

# Present Situation and Progress of Lung Cancer Therapy

Zhi Yang, Chunlong Lin

Department of Respiratory, Yueyang Second People's Hospital, University of South China, Yueyang Hunan  
Email: 1350850116@qq.com

Received: Oct. 20<sup>th</sup>, 2018; accepted: Nov. 6<sup>th</sup>, 2018; published: Nov. 13<sup>th</sup>, 2018

---

## Abstract

The lung cancer incidence is increasing year by year, and it is the most common malignant tumor in clinic. Treatment includes surgery, chemotherapy, radiotherapy, molecular targeted therapy, immunotherapy, and so on. Surgery, chemotherapy and radiotherapy are the main treatments for lung cancer. However, only 20% to 30% patients are clinically suitable for surgical treatment. The traditional chemotherapy regimen has limited efficacy. The 5-year survival rate is still less than 15%, and the side effects of radiotherapy are relatively large. At present, the new treatment methods, such as molecular targeted therapy, immunotherapy, iodine 125 seed stereotherapy and so on, have enriched the treatment of lung cancer. This article reviews the current treatment status and the latest development trend of lung cancer.

## Keywords

Lung Cancer, Small Cell Lung Cancer, Non-Small Cell Lung Cancer, Treatment

---

# 肺癌治疗的现状与进展

杨 志, 林春龙

南华大学岳阳市二人民医院呼吸内科, 湖南 岳阳  
Email: 1350850116@qq.com

收稿日期: 2018年10月20日; 录用日期: 2018年11月6日; 发布日期: 2018年11月13日

---

## 摘 要

肺癌发病率成逐年递增趋势, 是临床最常见的恶性肿瘤, 治疗方法包括手术、化疗、放疗、分子靶向治疗、免疫治疗等。手术、化疗、放疗是肺癌主要治疗手段, 但是临床适宜手术治疗的病人只有20%~30%,

传统化疗方案疗效有限, 5年生存率仍小于15%, 放疗副作用较大, 故限制了其应用。目前, 以分子靶向治疗、免疫治疗、放射性碘125粒子立体植入等多学科综合治疗为代表的新治疗方法, 丰富了肺癌治疗的手段, 该文综述了目前肺癌治疗现状及最新发展趋势。

## 关键词

肺癌, 小细胞肺癌, 非小细胞肺癌, 治疗方式

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

肺癌根据组织病理学主要分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌两大类, 其中非小细胞型肺癌包括鳞状细胞癌(鳞癌)、腺癌、大细胞肺癌, 小细胞肺癌细胞相比其它癌细胞生长分裂较快, 扩散转移相对较早。肺癌严重威胁人类的身体健康, 在我国多项研究示肺癌的发生率和死亡率不断升高, 中国在 2015 年估计的新的癌症病例和死亡人数分别为 733/100,000 例和 610/100,000 例, 肺癌的发病率和死亡率在李辉章报道中均居恶性肿瘤首位[1]。目前常规治疗肺癌的方式有为手术切除、放射治疗、化学治疗等, 而这几种疗法并非对所有肺癌患者都适宜。各种治疗方法中, 手术治疗效果最佳, 但是临床适宜手术治疗的病人只有 20%~30%。化学治疗应用最早, 应用最广泛, 是目前最成熟的治疗方法, 但是临床副作用较大, 患者生存质量较差。放射治疗是一种局部治疗方法, 对于远处转移的肿瘤效果欠佳, 副作用同样较大。临床研究发现, 大多数肺癌患者诊断时就已为中晚期肺癌, 大部分没有手术机会, 治疗难度大, 效果较差。分子靶向治疗、免疫治疗、放射性粒子碘 125 粒子立体种植治疗肿瘤是近十余年发展迅速, 具有高度精确、高度适形、副作用少的优点, 越来越引起医学界的关注, 近年来已成为治疗恶性肿瘤的热点之一。

## 2. 肺癌的传统治疗

### 2.1. 手术

多学科综合治疗现已经成为肺癌比较普遍治疗模式, 但外科治疗仍为其重要的治疗方式之一, 外科治疗目前有全肺切除、肺叶切除、肺段切除、楔形切除等多种手术方式, 其技术也从创伤较大的开胸手术发展为创伤较小的电视辅助胸腔镜及达芬奇机器人。20 世纪 70 年代之前, 大部分学者认为手术为小细胞肺癌的禁忌, 近十余年随着辅助治疗、诊疗技术、TNM 分期准确性的提高, 部分早期局限性小细胞肺癌可选择手术治疗。多项研究均提示对于 T1-2N0M0 的小细胞肺癌患者手术后辅以放化疗较单纯放化疗, 3 年及 5 年生存率均有所提高, 而生活质量却没有降低[2]。III-IV 期小细胞肺癌患者因手术后生存期的改善不明确, 目前不推荐手术治疗。非小细胞肺癌对于 I-II 期及部分 IIIa 患者, 应该首选外科手术。美国一项研究显示, 对于肿瘤最大直径  $\leq 1$  cm 可选择肺段切除, 对于肿瘤直径  $> 1$  cm 的肺叶切除总生存率明显高于肺段切除[3], 至于全肺切除因其创伤性大其选择范围越来越小。对于 II-IIIa 期患者若结合放化疗效果一般更好。随着近 20 余年外科技术的发展, 越来越多的肺癌患者选择胸腔镜或达芬奇机器人, 而不是开胸手术, 纽约纪念医院研究示虽然开胸手术与胸腔镜手术 5 年总生存率无明显区别, 但胸腔镜手术住院时间明显缩短且创伤更小, 生存质量更高, 而达芬奇机器人因可切除更多范围的淋巴结、适应范围广、便于操作等优点近十余年发展迅速[4]。近年还有诸如 3D 打印技术应用于微创手术的发展中,

使部分早期肺癌患者对于手术仍是最佳选择。

## 2.2. 化疗

肺癌因早期缺乏特异性临床表现, 发现时大部分已处于 III~IV 期或已有转移, 因小细胞肺癌患者细胞分裂迅速, 故其对化疗药物较敏感。自从 20 世纪 80 年代以来依托泊苷联合顺铂方案(EP)的联合化疗方案一直是小细胞肺癌中的一线化疗方案[5]。EP 方案常规为 4~6 个周期, 临床实验证明对于超过疗程的 EP 方案无助于减轻死亡率, 反而增加了毒性反应, 对于部分肿瘤复发的病人, 可考虑联合拓扑替康作为二线治疗。第 3 代细胞毒性药物联合铂类化疗方案仍是非小细胞肺癌是一线化疗标准方案, 尽管非铂类药物的联合化疗方案其客观缓解率无明显差别, 但其无进展生存时间明显弱于含铂类药物的联合化疗方案[6]。JMDB 研究示鳞癌中吉西他滨联合卡铂或是非小细胞非鳞癌中卡铂联合培美曲塞均较其它方案总生存时间长[7]。但是联合化疗因其不良反应大限制了其应用, 对于 PS 评分低及有联合化疗禁忌证的患者可推荐靶向药物治疗或单药化疗。

## 2.3. 放疗

放疗因为能增加局部控制率、减少局部复发、提高总生存期而被临床所重视。目前小细胞肺癌的放射治疗, 国内外学者趋向于在治疗早期使用放化疗同步的治疗方法, 至于分割模式越来越多学者推荐超分割模式, 因其较常规分割模式缩短了放疗时间且可提高有总生存率。铂类化疗药物联合早期同步胸部放疗, 然后给予预防性脑放疗能使疾病获得明显控制[8], De Ruyscher 等人研究提示, 化疗联合早期胸部放疗与晚期胸部放疗患者相对比, 生存率分别为 20.2%和 13.8%, 生存率提高了 6.4% [9]。此外日本研究提示, 预防性脑放疗的患者与不进行预防性脑放疗的患者相比, 虽然不能提高 1 年的总生存率, 但是可以降低约 25.4%的脑转移的风险[10]。早期非小细胞肺癌可选择手术治疗, 但对于 III、IV 期的患者放疗是比较好的治疗方式之一。单一的放射治疗能提高 III、IV 期非小细胞肺癌患者的 10 月中位生存期, 但 5 年生存率不足 5% [11]。大部分患者选择放疗剂量为 60 Gy 效果更好, 同时多项研究提示对于靶区选择累及野照射组相对于选择性淋巴结照射组局部控制率及 2 年生存率更高[12], 不良反应发生率并未增加。放疗可以单独进行, 但由于其疗效有限, 临床上多与其它治疗联用。

## 3. 肺癌近年治疗方式新进展

### 3.1. 分子靶向治疗

分子靶向治疗随着人们对肿瘤分子生物学和基因水平的深入研究成为肺癌治疗方式的研究热点。一些研究已经检验了分子靶向治疗在小细胞肺癌的作用, 无论是作为单一药物还是结合化疗, 其中抗血管生成药物(如贝伐单抗、舒尼替尼), 组蛋白去乙酰化酶抑制剂(如泛诺司他汀), 靶向凋亡药物等是目前小细胞肺癌患者的研究热点。目前舒尼替尼是首个显示小细胞肺癌中位生存期改善的靶向药物, 而阿立塞替是一种极光激酶抑制剂, 显示出初步疗效。1) 舒尼替尼: Hanahan Weinberg 认为血管生成是导致肿瘤快速扩散和转移的标志, 是小细胞肺癌发病机制中的共同主题[13]。Junker 等研究发现 VEGF 蛋白在小细胞肺癌裸鼠移植瘤中的表达上调, 并与肿瘤中较高的血管密度有关。舒尼替尼是一种靶向 VEGFR、PDGFR 和 KIT 的小分子口服多激酶抑制剂能抑制血管生成[14]。Ready 等研究中舒尼替尼与安慰剂相比, 其中位生存期明显延长(舒尼替尼 9 个月对安慰剂 6.91 个月,  $P = 0.16$ ) [15]。2) 阿立塞替: Mollaoglu 等人研究 MYC 家族基因的基因组扩增在人小细胞肺癌中普遍存在, 并在在小鼠肺中 Rb1 和 TP53 缺失的基因工程小细胞肺癌模型中 MYC 的高表达易致肺癌转移[16]。阿立塞替是一种口服极光激酶 A 抑制剂, Melichar 等人一项多国临床二期研究中发现其总缓解率和疾病控制率分别为 21%和 45%, 疾病进展时间仅 2.6

月, 53%的患者出现 3~4 级药物不良反应, 包括中性粒细胞减少(37%)、贫血(12%)、白细胞减少(12%)和血小板减少(8%) [17]。非小细胞肺癌目前靶向药物研究集中表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂、ALK 重排患者和不存在 EGFR/ALK 异常或突变状态未知的患者[18]。EGFR 突变已被大约存在于 10%~15%的白种人肺腺癌患者中, 其中大部分不吸烟[19]。在亚洲人中, EGFR 突变的频率高三倍, 最常见的 EGFR 突变是第 19 外显子缺失(del19)和第 21 外显子 L858R 替换(分别为 45%~82%和 30%), 它们通常称为致敏突变, 因为它们赋予酪氨酸激酶抑制剂(TKIS)敏感性[20]。吉非替尼、厄洛替尼都是第一代 TKIS, 而阿法替尼是第二代 TKIS。阿法替尼可共价结合和不可逆的阻断 EGFR、HER2、HER4 通道[21], 从而增强对重要和相关信号通路的作用并延缓耐药性, 与基于铂类与第 3 代细胞毒性药物的联合化疗对比, 其总缓解率、无进展生存率和生活质量更高[22]。

### 3.2. 免疫治疗

分子生物技术及免疫学在近年的快速发展, 免疫疗法在肺癌中地位原来越高, 国际上甚至将其与放疗、化疗和手术治疗称为四大治疗模式。Topalian 等人研究示免疫系统受到许多抑制途径的调节, 这些抑制途径统称为免疫检查点, 它们维持对自身抗原的耐受并限制侧枝组织损伤[23]。目前研究最多的肺癌免疫检查点是细胞毒性淋巴细胞抗原 4 (CTLA4)和程序性死亡-1 (PD-1), 两种抗 PD-1 的单克隆抗体, 尼洛单抗和派仑单抗已被批准用于治疗小细胞肺癌。Morgensztern, Hrebst 等研究示高肿瘤负担是派仑单抗是治疗小细胞肺癌患者改善总缓解率和生存时间的一个预测因子[24]。由于大多数小细胞肺癌患者是烟民, 其肿瘤具有较高的突变负担, 通过观察可呈递 T 细胞的新抗原的形成可预测该患者群体阻断免疫检查点所带来的好处。Antonia 等人从 2013 年 11 月到 2015 年 7 月入选 216 名患者纳入研究, 单用尼洛单抗(总缓解率 10%)或联合伊比利单抗(总缓解率 19%~33%)均具有抗肿瘤活性, 单用尼洛单抗、尼洛单抗 1 mg/kg 加伊比利单抗 3 mg/kg 和尼洛单抗 3 mg/kg 加伊比利单抗 1 mg/kg 的患者的 3 级或 4 级相关不良反应分别为 13%、30%和 19% (包括结肠炎、高胆红素血症和乏力) [25]。PD-1 免疫检查点抑制剂的引入最终改变了非小细胞肺癌治疗方法, PD-1 至少在 50%的非小细胞肺癌中高表达。在一项临床试验中随机选取 305 名高表达 PD-1 患者, 每 3 周给予帕博利珠单抗 200 mg 固定剂量持续 35 个周期或直至疾病进展与化疗药物对比[26]。帕博利珠单抗相对于化疗药物无进展生存率(10.3 vs 6 个月)及总缓解率(44.8% vs 27.8%)均明显改善。2016 年 10 月, FDA 已批准帕博利珠单抗作为非小细胞肺癌患者的一线治疗药物。同时在其研究中发现, 帕博利珠单抗与化疗药物联用, 其无进展生存率及总缓解率进一步改善, 虽然以 3~4 不良反应为代价(39% vs 26%), 2017 年 5 月 FDA 加速批准了帕博利珠单抗联合卡铂/培美曲塞治疗晚期非小细胞肺癌患者为一线治疗方案。

### 3.3. 碘 125 粒子

肺癌患者大部分诊断是时已是晚期肺癌, 手术时机已经失去, 而常规放疗或化疗因其副作用大, 部分患者不能耐受, 而碘 125 粒子因其创伤性小, 对患者自身要求不高, 对肺癌患者不失为一种好的治疗方式。21 世纪以来影像学方法的快速发展, TPS 的出现, 碘 125 粒子肿瘤植入治疗的技术性难题得到了解决, 同时因其适用于各种类型的肺癌, 特别是非小细胞肺癌, 使得碘 125 粒子立体植入治疗获得迅猛发展[27]。碘 125 粒子的半衰期约为 60 d, 可提供 180~200 天左右的小剂量持续照射。碘 125 粒子只需保存于 0.025 mm 的铅中, 1.7 cm 是其穿透距离, 碘 125 粒子放射性活度在治疗区外急剧下降。碘 125 粒子在治疗期间可持续性放射出低能量的  $\chi$  和  $\gamma$  射线,  $\gamma$  射线使 DNA 单链或双链断裂通过直接电离作用, 而  $\chi$  射线可以补充  $\gamma$  射线的作用, 可以抑制生长迅速、细胞周期短的肿瘤细胞的增殖作用, 可明显减少肿瘤细胞的再增殖, 而且可以直接杀伤肿瘤细胞, 且  $\chi$  射线可抑制肿瘤细胞的有丝分裂及增加肿瘤细胞



对  $\gamma$  射线的敏感性, 使  $\gamma$  射线最大程度发挥杀伤肿瘤细胞的作用[28] [29]。碘 125 粒子对于非敏感实相细胞和照射敏感实相比例的再分配效果优于外照射[30]。放射性碘 125 粒子的作用机制还包括: 1) 诱导肿瘤细胞的凋亡[31]。2) 促使肿瘤细胞增殖周期的阻滞[32]。3) 放射性碘 125 粒子影响肿瘤细胞内信号传导[33]。4) 抑制肿瘤血管生成等[34]。

### 3.4. 中药

西药目前是肺癌主要的治疗手段, 但中药的效果也越来越被认可。孙保军教授的一项研究中提示, 小细胞肺癌中将益气清肺胶囊和 EP 化疗方案联合与单用 EP 化疗方案对照, 其完全缓解率可提高 5.31% (32.14% vs 26.83%) [35]。传统的化疗药物常常引起骨髓抑制, 李华的一项 Meta 分析示, 联合使用中药可有效降低白细胞减少的发生率, 进而减少感染发生率[36]。石星等人研究提示在非小细胞肺癌中香菇多糖可改善患者生活质量, 提高生存时间及免疫力, 化疗药物的毒副作用亦可有所减轻, 其有效率接近 50% [37]。近年来中西药联合治疗肺癌的患者越来越多, 但中药的生理、病理变化的研究仍不深入限制了其进一步推广。

## 4. 小结

综上所述, 目前肺癌的治疗是多学科综合治疗时代, 传统的手术、放疗、化疗在肺癌的治疗中仍是有效的治疗手段。分子靶向、免疫治疗、放射性粒子碘 125 立体种植治疗是目前肺癌治疗中的研究热点, 导致了肺癌治疗的重大变革, 已成功进入临床实践, 使患者的生存质量及寿命都得到了一定的提高。但目前还有很长的道路要走, 特别是从基因或分子水平研究肺癌的靶点并筛选有效靶点值得进一步深入研究。

## 参考文献

- [1] 李辉章, 毛伟敏, 汪祥辉, 余传定, 杜灵彬. 2009 年浙江省恶性肿瘤发病与死亡情况分析[J]. 中国预防医学杂志, 2013, 47(7): 592-596.
- [2] 李毅, 张临友, 张永强, 等. 手术治疗对早期小细胞肺癌的疗效观察[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2013, 47(2): 181-183.
- [3] Dai, C., Shen, J., Ren, Y., *et al.* (2016) Choice of Surgical Procedure for Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer  $\leq$  1 cm or  $>$  1 to 2 cm among Lobectomy, Segmentectomy, and Wedge Resection: A Population-Based Study. *Journal of Clinical Oncology*, **34**, 3175-3182. <https://doi.org/10.1200/jco.2015.64.6729>
- [4] Yang, H.X., Woo, K.M., Sima, C.S., *et al.* (2017) Long-Term Survival Based on the Surgical Approach to Lobectomy for Clinical Stage I Nonsmall Cell Lung Cancer: Comparison of Robotic, Video-Assisted Thoracic Surgery, and Thoracotomy Lobectomy. *Annals of Surgery*, **265**, 431-437. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000001708>
- [5] Lara Jr., P.N., Natale, R., Crowley, J., *et al.* (2009) Phase III Trial of Irinotecan/Cisplatin Compared with Etoposide/Cisplatin in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Clinical and Pharmacogenomic Results from SWOG S0124. *Journal of Clinical Oncology*, **27**, 2530-2535. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.1061>
- [6] Jiang, J., Liang, X., Zhou, X., *et al.* (2013) Non-Platinum Doublets Were as Effective as Platinum-Based Doublets for Chemotherapy-Naïve Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer in the Era of Third-Generation Agents. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **139**, 25-38. <https://doi.org/10.1007/s00432-012-1294-z>
- [7] Scagliotti, G.V., Parikh, P., von Pawel, J., *et al.* (2008) Phase III Study Comparing Cisplatin plus Gemcitabine with Cisplatin plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naïve Patients with Advanced-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **26**, 3543-3551. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.0375>
- [8] Ardizzoni, A. (2004) Topotecan in the Treatment of Recurrent Small Cell Lung Cancer: An Update. *Oncologist*, **9**, 4-13.
- [9] De Ruyscher, D., Pijls-Johannesma, M., Vansteenkiste, J., *et al.* (2006) Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised, Controlled Trials of the Timing of Chest Radiotherapy in Patients with Limited-Stage, Small-Cell Lung Cancer. *Annals of Oncology*, **17**, 543-552.

- [10] Takahashi, T., Yamanaka, T., Seto, T., *et al.* (2017) Prophylactic Cranial Irradiation versus Observation in Patients with Extensive-Disease Small-Cell Lung Cancer: A Multicentre, Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **18**, 663-671. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30230-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30230-9)
- [11] 应申鹏, 刘艳梅, 娄鹏荣, 等. 局部晚期非小细胞肺癌根治性放疗患者感染病原菌分布与危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(1): 95-97.
- [12] 林展, 严浩林, 朱海生, 等. 阿米福汀在局部晚期非小细胞肺癌放疗中的作用研究[J]. 中国全科医学, 2013, 16(11): 1247-1249.
- [13] Hanahan, D. and Weinberg, R.A. (2011) Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, **144**, 646-674.
- [14] Lund, E.L., Thorsen, C., Pedersen, M.W., Junker, N. and Kristjansen, P.E. (2000) Relationship between Vessel Density and Expression of Vascular Endothelial Growth Factor and Basic Fibroblast Growth Factor in Small Cell Lung Cancer *in Vivo* and *In vitro*. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, **6**, 4287-4291.
- [15] Rudin, C.M., Pietanza, M.C., Bauer, T.M., Ready, N., Morgensztern, D., Glisson, B.S. and Investigators, S. (2017) Rovalpituzumab Tesirine, a DLL3-Targeted Antibody-Drug Conjugate, in Recurrent Small Cell Lung Cancer: A First-in-Human, First-in-Class, Open-Label, Phase 1 Study. *The Lancet Oncology*, **18**, 42-51. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30565-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30565-4)
- [16] Mollaoglu, G., Guthrie, M.R., Bohm, S., Bragelmann, J., Can, I., Ballieu, P.M. and Oliver, T.G. (2017) MYC Drives Progression of Small Cell Lung Cancer to a Variant Neuroendocrine Subtype with Vulnerability to Aurora Kinase Inhibition. *Cancer Cell*, **31**, 270-285. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.12.005>
- [17] Melichar, B., Adenis, A., Lockhart, A.C., Bennouna, J., Dees, E.C., Kayaleh, O. and Schusterbauer, C. (2015) Safety and Activity of Alisertib, an Investigational Aurora Kinase A Inhibitor, in Patients with Breast Cancer, Small-Cell Lung Cancer, Non-Small-Cell Lung Cancer, Head and Neck Squamous Cell Carcinoma, and Gastro-Oesophageal Adenocarcinoma: A Five-Arm Phase 2 Study. *The Lancet Oncology*, **16**, 395-405. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70051-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70051-3)
- [18] Janku, F., Garrido-Laguna, I., Petruzelka, L.B., *et al.* (2011) Noveltherapeutic Targets in Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, **6**, 1601-1612. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31822944b3>
- [19] Rosell, R., Moran, T., Queralt, C., *et al.* (2009) Screening for Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **361**, 958-967. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904554>
- [20] Juan, O. and Popat, S. (2017) Treatment Choice in Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Carcinoma: Latest Evidence and Clinical Implications. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, **9**, 201-216. <https://doi.org/10.1177/1758834016687262>
- [21] Wirth, S.M. (2015) Afatinib in Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of the Advanced Practitioner in Oncology*, **6**, 448-455.
- [22] Rosell, R., Carcereny, E., Gervais, R., *et al.* (2012) Erlotinib versus Standard Chemotherapy as First-Line Treatment for European Patients with Advanced EGFR Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer (EURTAC): A Multicentre, Open-Label, Randomised Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **13**, 239-246. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70393-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70393-X)
- [23] Topalian, S.L., Drake, C.G. and Pardoll, D.M. (2015) Immune Checkpoint Blockade: A Common Denominator Approach to Cancer Therapy. *Cancer Cell*, **27**, 450-461. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.03.001>
- [24] Morgensztern, D. and Herbst, R.S. (2016) Nivolumab and Pembrolizumab for Non-Small Cell Lung Cancer. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, **22**, 3713-3717.
- [25] Antonia, S.J., Lopez-Martin, J.A., Bendell, J., Ott, P.A., Taylor, M., Eder, J.P. and Calvo, E. (2016) Nivolumab Alone and Nivolumab plus Ipilimumab in Recurrent Small-Cell Lung Cancer (CheckMate032): A Multicentre, Open-Label, Phase 1/2 Trial. *The Lancet Oncology*, **17**, 883-895. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30098-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30098-5)
- [26] Reck, M., Rodriguez-Abreu, D., Robinson, A.G., *et al.* (2016) Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **375**, 1823-1833. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774>
- [27] 刘琳, 莫庆国, 杨旭, 等. CT 引导下碘 125 粒子植入对肺癌患者的疗效影响[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2017, 38(23): 2759-2761.
- [28] 王俊杰, 修典荣, 冉维强. 放射性粒子组织间近距离治疗肿瘤[M]. 第 2 版, 北京: 北京医科大学出版社, 2004: 24-25, 66-97.
- [29] 王俊杰, 庄永志. 放射性粒子近距离治疗肿瘤[J]. 中国微创外科杂志, 2001, 1(3): 187-191.
- [30] 罗开元. 实用组织间植入内放射治疗恶性肿瘤学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 9-16.

- [31] Herfarh, K.K., Debus, J., Lohr, F., *et al.* (2000) Extracranial Stereotactic Radiation Therapy: Set-Up Accuracy of Patients Treated for Liver Metastases. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **46**, 329-335. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(99\)00413-7](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(99)00413-7)
- [32] Nakamura, H., Yasui, Y., Saito, N., *et al.* (2006) DNA Repair Defect in AT Cells and Their Hypersensitivity to Low-Dose-Rate Radiation. *Radial Resolution*, **165**, 277-282. <https://doi.org/10.1667/RR3519.1>
- [33] Helton, W.S. (2004) Minimizing Complications with Radiofrequency Ablation for Liver Cancer: The Importance of Properly Controlled Clinical Trials and Standardized Reporting. *Annals of Surgery*, **239**, 459-463. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000120150.95389.ba>
- [34] Sugawara, A., Nakashima, J., Shigematsu, N., *et al.* (2009) Prediction of Seed Migration after Transperineal Interstitial Prostate Brachytherapy with I-125 Free Seeds. *Brachytherapy*, **8**, 52-56. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2008.10.003>
- [35] 孙保军, 邵静, 邵梦扬. COEP 方案联合益气清肺胶囊治疗小细胞肺癌 84 例[J]. 河南中医, 2008, 202(10): 42-43.
- [36] 李华, 马箐, 艾萍, 等. 中药预防肿瘤化疗后白细胞减少症随机对照试验的系统评价及 Meta 分析[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(2): 157-166.
- [37] 石星, 丁乾, 杨勤. 香菇多糖联合化疗在治疗晚期非小细胞肺癌的作用[J]. 中国肿瘤, 2007, 16(11): 946.

#### 知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>  
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2161-8712, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>  
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>  
期刊邮箱: [acm@hanspub.org](mailto:acm@hanspub.org)