

抗癌成功的关键 是我全身心信赖医生

【病例档案】女 1964年 抗癌13年余

【治疗单位】广东省人民医院、广东省肺癌研究所

【关键词】晚期肺腺癌；多线治疗；多发转移；靶向治疗；ROSI融合

像很多病友一样，能支撑我走到今天的力量有很多，但最让我感动和感谢的还是广东省人民医院的医生护士们，是他们用心、用情全力救治我，尤其是在我三次肿瘤复发的过程中给予我莫大的帮助和鼓励，再加上医院积极宣传，让医保利好政策家喻户晓。自2008年确诊后，生存至今……

确诊那天，我第一个想到的是孩子怎么办？

确诊那一年我44岁，在我的记忆里，似乎在44岁之前都没有生过什么病。我不抽烟、不喝酒，虽然瘦，但力气很大，100斤的东西能一下子扛起来。无论是打工还是种地，都不在话下。也正因为这样，我从未想过自己会与癌症“杠上”。

2008年，我时不时地开始干咳，但除了咳嗽之外并没有其他症状，因为要忙着工作赚钱，加上身体一直很好，我就没有放在心上。就这样断断续续咳嗽了一年，年末的时候也没见好转，家里人坚持让我去县医院检查。那天一检查完，医生就要求我立刻住院，在县医院住了十几天，始终没有办法确诊，医生便建议我到上级医院，也就是广东省人民医院。



2008年12月24日，这一天我记得很清楚，我到广东省人民医院就诊，第一项检查就是胸部CT。去取结果时我好奇地打开看了一下，当时就有一种不祥的预感，因为我看到片子里有一些“不规则的东西”。两天后病理结果出来了，证实了我的预感，我被确诊为肺癌。得知结果的那一刻，我的大脑一片空白。

当时我第一个想到的是我的两个孩子怎么办？我的大儿子刚上大一，二儿子马上就要升高中了。得病前家里虽不富裕，但我和爱人都是靠自己双手努力生活的勤快人，一家人无病无灾，日子也算幸福美满。一想到生病后，我失去了挣钱能力，同时家里还要负担高额的治疗费，我第一次体会到了被五雷轰顶后的绝望与无助。

病情看似没有症状，但已经属于肺癌晚期，没有手术的机会，只能先化疗。广东省人民医院的医生察觉到了我的无助和绝望，在如实告知我病情的情况下，鼓励我说虽然肺癌治愈率低，但不是没有希望，可以先接受一个疗程的化疗，也许会有转机。

现在回想起来，我之所以能走到今天，是因为当初做了两个正确的决定：一是到广东省人民医院治疗；二是信任医生，接受了医生的治疗建议。

曙光之前，是医务人员帮我走过至暗时刻

2008年确诊后，我开始接受化疗，一步一步按照医生定制的治疗方案进行。我对医生以及医生的方案非常信任，没有一丝的瞻前顾后。我告诉自己，医生是

专业的，他们在做正确的事情，我要做的就是坚持、坚持、再坚持，努力挺过这段时间。在熬过了一个个无眠的夜晚后，我的治疗也迎来了曙光，我的肿瘤在慢慢缩小，一线治疗后，我顺利出院，并一直定期复查。

2010年，在我确诊两年后，一次复查发现我的肿瘤再次增大。噩耗传来，肿瘤复发了，化学治疗失败，只能换治疗方案。

这几年，为了给我治病，全家人省吃俭用，即便如此，家里的积蓄也已所剩无几，我和爱人把能借的钱都借遍了。化疗住院的时候，为了省钱，我不得不把隔夜饭反复热了再吃。对于我这样晚期癌症患者来说，新的治疗方案是否有效还是未知数，此时我已经没有任何费用能够支撑后续治疗了。如果说2008年确诊时我感到了五雷轰顶，那么此时我陷入了真正的绝望。这一次，又是医生们把我从绝望中拉了出来，在评估了我的病情特别符合临床试验入组条件后，医生问我是否愿意加入免费的药物临床研究。对于我来讲，无法理解那么复杂的医学知识，但我觉得医生就是我的主心骨，我完全相信他们，临床试验不是把患者当“小白鼠”，而是将经过严格验证的药物用在最适合的患者身上，可以获得这次宝贵的治疗机会，我很幸运。

得了癌症后，我变得非常自卑，但每次去复查，广东省人民医院的王震教授都会摘下口罩，亲切地与我交谈。因为得的是肺部疾病，村里人可能认为这个病会传染，都有意无意地疏远了我，是医生护士们特意告诉我这个病不传染，可以和家人一起吃饭，还嘱咐我多吃一点，营养好一点，才能康复得更快。这些日常中的点点滴滴，我都铭记于心，是他们给了我面对疾病的勇气和活下去的信心，也让我能信任他们，放心把命交到他们手里。

尽管每次医生护士们和我交代病情的时候都事无巨细，但我对医学知识的了解并没有那么深入。我唯一坚信的就是医生护士们是真心实意地希望我活下去，于是带着信任，全身心地接受医生的方案和治疗。签署了知情同意后，我开始了第一次复发后的治疗。

在我生命最黑暗的时刻，我忘不了杨衿记主任、王震教授、罗素芬护士以及许许多多帮助我的医务人员，把我慢慢从黑暗带进了曙光。

生命之歌，我还要继续吟唱



之后的四年，我的病情一直处于反反复复的状态，病灶已经转移到大脑。每一次我想放弃的时候，都是医生们的耐心指导让我重新燃起生的希望，他们帮助我进入各种药物试验组，寻找让我活下去的机会。

2014年，在换过三次治疗方案都效果不理想后，我的治疗迎来了转机。广东省人民医院有一项新的临床研究，这款药物可以直接针对肿瘤的核心进行精准打击。经过检查，我符合治疗标准。2014年3月15日，我开始入组服药，不久后，检测发现我的肿瘤缩小了，之后也没有复发，我的病情终于稳定了！

不久后，检测发现我的肿瘤缩小了，之后也没有复发，我的病情终于稳定了！

从2008年确诊到如今，将近14年的时间过去了，我在抗癌的过程中有过三次失败，除了第一次化疗，二、三、四线治疗我都参加了临床研究，不仅得到了免费的治疗，也数次在无药可医的情况下，通过参与临床研究延长了我的生命。

如今，治疗的艰辛、失败后的绝望都渐渐离我远去，留在我记忆中的是每个人给予我的善意。有一次我刚出院，我老公就住院了，我们不得不互相照顾，当时我的身体很虚弱，几乎走不了路，都是广东省人民医院的护士们每天到饭堂打饭，把饭菜送到我们的床旁。凡此种种，都让我永生难忘，无论是住院还是离院期间，我得到了广东省人民医院的各种支持和帮助。

现在我的两个孩子已经长大，大儿子也有了自己的孩子，我每天“含饴弄孙”，像一个普通人一样生活。在我治疗期间，家人给了我无限的支持，我老公的身体也不好，但我们互相依靠，携手走了过来。

很多人说我创造了生命的奇迹，我最想告诉病友们，要相信医生，相信医学，会有更好的药物和治疗方法涌现出来。生命之歌浅吟低唱，能像个正常人一样过普通的日子，就是好日子。



记者手记

芸芸送完3岁的孙女上幼儿园，才有时间坐下和我们聊聊。你很难看出眼前这个爱笑的人，曾经历过三次治疗失败。

2008年确诊后，芸芸接受了化疗，最好的时候肿瘤缩小了13.5%，但不到两年就复发了。芸芸的家庭条件并不好，因为复发，无论是改方案进一步治疗还是后续资金都让她和她的家庭陷入了困境。

广东省人民医院有临床研究项目，医院的做法是授权给有资质的医生，芸芸的主管医生就是其中一位。医生和护士详细地和芸芸介绍了临床研究与常规治疗的不同；如果不参加临床研究，芸芸还可以选择其他的治疗方案，如果参加临床研究，临床研究将有怎样的治疗安排，治疗时间、随访要求以及相关费用，等等，芸芸的联系护士罗素芬介绍说：“我们会严格地按照流程和要求，与每一个入组患者沟通实际情况，尤其是在不能保障治疗的有效性和获益方面，让患者对疾病的治疗有清晰的认知。”

2010年，在一线化疗失败后，芸芸签署知情同意书第一次入组临床研究，开始二线治疗。然而治疗并没有一帆风顺，两年后芸芸的病又一次复发了。2012年，芸芸又入组了第二个临床研究，开始三线治疗。在治疗的过程中，她因为副作用不得不退出试验，并出现了多发转移。

真正的转机来自于2014年，虽然经历了三次治疗失败，罗素芬回忆那时候的芸芸，“无论是精神面貌还是身体情况都不错。”经过严格的评估，芸芸又一次入组，开始了四线治疗。几次治疗失败并没有打垮她的意志，出于对医院和医务人员的信任，芸芸对治疗从未有过任何犹豫和怀疑，依从性非常高。无论是用药还是随访检查，芸芸都表现出了极大的配合度，也因此迎来了曙光。

很快芸芸的四线治疗就表现出了以往没有过的疗效，肿瘤出现了大幅度缩小。从2014年入组到如今，在8年的治疗时间里，芸芸没有出现任何复发的征兆。如今芸芸若是不说，你都无法看出来她患有疾病，她每天忙着照顾孙女、做饭、收拾屋子、洗洗涮涮，甚至在身体状况好的时候还能打打工，完全过着正常人的生活。

8年的时间里芸芸每个月都要到医院进行复查。罗素芬会提前通知她做好准备，为她预约好检查项目，方便她到医院可以直接检查。对于芸芸提到的医院和医务人员给予她的各种帮助，在罗素芬看来，是“医院应该做的常规事情”“只要患

者遇到困难，我们的医生护士们都会尽量协助解决。”

芸芸最让人感动和佩服的地方，是从确诊治疗到现在一直坚持工作。这个瘦弱的广东女人看似柔弱，但面对数次治疗失败，却从未怨天尤人，从未放弃过生的希望，于绝境中焕发了强韧的生命力。13年来，芸芸每个月复诊，每一次检查，她的先生都陪伴左右，她的两个儿子也无条件地支持母亲治疗。家庭的力量、先生的陪伴、对医务人员的信任、在肿瘤新药的利好政策下积极配合治疗，以及芸芸自身顽强的意志、对药物疗效的信心等因素集合在一起，最终创造了13余年高质量生存期的奇迹。

（文 / 医师报融媒体记者 秦苗）



医学小贴士



靶向治疗：是在细胞分子水平上，针对已经明确的致癌位点的治疗方式可设计相应的治疗药物，药物进入体内会特异地选择致癌位点来相结合发生作用，使肿瘤细胞特异性死亡，而不会波及肿瘤周围的正常组织细胞，所以分子靶向治疗又被称为“生物导弹”。



ROS1 融合：指 ROS1 这个基因和另外一个基因“拼凑”到了一起，两个基因变成了一个融合基因。



III 期临床试验：是指治疗作用确证阶段。其目的是进一步验证药物对目标适应证患者的治疗作用和安全性，评价利益与风险关系，最终为药物注册申请的审查提供充分的依据。

生存 13 年余 多线治疗后终见曙光

病历摘要

患者 2008 年 12 月 29 日确诊为左下肺腺癌 (cT2N1M1a (胸膜) IV 期), *EGFR* 基因检测提示 *EGFR* 野生型 RRM1 高表达。一线治疗: 吉西他滨 + 卡铂 4 周期治疗, PFS=22.7 月。二线治疗: 吉非替尼, PFS=7.5 月。三线治疗: 多西他赛 + AT-101, PFS=14.3 月。多线治疗后出现多发脑转移, 再次肺穿刺活检病理示腺癌, *CD74-ROS1* 融合, 诊断为左下肺腺癌 [cT4N1M1c (胸膜、多发骨、多发脑) IV 期]。四线治疗: 克唑替尼, PFS=96 月, OS=159.9 月 (13.3 年)。截至 2022 年 3 月 5 日患者仍在服用克唑替尼。



(一) 基本情况

姓名: 芸芸 (化名) 性别: 女 出生年月: 1964 年 10 月

病理类型: 腺癌 驱动基因: *CD74-ROS1* 融合

初诊诊断 (AJCC7th): 左下肺腺癌 [cT2N1M1a (胸膜) IV 期] ^[1]

个人史: 无吸烟史、嗜酒史。

既往史: 否认高血压、糖尿病病史, 既往体健。

家族史: 否认肿瘤相关家族史。

(二) 诊疗过程

主诉: 干咳 1 年, 左侧胸部及腰背部疼痛 10 余天。

2008年12月24日，患者因“干咳1年，左侧胸部及腰背部疼痛10余天”至广东省人民医院就诊，行胸部CT平扫+增强提示左肺下叶占位病灶，大小约35.6 mm×40.7 mm，左侧少量胸腔积液，左侧胸膜增厚。2008年12月25日，行全身骨扫描未见骨恶性病变代谢征象；2008年12月26日，行CT引导下经皮肺穿刺。2008年12月29日，肺组织病理结果提示肺腺癌。行EGFR基因检测（ARMS法），结果提示EGFR（-），诊断（AJCC7th）^[1]：左下肺腺癌 [cT2N1M1a（胸膜）IV期]。

一线治疗：

患者诊断晚期肺腺癌，伴有胸膜转移，基因检测尚未检测到驱动基因突变，体力状态评分（PS）为1分，治疗方案2008年NCCN指南推荐首选含铂双药化疗^[2]，故患者一线治疗方案吉西他滨+卡铂化疗4周期，RECIST1.1最佳疗效评价（2009年2月）：疾病稳定（SD），病灶缩小13.5%，随后规律复查。2010年11月，胸部+上腹部CT平扫+增强：靶病灶较前增大23.7%，疗效评价：疾病进展（PD），无进展生存期（PFS）=22.7个月。2010年11月18日，行胸腔闭式引流术，胸腔积液病理：肺腺癌。2010年11月19日，行CT引导下经皮肺穿刺，肺组织病理提示腺癌。

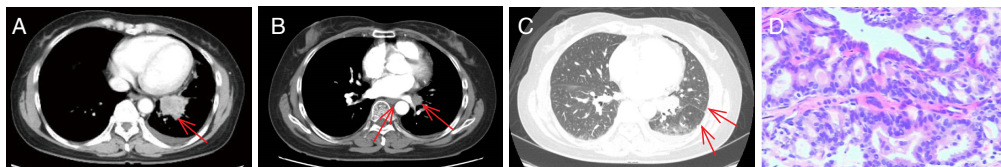


图 A. 胸部 CT 提示左肺占位（箭头方向）；图 B. 左肺淋巴结转移灶（箭头方向）；图 C. 左侧胸膜结节（箭头方向）；图 D. 2008 年 12 月 29 日肺组织病理提示腺癌。

图 1-1 影像与病理诊断结果一

二线治疗：

患者在一线治疗失败后，签署知情同意书，自愿加入 CTONG0806^[3] 临床试验研究。二线治疗：2010年11月15日入组 CTONG0806 临床研究，口服吉非替尼 250 mg qd。2011年2月15日，行胸部 CT 结果提示靶病灶缩小 8.7%，最佳疗效：SD。2012年1月17日，行胸部 CT 平扫+增强：靶病灶增大 38.9%，2012年骨扫描结果显示全身多根多处肋骨转移。诊断：右下肺腺癌 [cT3N1M1c（胸膜、多根多处肋骨转移）IV期]。疗效评价：疾病进展（PD），PFS=14.3 月。2014 年

11月25日，CTONG0806^[3]临床研究在《Annals of Oncology》公布研究结果，结果显示化疗组对比吉非替尼靶向治疗组，患者中位无进展生存期（mPFS）：4.8个月对比1.6个月（HR 0.54，95%CI 0.40 ~ 0.75，P<0.001），中位总生存（mOS）：12.4个月对比9.6个月，（HR 0.72，95%CI 0.49 ~ 1.04，P=0.077），而本例患者PFS为14.3个月。

三线治疗：

2012年1月12日，行肺穿刺，活检病理结果显示腺癌（中分化）。免疫组化：ERCC1（+++），VEGF（++），CD56（-），CgA（-），Syn（-），TTF1（+++），CK7（+++）。基因检测提示EGFR（-）、KRAS（-）、ALK（-）。再次经严格筛查，患者自愿加入多西他赛+AT-101临床试验研究。2012年2月9日，三线治疗入组多西他赛75mg/m² d1+AT-101（40mg bid，d1-d3）。2012年2月13日~2012年5月29日，共予6周期治疗，最佳疗效评价为SD（靶病灶缩小2.9%），化疗期间曾出现一度纳差呕吐，二度腹泻，四度粒细胞降低发热。2012年5月29日，化疗结束后出现四度低钾血症，随后停止化疗，并退出临床试验。2013年4月17日，行骨ECT提示多根肋骨转移，对比2012年胸部CT，提示骨转移病灶维持SD，总体疗效评价为SD。2011年国外开展的一项针对多西他赛联合AT-101治疗二线非小细胞肺癌的研究，结果显示多西他赛+AT-101组：PFS=7.5周，mOS=7.8月^[4]。2013年7月25日，行胸部CT平扫+增强：靶病灶增大21.2%，疗效评价为PD，PFS=17.6月。2013年7月26日，再次行CT引导下经皮肺穿刺活检，组织病理：肺浸润性腺癌。免疫组化：*c-MET*基因未见扩增，RT-PCR基因测序：*CD74-ROS1*融合，IHC（+++）。随后定期复查，未予治疗。2014年3月4日，复查胸部CT提示肺部病灶缓慢增大，靶病灶增大27.0%。2014年3月4日，头颅MRI提示颅内多发转移，无恶心、呕吐症状，无头晕、头痛症状。

四线治疗：

患者诊断（AJCC7th）：左下肺腺癌 [cT4N1M1c（胸膜、多根多处肋骨、多发脑转移）IV期]，携带驱动基因*ROS1*（+），且在多线治疗后，根据2014年NCCN^[5]指南推荐克唑替尼作为*ALK*一线治疗，*ROS1*和*ALK*在激酶结构域内有高度的同源性，并且针对*ROS1*（+）的OO-1201临床试验正在开展，患者自愿加入OO-1201^[6]临床研究，四线治疗：克唑替尼250mg bid。2014年3月15日开始服药，肺部最佳疗效评价为PR（肿瘤缩小77%），脑部病灶维持疗效评

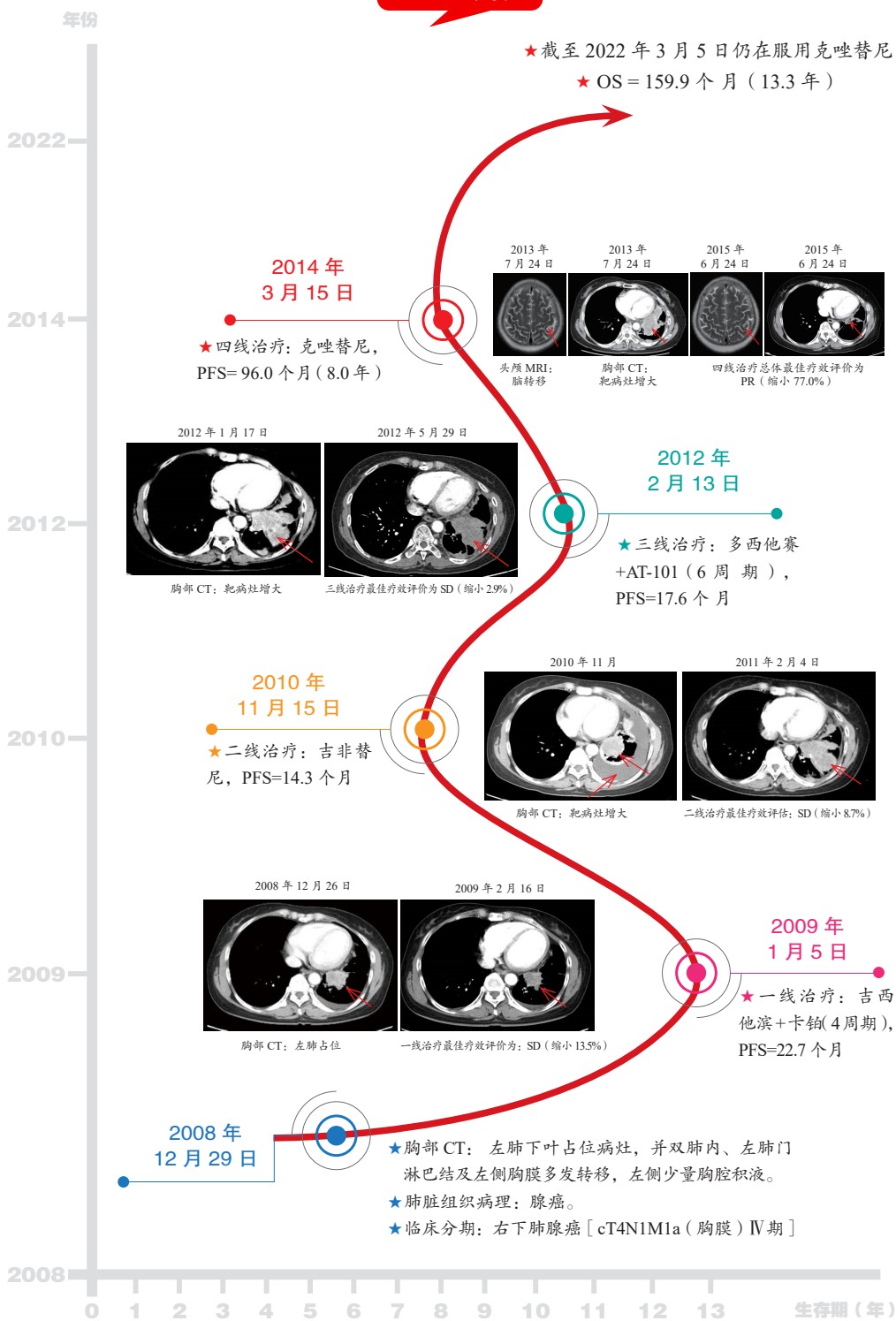
价为SD。截至2022年3月5日，患者仍在继续使用克唑替尼治疗。2018年5月10日，该项针对东亚人群 *ROS1* (+) 的晚期非小细胞肺癌患者的Ⅱ期临床试验研究结果^[6]在《Journal of Clinical Oncology》上发布，结果显示 mPFS=15.9月（95%CI 12.9 ~ 24.0），有35.4%（45/127）的患者在数据截至时仍在进行PFS数据随访，mOS=32.5月（95%CI 32.5 ~ 尚未达到）。而截至2022年3月5日，本例患者PFS=96个月（8.0年），OS=159.9个月（13.3年）。

目前患者的一般情况良好，PS为1分。

参考文献：

- [1] Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, et al. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer [J] . J Thorac Oncol, 2009. 4(5):568-577.
- [2] NCCN. The NCCN clinical practice guidelines in oncology (version 1.2008) [EB/OL] . Fort Washington: NCCN, 2008.
- [3] Zhou Q, Cheng Y. Pemetrexed versus gefitinib as a second-line treatment in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer patients harboring wild-type EGFR (CTONG0806): a multicenter randomized trial [J] . Ann Oncol, 2014, 25(12):2385-2391.
- [4] Ready N, Karaseva NA. Double-blind, placebo-controlled, randomized phase 2 study of the proapoptotic agent AT-101 plus docetaxel, in second-line non-small cell lung cancer [J] . J Thorac Oncol, 2011, 6(4): 781-785.
- [5] NCCN. The NCCN clinical practice guidelines in oncology (version 1.2014) [EB/OL] . Fort Washington: NCCN, 2014.
- [6] Wu YL, Yang JC. Phase II Study of Crizotinib in East Asian Patients With *ROS1*-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer [J] . J Clin Oncol, 2018. 36(14):1405-1411.

治疗时间轴



治愈之路 未来可期



专家点评

得了肺癌是不幸的，但是检测出驱动基因突变又是幸运的，尤其是 *ALK*、*ROS1* 融合基因的患者，具有这类突变的患者使用相应靶向药物可以获得更好的疗效、更长的生存。所以这类突变常常被称为“钻石突变”。

芸芸无疑就是那个最幸运的人，她迈向了肺癌的“治愈之路”，如果她的肺癌诊治是一段旅程，让我们一起回顾在这段旅程中发生的奇迹。

第一、积极的基因检测，找到精准的靶点。芸芸确诊肺癌且 *EGFR*、*ALK* 阴性，很容易被认为是驱动基因阴性的患者；如果不是主治医师果断地进行 *ROS1* 基因检测，很可能奇迹就不会发生；在芸芸身上，我们看到了全基因检测的重要性，可以发现突见变异，治疗决策在此时“熠熠生辉”。

第二、恰当的治疗决策，使用正确的药物。虽然说部分研究证实 *ROS1* 融合基因阳性的肺癌就算只做化疗也能达到好的效果，但是前瞻性临床试验证实靶向治疗带来更深度的肿瘤缓解、更长的 PFS 和 OS；在芸芸身上我们看到虽然多种治疗方案失败，靶向药依然让芸芸的肿瘤持续缓解，芸芸很可能就是那些真正能被靶向药“治愈”的肺癌患者。

第三、道阻且长，未来可期。针对 *ROS1* 靶向，不断地有新药上市，目前至少有 2 ~ 3 种药物被 FDA 获批，还有 2 ~ 3 个药物正在开展临床试验，还有数十种药物正在临床前期；更好的肿瘤退缩带来的是更多局部治疗的时机，手术、放疗等治疗方式同样适合晚期肿瘤患者；芸芸才用了一种靶向药物就达到了效果，未来的世界很美好，请相信你的医生。

湖南省肿瘤医院 张永昌