据

肿瘤药物治疗需要极高的专业化功底

尊重生命，对肿瘤治疗怀有敬畏感

遵循规范指南和循证原则，切忌随意

严格遵守国家法规和医院处方权规定

严格区分临床治疗和临床研究

高度重视毒副作用管理（尤其是免疫治疗）





齐 肺 内 科 大 查 房



THANK YOU

