

研究进展加大临床实践的变革步伐

2014 年 NSCLC 指南更新解读

作者: 解放军 307 医院 刘晓晴 郭万峰

北京大学肿瘤医院 陈克能 朱广迎 于会明

[美国国立综合癌症网络 \(NCCN\)](#) 肿瘤学临床实践指南不仅是美国肿瘤领域临床决策的标准, 也已成为全球肿瘤临床实践中应用最为广泛的指南。目前 [2014 年 NCCN 非小细胞肺癌 \(NSCLC\) 诊疗指南已经更新到第三版 \(2014.V3\)【点击下载】](#), 较 2013 年指南更新内容更广泛, 通过这些更新也看到 NSCLC 的个体化治疗更加趋于规范和完善。本报邀请了解放军 307 医院刘晓晴教授和郭万峰副主任医师、北京大学肿瘤医院陈克能教授、朱广迎教授和于会明副主任医师分别就 NSCLC 指南中综合诊断和内科治疗、外科治疗及放射治疗部分的主要更新点进行解析。

诊断、随访更新及表述改变

分子诊断

2014 年 NCCN 指南更强调分子诊断。建议用足够的组织进行分子亚型分类, 如可能, 必要时考虑重复活检。对于较少的组织样本, 尤其是晚期 NSCLC, 免疫组化 (IHC) 检测应让位于分子诊断。多数情况下, 检测一个鳞癌标志物 (p63) 和一个腺癌标志物[甲状腺转录因子 1 (TTF-1)]即足够。

对于腺癌、大细胞癌或未分类的 NSCLC, ALK 检测为 1 类推荐。对 ALK 重排的人群特点删去了“倾向存在于年轻和晚期 NSCLC 患者中”, 检测也不仅局限于肺腺癌。建议表皮

生长因子受体 (EGFR) ±ALK 作为 NSCLC 多重或新一代测序的两个靶点进行检测 , 尤其是不吸烟或标本较小的鳞癌及混合组织学类型患者 (图 1)。对 EGFR 突变和 ALK 重排阴性患者 , 可考虑行其它突变检测。

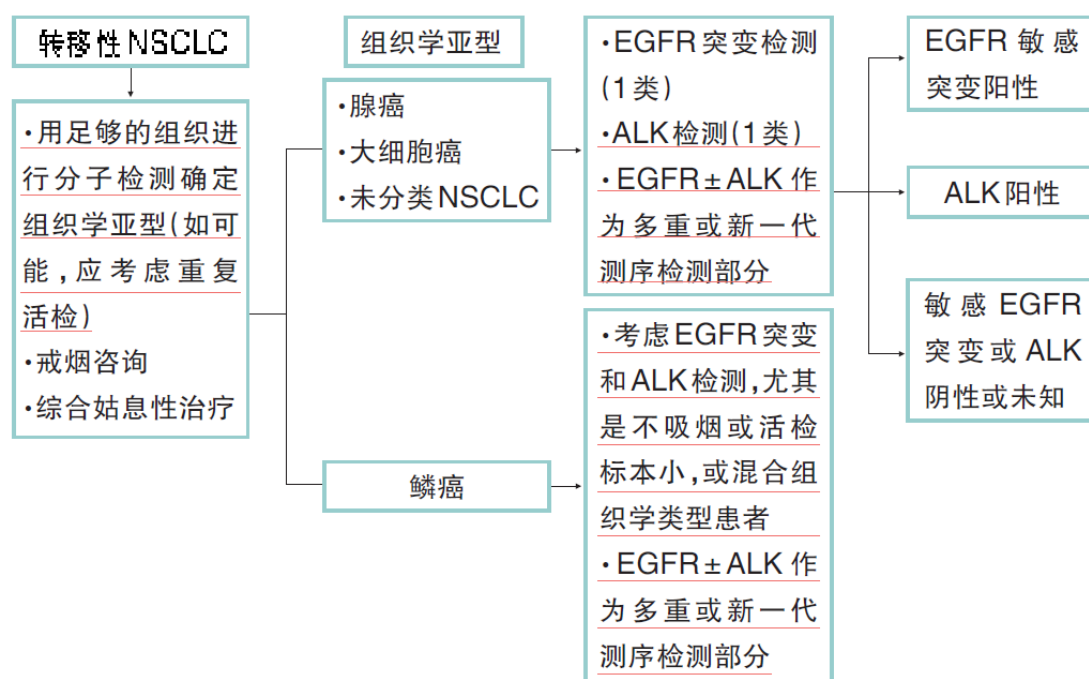


图 1 转移性 NSCLC 组织学亚型的确定 (指南 NSCL-16 部分)

作为酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 针对的敏感突变 , 建议检测 EGFR 外显子 21 的 L861 突变和外显子 18 的 G719 突变。TKI 原发耐药和 KRAS 突变相关 , 获得性耐药和 EGFR 激酶区 (如 T790M) 第二位点突变、其他激酶 (如 MET) 扩增、NSCLC 向小细胞肺癌的组织学转化以及上皮间充质转化 (EMT) 相关。

随访

大于 10mm 非实性或部分实性结节 , 低剂量 CT 随访 3~6 个月后 , 考虑外科切除的条件除大小增加外 , 补充了 “实性成分增多” 的内容。

针对肺多发病变，对可观察的有症状低危者补充说明为“生长慢的亚实性小结节”；考虑治疗的高危者补充说明为“亚实性结节生长加速或实性成分增加或脱氧葡萄糖（FDG）摄取增加”。无临床及影像表现的 I ~IV 期 NSCLC 患者，通过病史和查体以及胸部 CT（增强或平扫）每 6~12 个月监测 2 年，继以病史查体和胸部 CT 平扫每年监测，该推荐由 2B 改为 2A 类。

表述改变

“支持治疗（supportive care）”表述改为“综合姑息性治疗（integrate palliative care）”。T4 扩展 N0~1 肺上沟瘤“边界性可切除的（marginally resectable）”改为“可能切除的（possibly resectable）”。

内科治疗

靶向治疗

2014 年 NCCN 指南内科治疗更强调了分子靶向治疗药物的应用。指南对携带遗传学改变（驱动事件）患者的靶向药物进行了总结（表 1）。对 ALK 阳性患者的治疗流程细化，尤其对进展后的治疗也作了分类推荐。这充分显示了分子标志物指导下的个体化治疗是肺癌的治疗方向。

表 1 肺癌中遗传学改变及其相应的靶向药物[指南 NSCL-H 部分(新增)]

遗传学改变(驱动事件)	针对肺癌驱动事件的活性靶向药物
EGFR 突变	厄洛替尼、吉非替尼、阿法替尼
ALK 重排	克唑替尼
表皮生长因子受体 2(HER2)突变	曲妥珠单抗、阿法替尼
BRAF 突变	vemurafenib、dabrafenib
MET 扩增	克唑替尼
ROS1 基因融合	克唑替尼
RET 基因融合	cabozantinib

一线治疗

对肺腺癌、大细胞癌或未分类 NSCLC 中 EGFR 敏感突变阳性患者，一线化疗前若发现 EGFR 基因突变，指南增加了阿法替尼的 1 类推荐。若在一线化疗过程中发现 EGFR 突变，治疗修改为“中断或完成既定的化疗方案，开始或增加厄洛替尼或阿法替尼治疗（2B 类）”（图 2）。指南补充“对 EGFR 突变阴性或未知的患者，厄洛替尼不应作为一线治疗。”

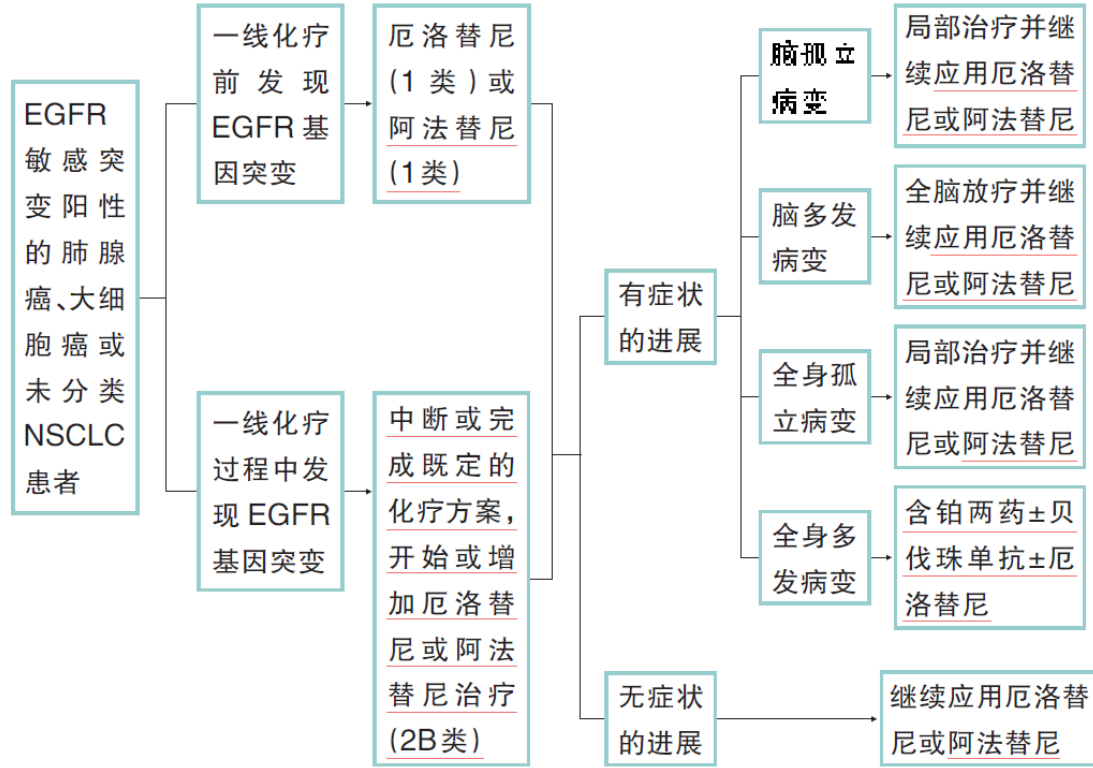


图2 EGFR敏感突变阳性的非鳞或未分类NSCLC一线和二线治疗（指南NSCL-17部分）

注：以上红线标示为更新内容推荐级别除标明外均为 2A 类

二线治疗

对于腺癌、大细胞癌，未分类的 NSCLC 中 EGFR 敏感突变的患者，根据 LUX-Lung1 研究结果，指南对无症状进展、有症状的孤立或多发脑转移、全身孤立性的病变进展，均增加了阿法替尼二线治疗的选择（图 2）。根据 CALGB30406 研究，癌性脑膜炎可予厄洛替尼。如发生全身多发转移，可予含铂两药方案±贝伐珠单抗±厄洛替尼。对功能状态评分（PS）0~2 分 EGFR 突变和 ALK 阴性或状态未知的 NSCLC 患者，二线治疗增加了吉西他滨的选择。

三线治疗

对 PS0~2 分的 NSCLC 患者，如未应用过吉西他滨，三线治疗增加了该药选择。指南补充说明“若患者一线和二线未应用过厄洛替尼或克唑替尼及如下药物，则多西他赛、培美曲塞（对非鳞 NSCLC）、吉西他滨作为 2B 类推荐。”

维持治疗

新指南弱化了对维持治疗的推荐，删去了“持续当前方案直到疾病进展”的选择。对 EGFR 和 ALK 阴性或未知的 NSCLC 患者，吉西他滨原药维持从 2A 类变为 2B 类推荐。非鳞 NSCLC 中培美曲塞或厄洛替尼的换药维持、鳞癌中多西他赛或厄洛替尼的换药维持也从 2A 类变为 2B 类推荐。

外科手术及辅助治疗

VATS 地位的演变

电视辅助胸腔镜外科手术 (VATS) 的雏形可追溯到 1912 年，但胸腔镜下解剖性肺叶切除的成功仅是 1992 年的事情，迄今不过 20 年的时间。在短短的 20 年期间，VATS 不仅在技术上日臻成熟，广泛应用，更重要的是大量的证据从肿瘤学层面证实了 VATS 治疗早期非小细胞肺癌 (NSCLC) 疗效不亚于开放的肺切除术，甚至更好。

美国国立综合癌症网络 (NCCN) 指南于 2006 版首次将 VATS 收录其中，指出 “只要不违反肿瘤治疗标准和胸部手术切除原则，VATS 或许可以作为可切除肺癌的可行的手术选择之一”。从中可以看出其语气的缓和与犹豫。因为，虽然有研究表明 VATS 比开放手术有一些优势，比如，引起的术后急性和慢性胸痛较轻，住院时间较短，术后并发症和死亡率较低，术中出血或局部区域复发的风险较小。另外，VATS 还可以使老年及高危患者出院后的自理能力恢复较快，但当时仍有许多不同的声音与争论。

随着越来越多有利于 VATS 的循证医学证据的出现，同时发现 VATS 术后患者更容易接受并完成足量全程辅助化疗，2010 版指南修订为 “如患者无解剖学和手术方面禁忌证，只要不违反肿瘤治疗标准和胸部手术切除原则，VATS 治疗 NSCLC 是一个合理的、可接受的术式”。当年的早期 NSCLC 治疗仍是以开放手术为主。

2014 版指南进一步更新为 “如患者无解剖学和手术方面的禁忌证，只要不违反肿瘤治疗标准和胸部手术切除原则，强烈推荐对早期 NSCLC 施行 VATS 或其它微创肺切除术”。不难看出，由于 VATS 技术的进步、应用以及循证医学证据的增加，VATS 已经成为治疗早期 NSCLC 的主流术式，同时也不难理解开放手术的地位将会进一步下降。

术后辅助治疗

对 I B~II A 期手术切缘阴性 (R0)、有高危因素 (肿瘤低分化、 > 4cm、脏层胸膜受侵和不完整的淋巴结采样) 的 NSCLC 患者，辅助化疗的证据级别由 2B 类改为 2A 类。

II~III A 期手术切缘阳性患者，R1 (显微镜下切缘阳性) 与 R2 (肉眼肿瘤切缘阳性) 的辅助治疗原在脚注中说明，现指南在流程图中专门区分开来。II 期 R1 患者推荐再切除 + 化疗或 (序贯或同步) 放化疗，R2 患者推荐再切除 + 化疗或同步放化疗。III A 期 R0 患者明确辅助化疗为 1 类推荐，其中 N2 患者推荐序贯放化疗；R1 患者推荐序贯或同步放化疗；R2 患者推荐同步放化疗 (图 3)。

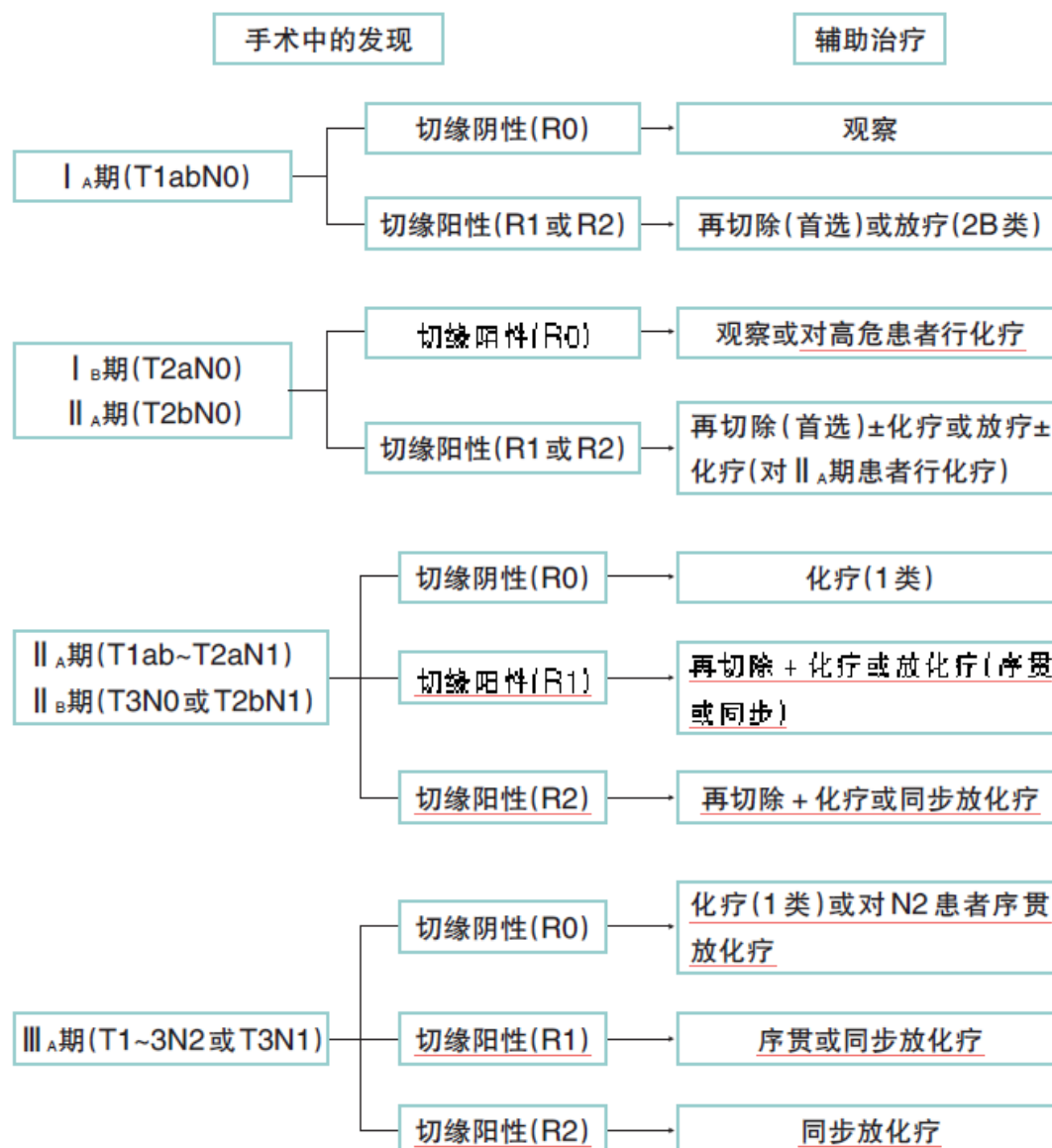


图3 I~III_A期NSCLC的术后辅助治疗(指南NSCL-3部分)

注: 以上红线标示为更新内容推荐级别除标明外均为2A级

放射治疗

是否预防照射

RTOG9311 试验进行了 NSCLC 放疗靶区的研究, 证明不做预防照射并未降低疗效, 野外复发率略高, 只对阳性病灶进行照射有助于提高照射剂量, 降低毒性, 进而提高远期生存率, 诱导化疗能在一定程度上缩小肿瘤体积, 为剂量提升创造条件。

早期 NSCLC 放疗

对于 I 期 NSCLC，根治性手术±辅助化疗仍是标准的治疗模式，新版指南并未作过多改动，主要更新点有以下几方面：

手术是 I A 期 NSCLC 首选治疗方法，因医学原因不能手术或拒绝手术者，可行根治性放疗，包括立体定向放疗（SABRT），建议生物剂量大于 100Gy。

对于 I B 或 II 期因医学原因不能手术治疗患者，治疗推荐中增加了淋巴结状态，N0 者推荐接受根治性放疗包括 SABRT，对于其中高危患者接着进行辅助化疗（2B 类）；N1 患者推荐接受根治性化放疗（图 4）。临床试验结果已证实，对于不能手术的早期 NSCLC 患者，放化疗比单纯放疗更优，同期放化疗比序贯放化疗更优。

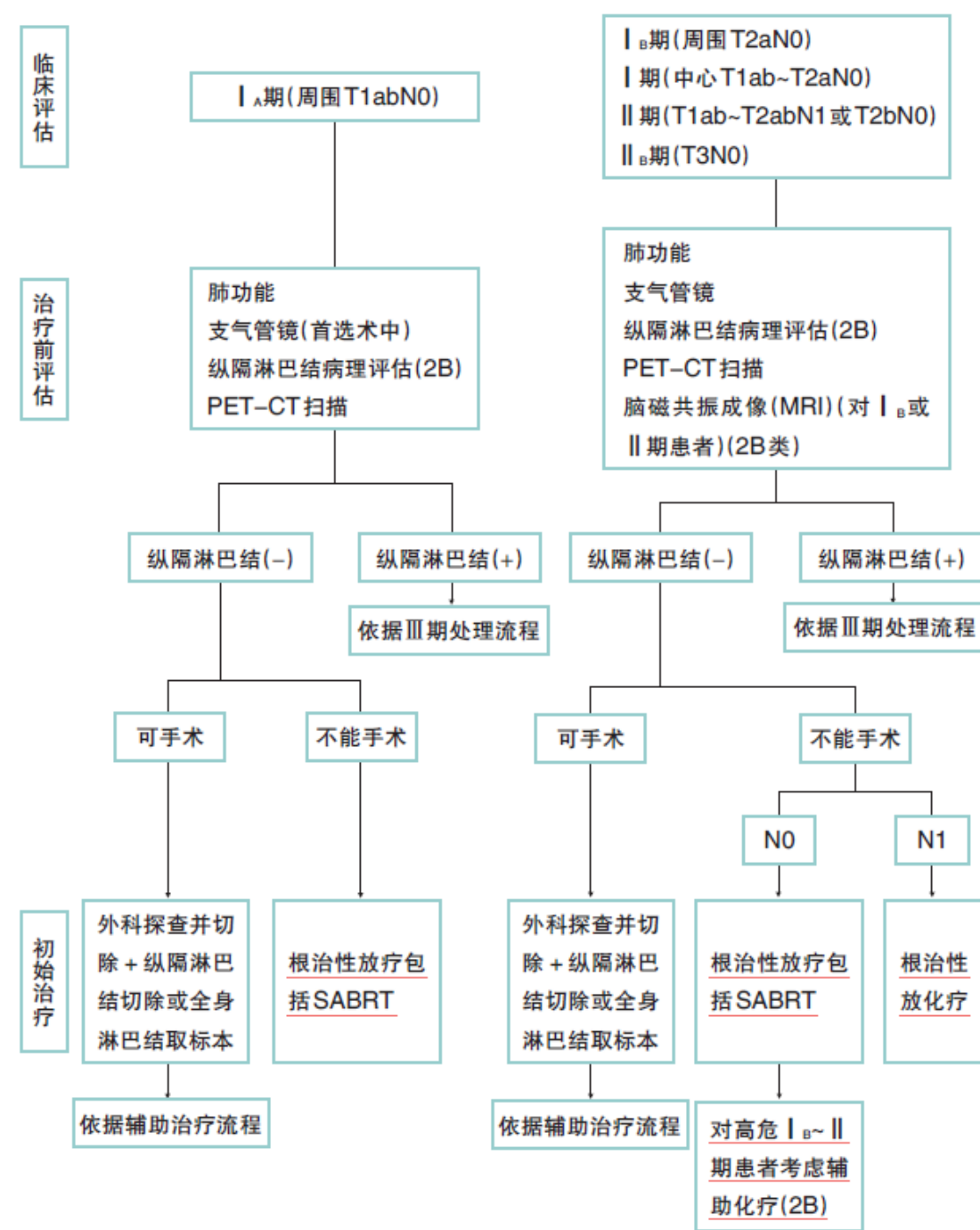


图4 I ~II期NSCLC的初始治疗 (指南NSCL-2部分)

注：以上红线标示为更新内容推荐级别除标明外均为 2A 级

局部进展期及晚期 NSCLC 放疗

III期不能手术患者的标准治疗为根治性同期放化疗，RTOG0617 研究在 464 例III期

NSCLC 患者中，比较了标准剂量（60Gy）放疗和高剂量（74Gy）放疗，患者还接受紫杉

醇和卡铂化疗，结果显示标准剂量放疗能更好地控制肿瘤的发展和扩散，甚至能改善总体生存，高剂量组患者死亡风险增高 56%，肿瘤局部发展的风险增高 37%。高剂量组结果较差的可能原因是增加了对心脏的辐射或引起尚未报告的中毒反应。两种剂量放疗报告的副反应比例接近，但高剂量组患者食管炎发生率更高（21%对 7%）。

这项研究证实Ⅲ期 NSCLC 同期放化疗的放射标准剂量仍然是 60Gy。一项荟萃分析证实了超分割放疗方案能提高生存，而一项随机研究（RTOG1106）正在评估超分割放疗的个体化增加剂量。

新指南对纵隔淋巴结复发者，治疗推荐根据既往是否接受过放疗区分，对既往接受过放疗的患者，增加了全身化疗的推荐。对根治性同步放化疗的说明更改为“如在初始治疗时全量化疗未和放疗同步给予，则额外增加全量化疗 2 个周期（注：原为 4 个周期）。”同步放化疗继以化疗方案中，每周紫杉醇+卡铂方案推荐由 2B 类改为 2A 类。Ⅳ期 M1b 孤立部位转移的患者，T1~2N0~1 或 T3N0 患者化疗后增加了对肺病灶进行 SABRT 的选择。