

肺类癌治疗现状与进展

余旭旭 陈钟 宋丽杰

郑州大学第一附属医院肿瘤科, 郑州 450052

通信作者: 宋丽杰, Email: lijiesongcn@hotmail.com

【摘要】 神经内分泌肿瘤是一组少见的具有内分泌功能的异质性恶性肿瘤, 肺部是其好发部位之一。肺类癌是肺神经内分泌肿瘤的一种类型, 包括典型类癌和非典型类癌。由于肺类癌发病率和恶性程度低, 预后较好, 在临床上容易被忽视; 而其临床症状、诊断、治疗等具有一定的特殊性, 本文拟对肺类癌的治疗现状及进展进行综述。

【关键词】 神经内分泌瘤; 肺类癌; 治疗

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20191211-02702

神经内分泌肿瘤是一组起源于肽能神经元和神经内分泌细胞的罕见肿瘤, 常见于胃肠道、肺、支气管、胸腺和胰腺等部位^[1]。2015 版世界卫生组织 (WHO) 指南将肺神经内分泌肿瘤分为肺类癌、大细胞神经内分泌癌和小细胞肺癌。肺类癌起源于支气管肺黏膜的神经内分泌细胞 (Kitchitsky 细胞), 约占肺部肿瘤的 1%~2%^[2]。肺类癌分为典型类癌和非典型类癌。而肺类癌的流行病学及病理、临床表现、诊断、治疗与大细胞神经内分泌癌和小细胞肺癌有较大差异。因此, 将肺类癌与其他肺神经内分泌肿瘤分开进行研究很重要。

一、流行病学

在发病率方面, 肺类癌是极少见的恶性肿瘤。随着检测及诊断技术的进步, 肺类癌发病率在升高, 占有类癌的 25%~30%, 约占肺部肿瘤的 1%~2%。欧洲神经内分泌肿瘤协会 (ENETS) 共识指出欧美肺类癌发病率为 0.2/10 万~2/10 万, 且近 30 年来发病率每年增加 6%^[3], 而我国尚未有明确的报道。支气管肺类癌患者年龄分布较广 (4~86 岁), 典型类癌与非典型类癌中位发病年龄在 50 岁左右, 男女比例均等无差异, 但在 <30 岁的患者中, 非典型类癌不足 10%^[4]。

二、病理

神经内分泌肿瘤根据肿瘤的分化情况和肿瘤级别进行分类。肿瘤分化程度和肿瘤级别往往与肿瘤核分裂像计数和细胞增殖指数 (Ki-67) 相关。最常用的组织学分类方案, 包括 ENETS 和 WHO, 整合了有丝分裂率和 Ki-67。肺神经内分泌肿瘤的分类系统不同于胃肠胰神经内分泌肿瘤, 诊断中未包括 Ki-67, 而包括了对坏死情况的评估。用组织学标准, 高分化的肺神经内分泌肿瘤即类癌可分为典型 (低级别, 核分裂象 <2 个/10 高倍视野, 无坏死) 和非典型 (核分裂象 2~10 个/10 高倍视野伴或不伴局灶坏死) 两种^[5]。

三、临床症状

肺类癌临床症状与肿瘤大小、肿瘤部位、局部浸润及远

处转移与否有关。肺类癌根据肿瘤位置可分为中央型与周围型。呼吸系统症状通常出现在中央型; 而外周型通常无症状, 常在体检时发现。肺类癌典型症状表现为咳嗽、咯血、胸闷、胸痛、低热等。部分患者可有激素异常分泌的症状, 如皮肤潮红、紫绀、心悸、哮喘、腹泻等^[6]。

四、诊断

肺类癌临床少见, 且临床症状与影像学表现缺乏特异性, 这为肺类癌的诊断带来了困难。肺类癌诊断的金标准为病理学。突触素、嗜铬粒蛋白 A、神经元特异性烯醇化酶是特异性和敏感性较高的一组神经内分泌标志物, 大部分类癌患者呈强阳性^[7]。肺类癌最常用的影像诊断技术是增强 CT 及 MRI。另外, 由于大多数神经内分泌肿瘤表达高亲和力的生长抑素受体 (SSTR), 故可考虑进行以 SSTR 为基础的成像。Srirajaskanthan 等^[8]研究证实了采用镓-68 放射标记的生长抑素类似物的正电子发射计算机断层显像 (PET-CT) 的诊断价值、安全性、特异性及高敏感性。目前 SSTR 扫描、PET-CT 及⁶⁸镓标记的 PET-CT 扫描不仅用于辅助诊断肺类癌, 也用于生长抑素类似物治疗前的常规检查。此外, 某些生化指标, 如 24 h 尿 5-羟吲哚乙酸, 可在某些有激素分泌亢进相关临床症状的患者中升高。

五、治疗

1. 外科治疗及术后辅助治疗: 手术切除是肺类癌的主要治疗手段, 切除范围取决于肿瘤大小、部位、浸润情况、受累支气管情况、淋巴结转移情况及手术耐受性等。常用的术式有肺叶或袖式肺叶切除术、肺段或肺楔形切除术、支气管成形或重建术、全肺切除术等。手术目标是完整切除肿瘤, 最大限度保留肺组织。非典型类癌较典型类癌更易发生淋巴结转移, 淋巴结转移发生率分别为 30%~70%、5%~20%^[9]。故手术时应按照恶性肿瘤的标准进行淋巴结清扫。而肺类癌术后是否进行治疗仍存在争议。美国国立综合癌症网络 (NCCN) 指南推荐 III A 期、中高级别肺类癌患者术后应

行化疗和(或)放疗^[5];ENETS 推荐有淋巴结转移的非典型类癌患者行术后辅助治疗^[3]。目前指南推荐对于手术不彻底或术后发现有淋巴结转移的患者应进行术后辅助治疗^[5]。但目前暂无前瞻性随机对照试验证实术后辅助治疗能为患者带来生存上的获益。

2. 放化疗:放化疗是恶性肿瘤治疗的常用手段之一。而肺类癌对化疗反应较差。放化疗多用于发生远处转移、手术不能耐受、手术切除不彻底的患者。肺类癌常用化疗方案为以铂类为基础的联合化疗,如顺铂/依托泊苷、卡铂/依托泊苷、或替莫唑胺、紫杉类、氟尿嘧啶、多柔比星、卡培他滨等。一项纳入 300 例肺类癌(非典型类癌 80 例;典型类癌 220 例)的回顾性研究结果显示肺类癌对化疗的总反应率为 18%,疾病控制率为 63%,其中依托泊苷+铂类方案的反应率为 23%,疾病控制率为 69%;替莫唑胺为基础的方案反应率为 14%,疾病控制率为 57%^[10]。相比典型类癌,非典型类癌对化疗更敏感。指南推荐放化疗用于非典型类癌或具有更高核分裂象计数和 Ki-67 的类癌的治疗^[5]。肺类癌对化疗方案不敏感,且目前缺少标准的化疗方案。

3. 生长抑素类似物治疗:部分类癌患者可能有皮肤潮红、紫绀、心悸、哮喘、腹泻等激素异常分泌的症状,存在这些激素症状的患者被认为是功能性类癌,此类患者的治疗既要注意控制肿瘤,又要注意控制症状。研究显示大多数神经内分泌肿瘤表达高亲和力的 SSTR,多为 SSTR2 和 SSTR5^[11],这为肺类癌的治疗提供了新的手段:生长抑素类似物。生长抑素类似物既可直接作用于肿瘤细胞表达的 SSTR 直接起到抗肿瘤作用,也可通过抑制生长因子释放、血管生成因子分泌间接起到抗肿瘤的作用。研究已经证实生长抑素类似物,如奥曲肽、兰瑞肽等用于治疗转移性神经内分泌肿瘤和类癌综合征患者的疗效^[12]。长效释放型奥曲肽常用于类癌综合征患者的长期症状控制,而短效奥曲肽可迅速缓解症状或克服症状^[5]。故生长抑素类似物多用于控制功能性肺类癌症状,如类癌综合征^[3]。生长抑素类似物联合其他治疗方式也表现出不错的疗效。Dasari 等^[13]对 83 例肺类癌患者的治疗进行了回顾性分析,一线选择奥曲肽治疗患者的总生存期(OS)中位值达 81.5 个月。前瞻性、多中心、随机、开放性 II 期临床试验 LUNA(该试验并不限制患者经过几线治疗,其中 68% 的患者为一线治疗后)中接受帕瑞肽治疗的 41 例晚期高分化的肺和胸腺类癌患者,9 个月无进展生存率为 39%,无进展生存期(PFS)中位值为 8.5 个月;接受帕瑞肽联合依维莫司的 41 例患者,9 个月无进展生存率为 58.5%,中位 PFS 为 11.8 个月^[14]。目前指南推荐生长抑素类似物作为低 Ki-67、SSTR 表达阳性的晚期肺类癌的一线全身治疗方案^[3]。但其并不适用于 SSTR 表达阴性的患者。

4. 靶向治疗:类癌与大多数恶性肿瘤类似,常表达血管内皮生长因子、表皮生长因子受体、血小板衍生生长因子等,具有富血供特点,抗血管生成药物成为治疗类癌的一种手段。现用于肺类癌治疗的抗血管生成药物有贝伐珠单

抗、舒尼替尼、阿西替尼、帕唑帕尼等。一项纳入 19 例局部晚期或转移性类癌(4 例原发灶在肺)的 II 期研究(该试验并不限制患者经过几线治疗)显示,类癌患者应用贝伐珠单抗联合替莫唑胺方案的中位 PFS 达 7.3 个月,中位 OS 达 18.8 个月^[15]。舒尼替尼是一类能够选择性地靶向多种受体酪氨酸激酶的新型药物。它已被全球批准用于不可切除的转移性高分化进展期胰腺神经内分泌肿瘤患者。一项研究舒尼替尼在晚期神经内分泌肿瘤中活性的 II 期临床试验(该试验并不限制患者经过几线治疗;其中类癌患者占 37.6%)结果显示:类癌疾病控制率达 85.4%(客观缓解率为 2.4%,83.0% 的患者达到疾病稳定),但尚未证明舒尼替尼抗类癌的活性^[16]。舒尼替尼在肺类癌中的疗效需要进一步的试验数据验证。有关阿西替尼的 II 期临床试验(该试验并不限制患者经过几线治疗;共 30 例类癌,其中 3 例原发灶在肺)结果显示:中位 PFS 达 26.7 个月,12 个月无进展生存率为 74.5%,中位 OS 达 45.3 个月,12 个月及 24 个月总生存率分别为 93.0%、74.3%;证实了阿西替尼在晚期类癌患者中的抗肿瘤活性^[17]。一项有关帕唑帕尼在晚期高分化神经内分泌肿瘤作用的 II 期临床试验(该试验并不限制患者经过几线治疗,且所有类癌患者曾应用过长效奥曲肽)纳入了 20 例类癌患者,结果显示:类癌组中位 PFS 达 12.2 个月,中位 OS 达 18.5 个月;但遗憾的是未观察到类癌患者对帕唑帕尼有反应^[18]。目前有关靶向治疗在神经内分泌肿瘤特别是肺类癌中的作用临床试验较少,且已有的试验纳入的病例不足,但有关临床试验正在开展,如卡博替尼、仑伐替尼、法米替尼等。

5. 雷帕霉素靶蛋白(mTOR)抑制剂:研究发现神经内分泌肿瘤 mTOR 通路活性增加,这就使依维莫司(一种哺乳动物 mTOR 抑制剂)治疗肺类癌成为了现实。RADNAT-2 研究(该试验并不限制患者经过几线治疗)结果显示在有类癌综合征的低级别或中高级别晚期神经内分泌肿瘤患者中,长效奥曲肽联合依维莫司组对比长效奥曲肽组的中位 PFS(16.4 比 11.3 个月)及中位 OS(29.2 比 35.2 个月)没有统计学意义,但初步显示了依维莫司在晚期神经内分泌肿瘤中的疗效^[19]。LUNA 试验中接受依维莫司(10 mg,口服,1 次/d)治疗的 42 例肺和胸腺类癌患者,9 个月无进展生存率为 33.3%^[14]。III 期临床试验 RADIANT-4(该试验并不限制患者经过几线治疗)纳入 302 例晚期非功能性神经内分泌肿瘤(肺类癌 90 例),结果显示,与安慰剂对比,依维莫司明显提高了中位 PFS(11.0 比 3.9 个月),应用依维莫司疾病进展或死亡风险降低 50%(但结果无统计学意义);亚组分析显示,在肺类癌患者中,依维莫司相比安慰剂延长了 5.6 个月 PFS(9.2 比 3.6 个月)^[20]。2016 年 2 月依维莫司被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于晚期不可切除的分化良好的无功能性肺类癌的治疗,且 ENETS 推荐其用于进展性晚期肺类癌的一线治疗^[21]。

6. 肽受体介导的放射性核素治疗(PRRP):PRRP 是对 SSTR 高表达的神经内分泌肿瘤的靶向放射治疗。一项 II 期临床试验(该试验并未限制患者经过几线治疗)利用⁹⁰钇

标记的奥曲肽对 1 109 例转移性神经内分泌肿瘤患者进行治疗,其总生存情况得到明显改善;其中 84 例肺类癌患者治疗后形态、生化及临床反应率分别为 28.6%、13.1%、38.1%^[22]。Kwekkeboom 等^[23]利用¹⁷⁷Lu 标记的奥曲肽治疗 131 例 SSTR 阳性的胃肠胰神经内分泌肿瘤(该试验并未限制患者经过几线治疗),结果疾病控制率为 78.6%(其中完全缓解 3 例,部分缓解 32 例,微反应即肿瘤缩小 25%~50% 者 24 例,稳定 44 例)。一项研究纳入了 90 例应用奥曲肽治疗失败后接受⁹⁰Y 标记的奥曲肽治疗的转移性类癌患者(该试验并未限制患者经过几线治疗),其疾病控制率为 74.4%(部分缓解 4.4%,稳定 70%),中位 PFS 达 16.3 个月,中位 OS 达 26.9 个月^[24]。PRRP 在神经内分泌肿瘤的治疗中显示出优秀的疗效。虽然其在肺类癌中的疗效数据不足,但 PRRP 单独应用或联合化疗或靶向治疗在肺类癌治疗中的前景令人期待。

7. 免疫治疗:免疫治疗是目前肿瘤领域研究的热点。程序性死亡受体 1(PD-1)及其配体(PD-L1)的免疫抑制剂已获批用于黑色素瘤、肺癌、胃癌等肿瘤的治疗,并取得良好的疗效。文献报道肺癌患者中 PD-1 阳性率为 35%~95%^[25],鳞癌和腺癌分别为 60%、22%^[26]。李明彪等^[27]研究了 20 例肺类癌患者,结果 PD-1、PD-L1 的表达率分别为 40%、45%,且吸烟患者中 PD-1 表达明显高于非吸烟者(63.54% 比 11.11%)。而 Tsuruoka 等^[28]研究了 227 例肺部肿瘤(含 46 例典型类癌,6 例非典型类癌)未观察到类癌有 PD-L1 的表达。在 KEYNOTE-028 研究(67.6% 的患者既往接受过二线及以上的疗法;该研究纳入 25 例类癌和 16 例神经内分泌癌)中,类癌 PD-L1 表达率为 44%,接受帕博利珠单抗治疗后其客观缓解率为 48%,中位 PFS 为 5.6 个月,中位 OS 为 21.1 个月;神经内分泌癌患者中无 PD-L1 表达,接受帕博利珠单抗治疗后其客观缓解率为 37.5%,中位 PFS 为 4.5 个月,中位 OS 为 21 个月^[29]。虽然免疫治疗在肺类癌治疗中尚无循证医学证据,但为肺类癌的治疗提供了新思路。

六、小结

肺类癌是一类罕见肿瘤,发病率低,恶性程度较低,症状不一,但随着检查检验技术的进步、人们生活水平及对健康重视程度的提高,肺类癌的检出率越来越高。而由于肺类癌症状及影像特征缺乏特异性,这使得常规手段,如 CT、MRI 等对肺类癌的辅助诊断价值有限,肺类癌诊断依然需要病理。

肺类癌的治疗方式与年龄、肿瘤大小、肿瘤位置、肿瘤分期等密切相关。手术切除是早期肺类癌的主要治疗手段。晚期及进展期肺类癌的治疗以全身系统治疗为主,包括化放疗、生长抑素类似物治疗、靶向治疗等,以控制肿瘤生长及激素相关症状。肺类癌预后较其他类型的原发性肺癌好,其中病理类型及淋巴结转移是影响肺类癌的预后的重要因素^[30]。

医学水平的进步为肺类癌治疗提供了更多模式,治疗手段不再单一,人们正在尝试多种治疗的联合,联合治疗的

效果似乎优于单一的治疗模式,但目前的数据多来源于回顾性研究,仍需大规模随机对照研究去证实联合治疗模式的疗效。随着多学科会诊医学模式的兴起,神经内分泌肿瘤的治疗进入了精准化、个体化治疗时代,这为肺类癌患者带来更多获益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(18): 3063-3072. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.4377.
- [2] Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors[J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(11):858-868. DOI: 10.1056/NEJM199903183401107.
- [3] Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(8):1604-1620. DOI: 10.1093/annonc/mdv041.
- [4] 韦森, 李昕, 陈军, 等. 支气管肺类癌的诊断及治疗[J]. *中国肺癌杂志*, 2011, 14(9): 733-738. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2011.09.14.
- [5] Shah MH, Goldner WS, Halfdanarson TR, et al. NCCN Guidelines Insights: Neuroendocrine and Adrenal Tumors, Version 2.2018[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(6): 693-702. DOI: 10.6004/jnccn.2018.0056.
- [6] 梁联哨, 宋晓晴, 邓静敏. 肺类癌研究进展[J]. *国际呼吸杂志*, 2015, 35(19): 1506-1509. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2015.19.017.
- [7] Erler BS, Presby MM, Finch M, et al. CD117, Ki-67, and p53 predict survival in neuroendocrine carcinomas, but not within the subgroup of small cell lung carcinoma[J]. *Tumour Biol*, 2011, 32(1):107-111. DOI: 10.1007/s13277-010-0104-y.
- [8] Srirajskanthan R, Kayani I, Quigley AM, et al. The role of 68Ga-DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors and negative or equivocal findings on 111In-DTPA-octreotide scintigraphy[J]. *J Nucl Med*, 2010, 51(6): 875-882. DOI: 10.2967/jnumed.109.066134.
- [9] Filosso PL, Oliaro A, Ruffini E, et al. Outcome and prognostic factors in bronchial carcinoids: a single-center experience[J]. *J Thorac Oncol*, 2013, 8(10): 1282-1288. DOI: 10.1097/JTO.0b013e31829f097a.
- [10] Chong CR, Wirth LJ, Nishino M, et al. Chemotherapy for locally advanced and metastatic pulmonary carcinoid tumors [J]. *Lung Cancer*, 2014, 86(2): 241-246. DOI: 10.1016/j.lungcan.2014.08.012.
- [11] Pasioka JL, McKinnon JG, Kinnear S, et al. Carcinoid syndrome symposium on treatment modalities for gastrointestinal carcinoid tumours: symposium summary[J]. *Can J Surg*, 2001, 44(1):25-32.
- [12] Oberg K, Kvols L, Caplin M, et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system [J]. *Ann Oncol*, 2004, 15(6):966-973. DOI: 10.1093/annonc/mdh216.
- [13] Dasari A, Bergsland EK, Benson AB, et al. Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Advanced Lung Neuroendocrine

- Tumors in Real-World Settings: A Multicenter Retrospective Chart Review Study[J]. *Oncologist*, 2019, 24(8): 1066-1075. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0520.
- [14] Ferolla P, Brizzi MP, Meyer T, et al. Efficacy and safety of long-acting pasireotide or everolimus alone or in combination in patients with advanced carcinoids of the lung and thymus (LUNA): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(12): 1652-1664. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30681-2.
- [15] Chan JA, Stuart K, Earle CC, et al. Prospective study of bevacizumab plus temozolomide in patients with advanced neuroendocrine tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(24): 2963-2968. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.3147.
- [16] Kulke MH, Lenz HJ, Meropol NJ, et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(20): 3403-3410. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.9020.
- [17] Strosberg JR, Cives M, Hwang J, et al. A phase II study of axitinib in advanced neuroendocrine tumors[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2016, 23(5): 411-418. DOI: 10.1530/ERC-16-0008.
- [18] Phan AT, Halperin DM, Chan JA, et al. Pazopanib and depot octreotide in advanced, well-differentiated neuroendocrine tumours: a multicentre, single-group, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(6): 695-703. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70136-1.
- [19] Pavel ME, Baudin E, Oberg KE, et al. Efficacy of everolimus plus octreotide LAR in patients with advanced neuroendocrine tumor and carcinoid syndrome: final overall survival from the randomized, placebo-controlled phase 3 RADIANT-2 study[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(7): 1569-1575. DOI: 10.1093/annonc/mdx193.
- [20] Yao JC, Fazio N, Singh S, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study[J]. *Lancet*, 2016, 387(10022): 968-977. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00817-X.
- [21] Pavel M, O'Toole D, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site[J]. *Neuroendocrinology*, 2016, 103(2): 172-185. DOI: 10.1159/000443167.
- [22] Imhof A, Brunner P, Marincek N, et al. Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [90Y-DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(17): 2416-2423. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.7873.
- [23] Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker WH, et al. Radiolabeled somatostatin analog [177Lu-DOTA0, Tyr3] octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(12): 2754-2762. DOI: 10.1200/JCO.2005.08.066.
- [24] Bushnell DJ, O'Dorisio TM, O'Dorisio MS, et al. 90Y-edotreotide for metastatic carcinoid refractory to octreotide[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(10): 1652-1659. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.8585.
- [25] Chen DS, Irving BA, Hodi FS. Molecular pathways: next-generation immunotherapy--inhibiting programmed death-ligand 1 and programmed death-1[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(24): 6580-6587. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1362.
- [26] Shimoji M, Shimizu S, Sato K, et al. Clinical and pathologic features of lung cancer expressing programmed cell death ligand 1 (PD-L1) [J]. *Lung Cancer*, 2016, 98: 69-75. DOI: 10.1016/j.lungcan.2016.04.021.
- [27] 李明彪, 徐嵩, 范海洋, 等. PD-1 和 PD-L1 在肺类癌中的表达情况及其临床意义[J]. *中国肺癌杂志*, 2016, 19(12): 847-853. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2016.12.07.
- [28] Tsuruoka K, Horinouchi H, Goto Y, et al. PD-L1 expression in neuroendocrine tumors of the lung[J]. *Lung Cancer*, 2017, 108: 115-120. DOI: 10.1016/j.lungcan.2017.03.006.
- [29] Ott PA, Bang YJ, Piha-Paul SA, et al. T-Cell-Inflamed Gene-Expression Profile, Programmed Death Ligand 1 Expression, and Tumor Mutational Burden Predict Efficacy in Patients Treated With Pembrolizumab Across 20 Cancers: KEYNOTE-028[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(4): 318-327. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.2276.
- [30] 戴维, 刘孟嘉, 章智荣, 等. 支气管肺类癌的外科治疗及预后分析[J]. *中华医学杂志*, 2013, 93(17): 1321-1323. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2013.17.012.

测试题(均为单选题,已注册参加本栏目学习者可获得 II 类继续教育学分,答题二维码和方法见活插页)

- 下列选项中不是肺神经内分泌肿瘤的是()
A. 小细胞肺癌 B. 大细胞肺癌 C. 肺腺癌 D. 肺类癌
- 当肺类癌患者存在皮肤潮红、紫绀、腹泻等激素异常分泌的症状,首选()
A. 依维莫司 B. 奥曲肽 C. 舒尼替尼 D. 肽受体介导的放射性核素治疗
- 下面哪项是神经内分泌肿瘤常表达的生长抑素受体(SSTR)()
A. SSTR1 B. SSTR2 C. SSTR3 D. SSTR4
- 肺类癌的主要治疗手段是()
A. 手术 B. 化疗 C. 生长抑素类似物 D. 肽受体介导的放射性核素治疗
- 下列哪项表达阳性是应用肽受体介导的放射性核素治疗肺类癌的条件之一()
A. 突触素 B. 神经元特异性烯醇化酶 C. 生长抑素受体 D. 嗜铬粒蛋白 A

(收稿日期:2019-12-11)

(本文编辑:宋国营)