中国临床肿瘤学会 (CSCO)
原发性肺癌诊疗指南 2016.V1

中国临床肿瘤学会指南工作委员会

医脉通 medlive.cn
CSCO指南工作委员会
guide.medlive.cn

指导原则
特色

基于地区发展不平衡的指南

- Resource stratified guidelines

基于资源可及性的指南

- 能否应用到

基于肿瘤治疗价值的指南

- 英国NICE model
- ASCO和ESMO的Value

指导原则
特点

基本策略

必须做到的最低要求——
县级及县级以上医院能做
也应该做到的最基本要求

高证据级别和可及性

可选策略

对不同地区不同级别
医疗单位的补充选择

高级别证据，但在可及性
或价值方面有所不足

主要内容

- 影像和分期诊断
- 病理学诊断
- 分子分型
- 基于病理类型、分期和分子分型的综合治疗
- 随访

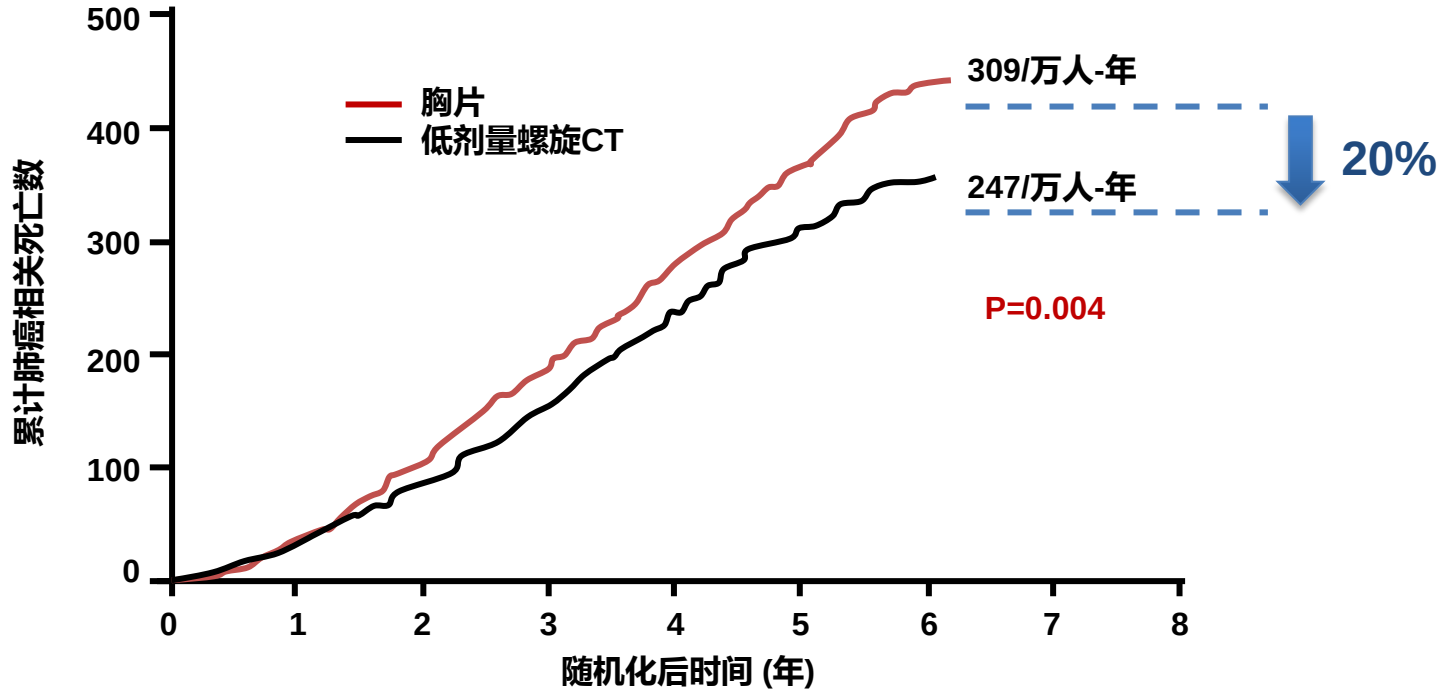
影像和分期诊断
总体推荐

目的	基本策略	可选策略
筛查	低剂量螺旋CT[1-3](1类证据)	
诊断	胸部增强CT(2A类证据)	PET/CT[4](2A类证据)
影像分期[b]	胸部增强CT(2A类证据) 头部增强MR或增强CT(2A类证据) 上腹部增强CT或B超(2A类证据) 全身骨扫描(2A类证据)	PET/CT[4](2A类证据)
获取组织或细胞学技术	纤支镜，经皮穿刺，淋巴结或浅表肿物活检，体腔积液细胞学检查	胸腔镜，纵隔镜，EBUS

相关参考文献请见备注页

影像和分期诊断
低剂量螺旋CT筛查的获益

- 与胸片相比，经低剂量螺旋CT筛查的具有高危因素的人群肺癌相关死亡率降低了20%



*肺癌高危人群指的是年龄在55-74岁之间，既往或现在有超过30包年的吸烟史，且无肺癌证据的人群

National Lung Screening Trial Research Team, et al. Radiology. 2011 Jan;258(1):243-53.
National Lung Screening Trial Research Team, et al. N Engl J Med. 2011 Aug 4;365(5):395-409.
National Lung Screening Trial Research Team, et al. J Natl Cancer Inst. 2010 Dec 1;102(23):1771-9.

主要内容

- 影像和分期诊断
- **病理学诊断**
- 分子分型
- 基于病理类型、分期和分子分型的综合治疗
- 随访

病理学诊断
总体推荐

诊断手段	基本策略	可选策略
形态学 (常规HE染色)	组织形态学明确小细胞肺癌和NSCLC； NSCLC需进一步明确鳞癌和腺癌[1,2]	细胞学检查制作细胞蜡块； 依据2015版WHO肺癌组织学分类[1,2]
免疫组化(染色)	形态学不明确的NSCLC,手术标本使用一组抗体鉴别腺癌、鳞癌[1,3]；晚期活检病例，尽可能使用TTF-1、P40两个免疫组化指标鉴别腺癌或鳞癌[3,4]	小细胞癌标记物：CD56, Syno,CgA,TTF-1,CK,Ki-67； 腺癌、鳞癌鉴别标记物：TTF-1，NapsinA, P40, CK5/6 (P63)

上述证据级别全部为2A类证据

相关参考文献请见指南

病理学诊断
细胞学标本诊断原则

细胞学标本诊断原则	
1	对找到肿瘤细胞或可疑肿瘤细胞标本均应尽可能制作与活检组织固定程序规范要求一致的FFPE细胞学蜡块
2	根据细胞学标本形态特点及IHC染色结果可以对细胞学标本进行准确诊断、分型及细胞来源判断[5-7]，与组织标本诊断原则类似，此类标本应尽量减少使用NSCLC-NOS的诊断。细胞学标本分型及来源判断所采用的IHC染色指标及结果判读同组织学标本
3	细胞学标本准确分型需结合免疫细胞化学染色，建议NSCLC细胞学标本病理分型不易过于细化，仅作腺癌、鳞癌、神经内分泌癌或NSCLC-无法分型等诊断，目前无需在此基础上进一步分型及进行分化判断。在细胞学标本不进行大细胞癌诊断[1]
4	细胞学标本可以接受“可见异型细胞”病理诊断，并建议再次获取标本以明确诊断，但应尽量减少此类诊断
5	各种细胞学制片及FFPE细胞学蜡块标本经病理质控后，均可进行相关驱动基因改变检测[8, 9]

相关参考文献请见备注页

病理学诊断
组织标本诊断原则

组织标本诊断原则	
1	手术标本及活检小标本诊断术语依据2015版WHO肺癌分类标准，见附件(病理诊断)；手术切除标本诊断报告应满足临床分期及诊治需要。
2	临床医生应用“非鳞癌”界定数种组织学类型及治疗相似的一组患者，在病理诊断报告中应将NSCLC分型为腺癌、鳞癌、NSCLC-NOS及其他类型，不能应用“非鳞癌”这一术语。
3	如果同时有细胞学标本及活检标本时，应结合观察，综合两者做出更恰当诊断。
4	原位腺癌(AIS)及微小浸润癌(MIA)的诊断不能在小标本及细胞学标本完成，术中冰冻诊断也有可能不准确。如果在小标本中没有看到浸润，应归为肿瘤的贴壁生长方式，可诊断为腺癌，并备注不除外AIS、MIA或贴壁生长方式的浸润性腺癌[1]。<3cm临床表现为毛玻璃影成分的肺结节手术切除标本应全部取材，方可诊断AIS或MIA。
5	手术标本腺癌需确定具体病理亚型及比例(以5%含量递增比例)。按照各亚型所占比例从高至低依次列出。微乳头型腺癌及实体型腺癌未达5%亦应列出。
6	腺鳞癌诊断具有鳞癌及腺癌形态学表现或免疫组化标记显示有两种肿瘤类型成分，每种类型至少占10%以上。小标本及细胞学标本不能做出此诊断。

病理学诊断
组织标本诊断原则(续)

组织标本诊断原则(续)	
7	神经内分泌免疫组化检测只应用于肿瘤细胞形态学表现出神经内分泌特点的病例。
8	同一患者治疗后不同时间小标本活检病理诊断尽量避免使用组织类型之间转化的诊断[10]，如小细胞癌，治疗后转化为非小细胞癌。此种情况不能除外小活检标本取材受限，未能全面反映原肿瘤组织学类型，有可能原肿瘤是复合性小细胞癌，化疗后其中非小细胞癌成分残留所致。
9	神经内分泌肿瘤标记物包括CD56,Syn,CgA，在具有神经内分泌形态学特征基础上至少有一种神经内分泌标记物明确阳性，神经内分泌标记阳性的细胞数应大于10%肿瘤细胞量才可诊断神经内分泌肿瘤。在少量SCLC中可以不表达神经内分泌标记物，结合形态及TTF-1弥漫阳性与CK核旁点状阳性颗粒特点也有助于SCLC的诊断[10]。
10	怀疑累及肺膜时，应进行弹力纤维特殊染色辅助判断[11,12]；特染AB/PAS染色、粘液卡红染色用于判断粘液分泌；腺癌鉴别指标：TTF-1, Napsin-A；鳞癌： P40，P63, CK5/6，注意P63也可表达于部分肺腺癌中，相对来讲P40、CK5/6对鳞状细胞癌更特异[1-4]。
11	对于晚期NSCLC患者小标本，尽可能少的使用免疫组化指标(TTF-1,P40)以节省标本用于后续分子检测[1, 4,13]。

主要内容

- 影像和分期诊断
- 病理学诊断
- **分子分型**
- 基于病理类型、分期和分子分型的综合治疗
- 随访

分子分型
总体推荐

分子分型	基本策略	可选策略
晚期NSCLC组织学诊断后需保留足够组织进行分子检测，根据分子分型指导治疗(2A类证据)[1-12]	非鳞癌[1-4,13,14-19]： ▪ EGFR突变ARMS检测(1类证据)[1-3,13] ▪ ALK融合Ventana免疫组化检测(1类证据)[6-11,14-19]	如果组织标本不足或难以获得，可利用 血浆游离DNA ARMS法检测EGFR突变(2B类证据)[20-23] ▪ ALK FISH或RT-PCR检测(1类证据)[14-15] ▪ ROS1融合基因检测(2A类证据)[10,11,16, 24-30]
	鳞癌	EGFR ARMS检测(2B类证据)[13]

相关参考文献请见备注页

主要内容

影像和分期诊断

病理学诊断

分子分型

基于病理类型、分期和分子分型的综合治疗

- NSCLC的治疗
- 小细胞肺癌的治疗

随访

1. IA、IB期原发性NSCLC的治疗

总体推荐

分层	基本策略	可选策略
适宜手术患者	解剖性肺叶切除+肺门纵隔淋巴结清扫术(2A类证据)[1-5]	微创技术下的解剖性肺叶切除+肺门纵隔淋巴结清扫术(2A类证据)[1-3]。 参与手术比较立体定向放射治疗的临床试验(3类证据)[6-10]。
不适宜手术患者	立体定向放射治疗(SBRT/SABR) (2A类证据) [7-14]	采用各种先进放疗技术[c]实施立体定向放疗(2A类证据)[7-14]

1. IA、IB期原发性NSCLC的治疗

肺癌外科手术标准：肺癌手术应做到完全性切除

肺癌外科手术标准[5]		
完全性切除	**不完全性切除**	**不确定切除**
1. 切缘阴性：包括支气管、动脉、静脉、支气管周围、肿瘤附近组织 2. 淋巴结:至少6组，其中肺内3组；纵隔3组(必须包括7区) 3. 切除的最高淋巴结：镜下阴性 4. 淋巴结无结外侵犯	1.切缘肿瘤残留 2.胸腔积液或心包积液癌细胞阳性 3.淋巴结结外侵犯 4.淋巴结阳性但不能切除	切缘镜下阴性，但出现下列情况之一者： 1.淋巴结清扫未达要求 2.切除的最高纵隔淋巴结阳性 3.支气管切缘为原位癌 4.胸腔冲洗液细胞学阳性

- IA期非小细胞不建议辅助化疗，IB期非小细胞肺癌(包括有高危因素的肺癌)，由于缺乏高级别证据的支持，一般不推荐辅助化疗(证据级别 2A)[1,2,15,16]
- 先进放疗技术包括[1,7-14]：4D-CT和/或PET-CT 定位系统，VMAT(容积旋转调强放射治疗技术)，IGRT(影像引导放射治疗)，呼吸运动控制，质子治疗等
- 不完全切除患者：二次手术±化疗(证据级别 2A)[1,2]或术后三维适形放疗±化疗[Ib期(证据级别 2A)，Ia期(证据级别 2B)][1,2]

2.IIA、IIB期原发性NSCLC的治疗

总体推荐

分层	基本策略	可选策略
适宜手术患者	解剖性肺切除(肺叶/全肺)[a]+肺门纵隔淋巴结清扫+含铂双药方案辅助化疗[b] (1类证据)[1,2,4,17,18]	微创技术下的解剖性肺切除+肺门纵隔淋巴结清扫术+含铂双药方案辅助化疗 (2A类证据)
不适宜手术患者	放射治疗(2A类证据)[1,2,19-22]	放疗后含铂双药方案化疗(2A类证据；如无淋巴结转移-2B类证据) [1,2,19-22] 同期化放疗(三维适形放疗/适形调强放疗+ 化疗)(EP方案或PP方案(非鳞癌) (2A类证据)[19-22]

- 可选辅助化疗方案包括：长春瑞滨/紫杉醇/多西他赛/培美曲塞(非鳞癌)/吉西他滨+顺铂/卡铂(2A类证据)[22-25]
- 不完全切除患者，行二次手术+含铂双药方案化疗(2A类证据)[1-3]或术后放疗+含铂双药方案化疗(2A类证据)[1-3]

3. 可手术IIIA期原发性肺癌的治疗

IIIA期定义与分层

分期	经PET/CT、EBUS或纵隔镜进行淋巴结分期 根据AJCC第7版，IIIA期包括：T3N1、T4N0-1和T1-3N2
分层	在治疗前完整分期检查的基础上，根据治疗前初评是否可行完全性切除，可将IIIA期NSCLC分为如下三组： (A)可完全性手术切除，即R0切除； (B)可能完全性手术切除；和 (C)无法完全性切除。
	根据术后病理N分期，可将病人分为pN0-1和pN2两个亚组

3. 可手术IIIA期原发性肺癌的治疗

总体推荐：临床IIIA期NSCLC (经PET/CT、EBUS或纵隔镜进行淋巴结分期)

UPDATE

分层	基本策略	可选策略
T3-4N1、或T4N0非肺上沟瘤 (侵犯胸壁、主支气管或纵隔)	手术(2A类证据)+辅助化疗 (1类证据)[1-3] 根治性放化疗(2A类证据)[4-12]	诱导治疗#[13-17]+手术 (2B类证据)
T3-4N1肺上沟瘤	新辅助放化疗+手术(2A类证据)[18-20]	根治性放化疗[4-12]
同一肺叶内T3或不同肺叶内T4	手术(2A类证据)+辅助化疗 (1类证据)[21,22]	
临床N2 单站纵隔淋巴结非巨块型转移、预期可完全切除	手术切除(2A类证据)+辅助化疗 (1类证据)[1-3]±术后放疗*(2B类证据)[23-29] 根治性同步放化疗[4-12](1类证据)	诱导治疗#[13-17]+手术 ±辅助化疗±术后放疗* (2B类证据)[23-29]
临床N2 多站纵隔淋巴结转移、预期可能完全切除	根治性同步放化疗 [4-12](1类证据)	诱导治疗#[13-17]+手术± 辅助化疗±术后放疗* (2B类证据)[23-29]
临床N2 预期无法行根治性切除	根治性同步放化疗[4-12](1类证据)	

#新辅助治疗模式包括：单纯化疗、序贯化放疗、同步放化疗、化疗后同步放化疗等，最佳模式尚未确定[13-17]。
*术后病理N2可以考虑术后放疗(2B类证据)或加入术后放疗随机分组研究[23-29]。

3. 可手术IIIA期原发性肺癌的治疗
新辅助治疗+手术 vs. 传统根治性放化疗

- 对于部分IIIA/N2期NSCLC(NSCLC)，已有多项探讨各种新辅助治疗联合手术模式对比传统根治性放化疗的随机对照研究

研究	n	研究设计	PFS	OS
EORTC08941[1]	579	手术切除 vs. 放射治疗	9.0月vs.11.3月 p = 0.605	16.4月vs.17.5月 p = 0.596
INT 0139[2]	429	手术 vs. 根治性放疗	12.8月vs.10.5月 p = 0.017	23.6月vs.22.2月 p = 0.24
SAKK[3]	232	诱导序贯放化疗 vs. 诱导化疗	12.8月vs.11.6月 p = 0.67	37.1月vs.26.2月
ESPATUE[4]	246	放疗加量 vs. 手术	35%vs.32%(5年) P = 0.75	40%vs44%(5年) P = 0.34
GLCCG[5]	558	新辅助化疗+手术+放疗vs. 新辅助化疗+同步放化疗+手术	9.5月vs.10.0月 p = 0.87	15.7月vs.17.6月 p = 0.97

- 除了INT0139研究显示手术组有PFS优势，亚组分析显示新辅助同步放化疗后接受肺叶切除的病人可能具有一定的OS(33.6月 vs. 21.7月，p = 0.002)优势外，其他研究皆未能显示出研究组和对照组在生存方面的优势

1. van Meerbeeck JP, et al. J Natl Cancer Inst. 2007 Mar 21;99(6):442-50. 2. Albain KS, et al. Lancet. 2009 Aug 1;374(9687):379-86.
3. Pless M, et al. Lancet. 2015 Sep 12;386(9998):1049-56. 4. Eberhardt WE, et al. J Clin Oncol. 2015 Dec 10;33(35):4194-201.
5. Thomas M, et al. Lancet Oncol. 2008 Jul;9(7):636-48.

CSCO指南工作委员会
guide.medlive.cn

3. 可手术IIIA期原发性肺癌的治疗

病理N2期NSCLC的术后放疗：PORT

- 迄今为止，已有多项多中心大样本回顾性研究评估了3DCRT/IMRT技术条件下III-N2 NSCLC术后放射治疗(PORT)的价值

研究	n	方案	OS	死亡风险	多因素分析
Corso, et al[1]	6979	PORT组 vs. 对照组	34.1%vs.27.8%(5年) P<0.001	HR=0.96 P=0.337	
Urban, et al[2]	4773	PORT		HR=0.9 P=0.026	
Mikell,et al[3]	2115	PORT vs. 无PORT	42vs.38月 p = 0.048 39.8%vs.34.7%(5年)	HR=0.91 P=0.071	HR=0.87 p=0.026
Robinson, et al[4]	4483	PORT vs. 无PORT	45.2月 vs 40.7月 39.3% vs 34.8%(5年) p=0.014		HR=0.888 p=0.029
Wisnivesky, et al[5] (老年患者)	1307	PORT组 vs. 对照组			HR=1.11 p=0.30

1. Corso CD, et al. J Thorac Oncol. 2015 Jan;10(1):148-55. 2. Urban D, et al. J Thorac Oncol. 2013 Jul;8(7):940-6.
3. Mikell JL, et al. J Thorac Oncol. 2015 Mar;10(3):462-71. 4. Robinson CG, et al. J Clin Oncol. 2015 Mar 10;33(8):870-6.
5. Wisnivesky JP, et al. Cancer. 2012 Sep 15;118(18):4478-85.

3. 可手术IIIA期原发性肺癌的治疗

病理N2期NSCLC的术后放疗：3DCRT/IMRT

研究	n	方案	疗效	研究后续
CALGB 9734[1]	37(预期入组480例患者)	术后接受2-4周期PC方案辅助化疗(3DCRT技术)后PORT组vs.观察组	1年OS: 74% vs 72% PFS: 33.7月vs.16.8月	因入组缓慢而失败
Lung ART[2]	预计样本量为700例 预期到2017年完成入组	三维适形放疗技术		目前为止尚未看到该研究的后继报道
中国医学科学院肿瘤医院放疗科	研究预计入组500例，目前已经完成近300例	后进行4个周期的含铂方案化疗，辅助化疗结束后进行全面复查未出现肿瘤复发者随即进入PORT组和观察组		

1. Perry MC, et al. Clin Lung Cancer. 2007 Jan;8(4):268-72.
2. Le Péchoux C, et al. Clin Oncol. 2007 Mar 1;25(7):e10-1.

4.不可手术IIIA、IIIB期原发性肺癌的治疗

不可手术IIIA、IIIB期的定义

- 不可切除IIIA期、IIIB期主要指有如下影像或淋巴结病理性证据：

1	同侧纵隔淋巴结多枚转移成巨大肿块或多站转移 (IIIA：T1-3N2或IIIB：T4N2)
2	对侧肺门、纵隔淋巴结，或同、对侧斜角肌或锁骨上淋巴结转移 (IIIB：T1-4N3)
3	病灶侵犯心脏、主动脉、和食管 (IIIB：T4N0-1)

4.不可手术IIIA、IIIB期原发性肺癌的治疗

总体推荐

分层	基本策略	可选策略
PS=0~1	多学科团队讨论 1.根治性同期放化疗[a](1类证据)[1,2] 治疗方案： • 放疗：三维适形调强/图像引导适形调强放疗；选择性淋巴结区域(累及野)放疗(1类证据)[8-10] • 化疗： - 顺铂+足叶乙甙(1类证据) 顺铂+紫杉醇(1类证据) - 顺铂+多西他赛 (1类证据)[14] - 顺铂或卡铂+培美曲塞(非鳞癌，1类证据)[15,16]	1.序贯化疗+放疗(2A类证据)[11-13] 化疗： - 顺铂+紫杉醇 (1类证据) - 顺铂+长春瑞滨 (1类证据) 放疗：三维适形放疗[3] 2. 多学科团队讨论评价诱导治疗后降期患者手术的可能性，如能做到完全性切除，可考虑手术治疗
PS =2	单纯放疗或单纯化疗 放疗：三维适形放疗[3] 化疗： 顺铂+紫杉醇(1类证据) 顺铂+长春瑞滨(1类证据)	序贯化疗+放疗[11-13] 化疗： 顺铂+紫杉醇(I类证据) 顺铂或卡铂+培美曲塞(非鳞癌，1类证据)[15,16] 放疗：三维适形调强/图像引导调强放疗；选择性淋巴结区域(累及野)放疗(1类证据)[8]

相关参考文献请见备注页

4.不可手术IIIA、IIIB期原发性肺癌的治疗

同期放化疗

同期放化疗方案	
化疗	EP：顺铂 50mg/m^2,d1,8,29,36；足叶乙甙50mg/m^2,d1-5,d29-30
	PC: 卡铂AUC 2，紫杉醇45-50mg/m^2，每周
	AP: 顺铂75mg/m^2, d1；培美曲塞500mg/m^2, d1. 每3周重复(非鳞癌)
	AC: 卡铂 AUC 5, d1；培美曲塞500mg/m^2, d1. 每3周重复(非鳞癌)
放疗	60-66Gy/30-33次/6-7周

5.IV期驱动基因阳性NSCLC的治疗

EGFR突变患者一线治疗：总体推荐

	分层	基本策略	可选策略
一线治疗[a,b,c]	PS=0-3[d]	一代EGFR-TK* (1类证据)[1-7]	厄洛替尼、吉非替尼+化疗(交替或同步)(PS=0~1) (2A类证据)[11] 含铂双药化疗或含铂双药化疗+贝伐珠单抗(非鳞癌) (2A类证据)[e]

a. 驱动基因阳性的鳞癌参照非鳞癌，本章节主要涉及多发转移患者，单发转移参考本指南其他相应章节。
b. 确诊EGFR突变前由于各种原因接受了化疗的患者，在确诊EGFR突变后除推荐参考本指南选择EGFR-TKI外，也可在疾病进展或不能耐受当前治疗后参考本指南一线治疗。
c. 部分患者确诊晚期NSCLC后因为各种原因未能明确基因类型，一线接受化疗的患者进展后活检明确诊断为EGFR突变，治疗参考本指南一线治疗。
d. III期临床研究均入组为PS≤2，EGFR-TKI在一线EGFR突变且PS=3分患者仅有 II期临床研究数据，具体请参考下述讨论部分。
e. 基于经济原因或患者个人意愿，可参考本指南无驱动基因、IV期NSCLC治疗部分。

*一代EGFR-TKI包括厄洛替尼、吉非替尼、埃克替尼。吉非替尼和埃克替尼已获一线适应症，厄洛替尼的一线中国注册研究已完成，等待审批。目前二代EGFR-TKI阿法替尼已经被FDA批准用于19外显子缺失或21L858R EGFR突变的转移性NSCLC患者的一线治疗。

5.IV期驱动基因阳性NSCLC的治疗

EGFR突变患者一线治疗：一代EGFR-TKI的地位

- 多个随机对照研究显示，厄洛替尼或吉非替尼对比化疗可显著改善患者的PFS，且3级及以上不良反应显著低于化疗，奠定了厄洛替尼和吉非替尼在EGFR突变晚期NSCLC一线治疗的地位

研究	治疗	N	PFS
Mok[1]	吉非替尼 vs卡铂/紫杉醇	1217	进展或死亡风险比 0.48; 95% CI,0.36 - 0.64; P<0.001
Han[2]	吉非替尼 vs 顺铂/吉西他滨	309	中位(月)：8.0 vs 6.3(P =0.086)
Maemondo[3]	吉非替尼 vs 卡铂/紫杉醇	230	中位(月)：10.8 vs 5.4(P<0.001)
Mitsudomi[4]	吉非替尼 vs 顺铂/多西他赛	172	中位(月)：9.2 vs 6.3(P<0.0001)
EURTAC[5]	厄洛替尼 vs 铂为基础的化疗	174	中位(月)：9.7 vs 5.2(P<0.0001)
OPTIMAL[6]	厄洛替尼 vs 卡铂/吉西他滨	165	中位(月)：13.1 vs 4.6(P<0.0001)
Wu[7]	厄洛替尼 vs 顺铂/吉西他滨	317	中位(月)：11.0 vs 5.5 (P<0.0001)

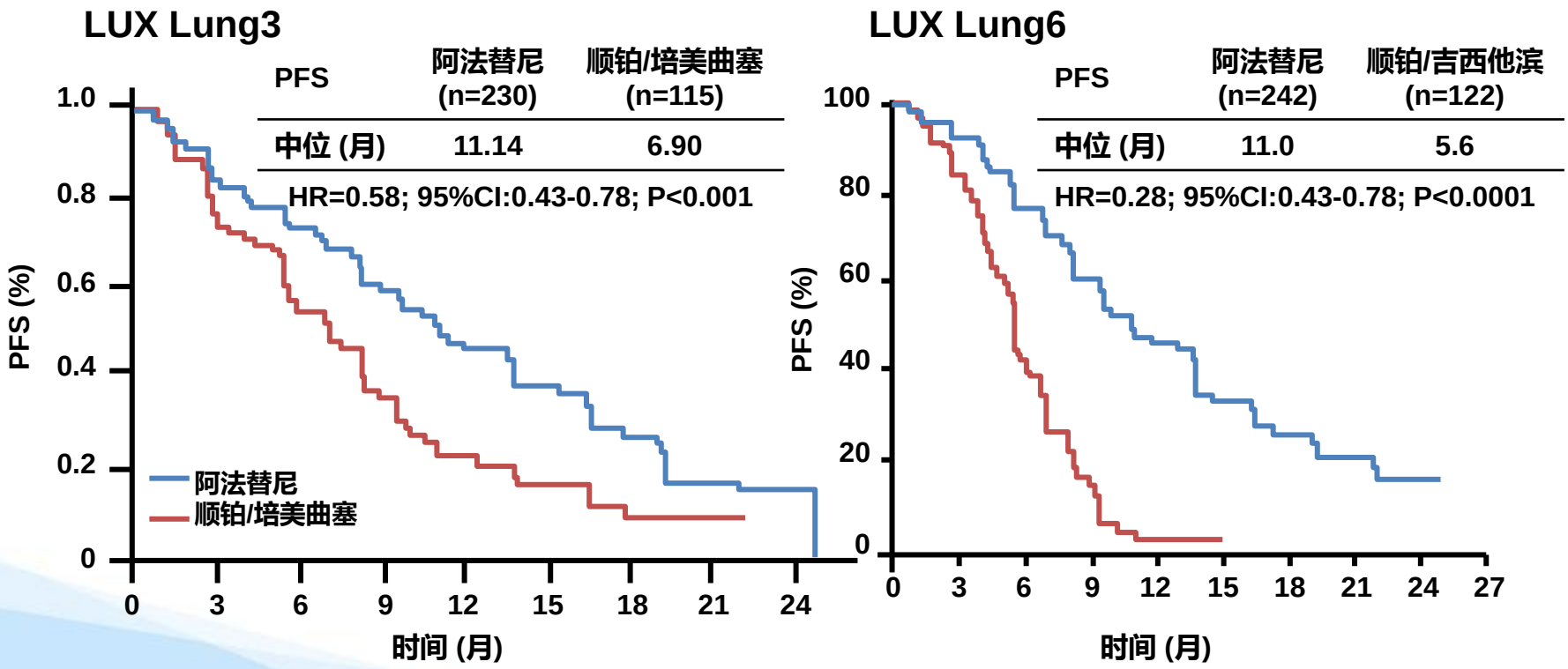
1. Mok TS, et al. N Engl J Med. 2009 Sep 3;361(10):947-57. 2. Han JY, et al. J Clin Oncol. 2012 Apr 1;30(10):1122-8.
3. Maemondo M, et al. N Engl J Med. 2010 Jun 24;362(25):2380-8. 4. Mitsudomi T, et al. Lancet Oncol. 2010 Feb;11(2):121-8.
5. Rosell R, et al. Lancet Oncol. 2012 Mar;13(3):239-46. 6. Zhou C, et al. Lancet Oncol. 2011 Aug;12(8):735-42.
7. Wu YL, et al. Lancet Oncol. 2015 Sep;26(9):1883-9.

CSCO指南工作委员会
guide.medlive.cn

5.IV期驱动基因阳性NSCLC的治疗

EGFR突变患者一线治疗：二代EGFR-TKI vs.化疗

- LUX Lung3[1]、LUX Lung6[2]研究显示二代EGFR-TKI阿法替尼相对化疗均显著提高了PFS(分别为11.1月vs.6.9月，P=0.001和11.0vs.5.6月，P<0.0001)



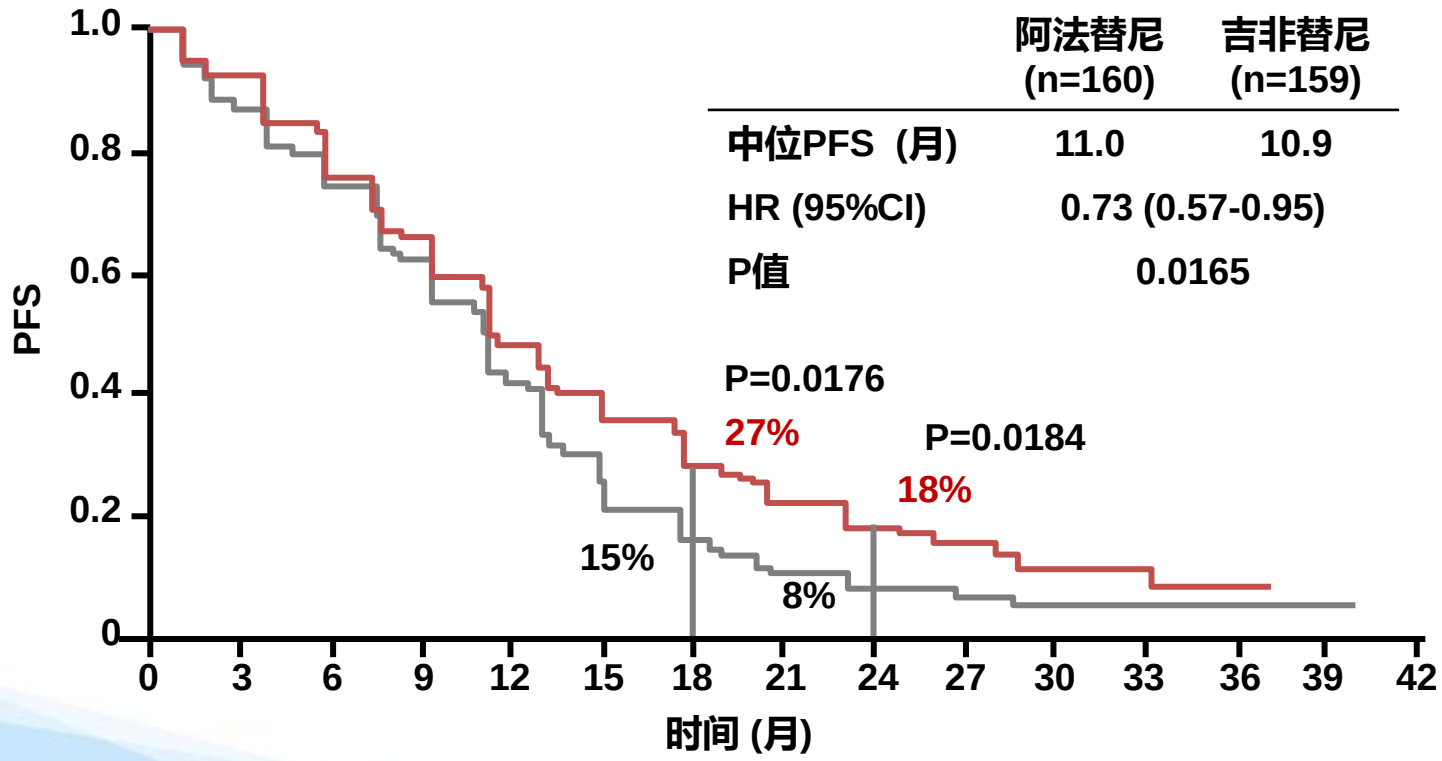
1. Sequist LV, et al1. J Clin Oncol. 2013 Sep 20;31(27):3327-34.
2. Wu YL, et al. Lancet Oncol. 2014 Feb;15(2):213-22.

CSCO指南工作委员会
guide.medlive.cn

5.IV期驱动基因阳性NSCLC的治疗

EGFR突变患者一线治疗：二代EGFR-TKI vs.一代

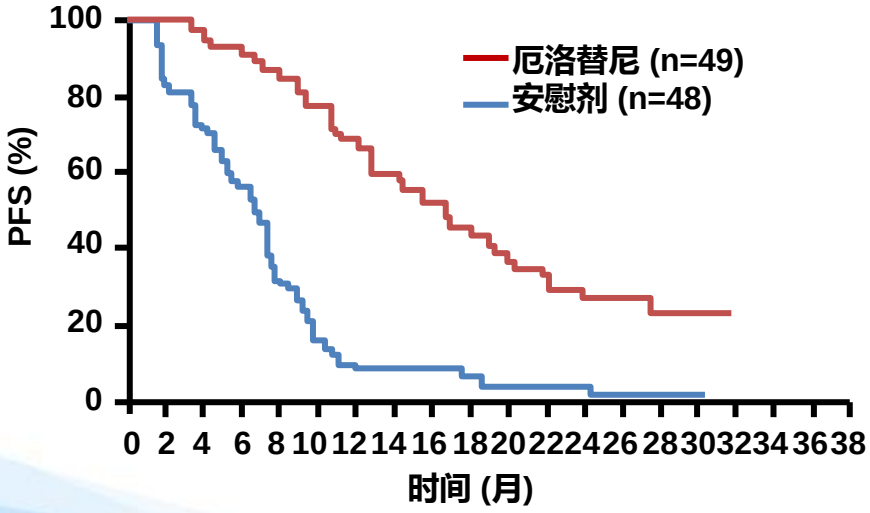
- 阿法替尼较吉非替尼延长中位PFS 0.1月 (11.0月vs. 10.9月，P=0.0165)，差异具统计学意义

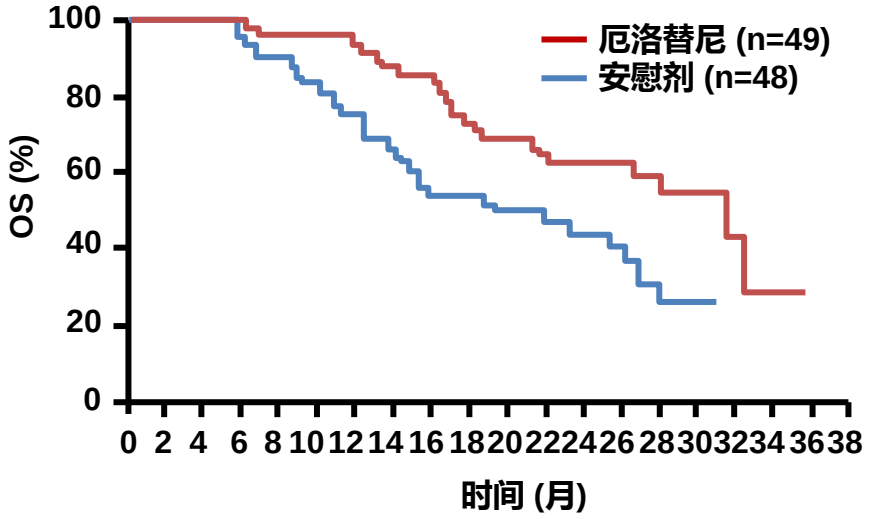


5.IV期驱动基因阳性NSCLC的治疗

EGFR突变患者一线治疗：TKI基础上联合化疗

- EGFR突变患者中化疗联合交替厄洛替尼治疗组中位PFS和OS均显著优于单纯化疗(中位PFS：16.8月vs.6.9月，P<0.001；中位OS：31.4月vs.20.6，P=0.0092)[11]
- 联合治疗组的中位PFS和OS也较单药EGFR-TKI历史数据有提高



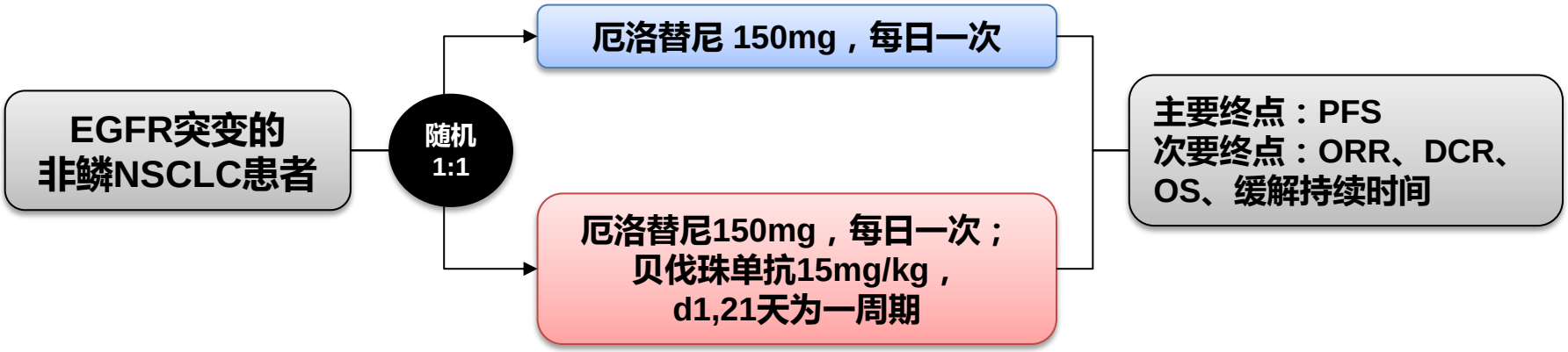


5.IV期驱动基因阳性NSCLC的治疗

EGFR突变患者一线治疗：TKI基础上联合贝伐珠单抗

- 贝伐珠单抗联合厄洛替尼对比单药厄洛替尼治疗伴有EGFR突变的晚期非鳞NSCLC的III期随机对照研究CTONG1509正在进行中

试验设计



http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02759614?term=CTONG+1509&rank=1

5.IV期驱动基因阳性NSCLC的治疗
EGFR突变患者：耐药后治疗推荐

	分层	基本策略	可选策略
耐药后治疗[f, [12]]	PS=0~2[d]	局部进展： 推荐继续EGFR-TKI治疗+局部治疗(2A类证据)[13-18]	活检评估耐药基因[26-28] 根据基因检测结果入组临床研究
		缓慢进展： 推荐继续EGFR-TKI治疗(2A类证据)[19-21]	
		快速进展： 推荐含铂双药化疗(2A类证据)[47]	

f：临床进展模式评估标准参考具体如下：
✓ 局部进展型：疾病控制≥3月、颅外孤立进展或颅内进展、症状评分≤1；
✓ 缓慢进展型：疾病控制 ≥6月、与以前相比，肿瘤负荷轻微增加、症状评分≤1；
✓ 快速进展型：疾病控制 ≥3月、与以前相比，肿瘤负荷快速增加、症状评分2；
临床症状评分基于：5项与肺癌相关的临床表现(咳嗽、咳血、胸痛、发热和呼吸困难)；1项转移灶相关的临床表现(如骨转移疼痛)组成；无症状为0分，稳定为1分，任一症状恶化或新发均为2分

d：III期临床研究均入组为PS≤2，EGFR-TKI在一线EGFR突变且PS=3分患者仅有 II期临床研究数据，具体请参考下述讨论部分

5.IV期驱动基因阳性NSCLC的治疗
突变患者耐药后单个或少量局部进展：局部治疗+继续TKI

- 多个回顾性分析显示EGFR突变患者单个或少量局部进展后，继续EGFR-TKI治疗联合局部治疗可继续延长PFS或TTP时间[1-6]

研究	EGFR-TKI治疗后进展部位	治疗	PFS/TTP
Weickhardt 2012[1] (n=65)	CNS寡转移或局限性进展	继续厄洛替尼+LAT局部消融治疗	13.8月(厄洛替尼)
Conforti F 2013[2] (n=12)	单病灶进展	继续EGFR-TKI+局部放疗	10.9月
Shukuya 2011[3] (n=17)	单个CNS进展	继续EGFR-TKI + WBRT/SRT	80天(PFS) 171天(颅外PFS)
Yu 2013[4] (n=18)	非CNS的局部进展	局部治疗(手术、射频消融或放疗)后继续EGFR-TKI	10.0月
Hong 2013[5] (n=25)	仅骨转移	继续EGFR-TKI+放疗或手术(n=16)	6.9月
Parra 2011[6] (n=12)	单病灶进展	继续EGFR-TKI+局部治疗	8.9月

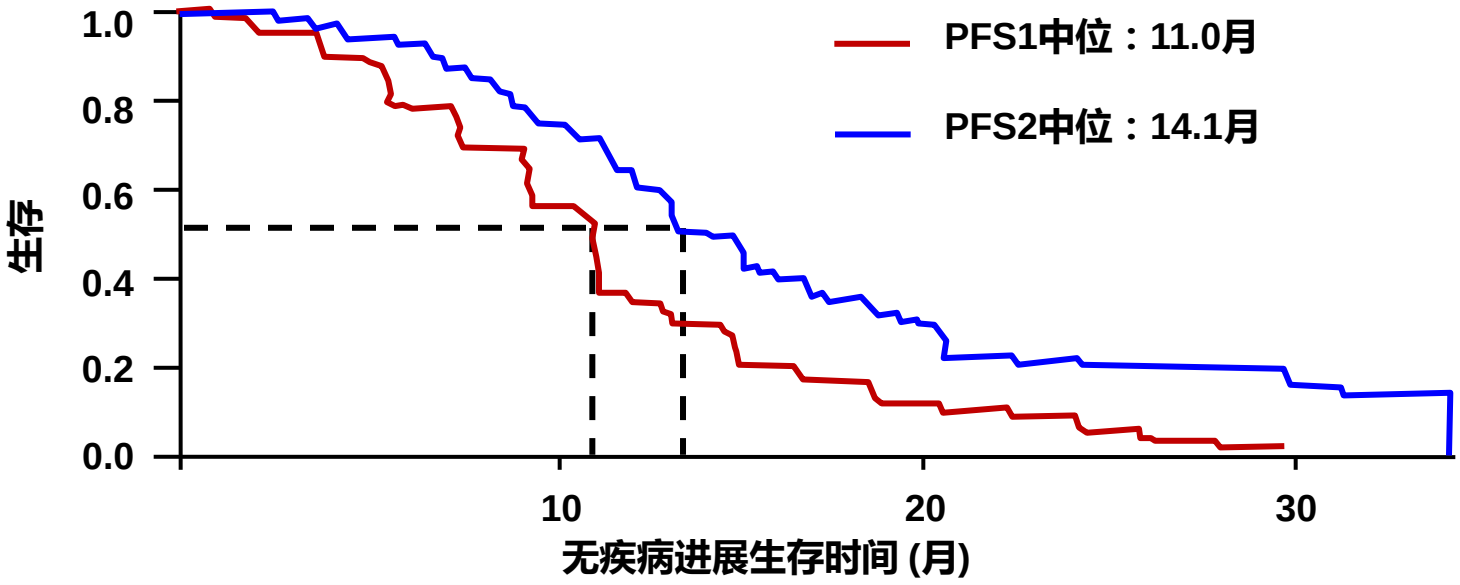
1. Weickhardt AJ, et al. J Thorac Oncol. 2012 Dec;7(12):1807-14. 2. Conforti F, et al. Lung Cancer. 2013 Sep;81(3):440-4.
3. Shukuya T, et al. Lung Cancer. 2011 Dec;74(3):457-61. 4. Yu HA, et al. J Thorac Oncol. 2013 Mar;8(3):346-51.
5. Hong SH, et al. Lung Cancer 2013; 80(Suppl 1):S35. 6. Parra HJS, et al. J Thorac Oncol 2011; 6(6 Suppl 2):S1254.

5.IV期驱动基因阳性NSCLC的治疗

EGFR突变患者耐药后缓慢进展：继续使用TKI仍获益

ASPIRATION：进展后继续厄洛替尼可延长PFS

- 接受进展后厄洛替尼治疗的患者(n=93)
  - PFS1为11.0月；PFS2较PFS1延长3.1月



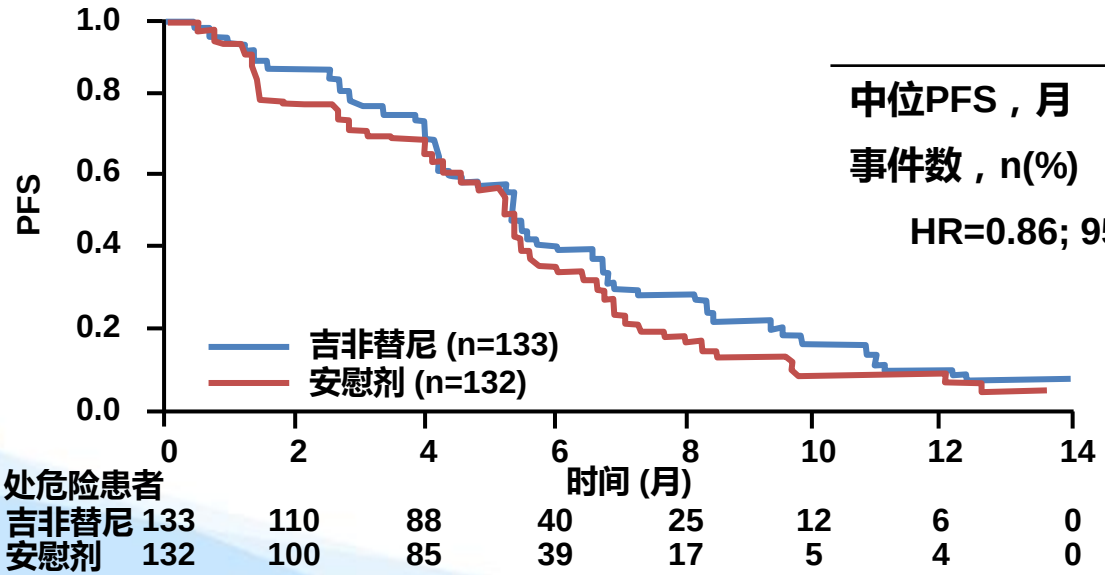
结论：ASPIRATION研究证明RECIST PD后持续厄洛替尼治疗可将PFS延长3.1月(从11.0至14.1月)，没有出现新的不良事件

5.IV期驱动基因阳性NSCLC的治疗

EGFR突变患者耐药后治疗：化疗基础上继续使用EGFR-TKI

- 对于EGFR-TKI耐药的患者，化疗目前仍为经典治疗选择。
- 在化疗的基础上继续使用EGFR-TKI是否能为进一步获益尚有争议，IMPRESS研究[1,2]在EGFR突变患者一线吉非替尼耐药后的患者中对比了化疗和化疗联合吉非替尼的疗效，全组患者PFS并无显著差异

PFS(主要研究终点)



	吉非替尼 N=133	安慰剂 N=132
中位PFS，月	5.4	5.4
事件数，n(%)	98(73.7)	107(81.1)

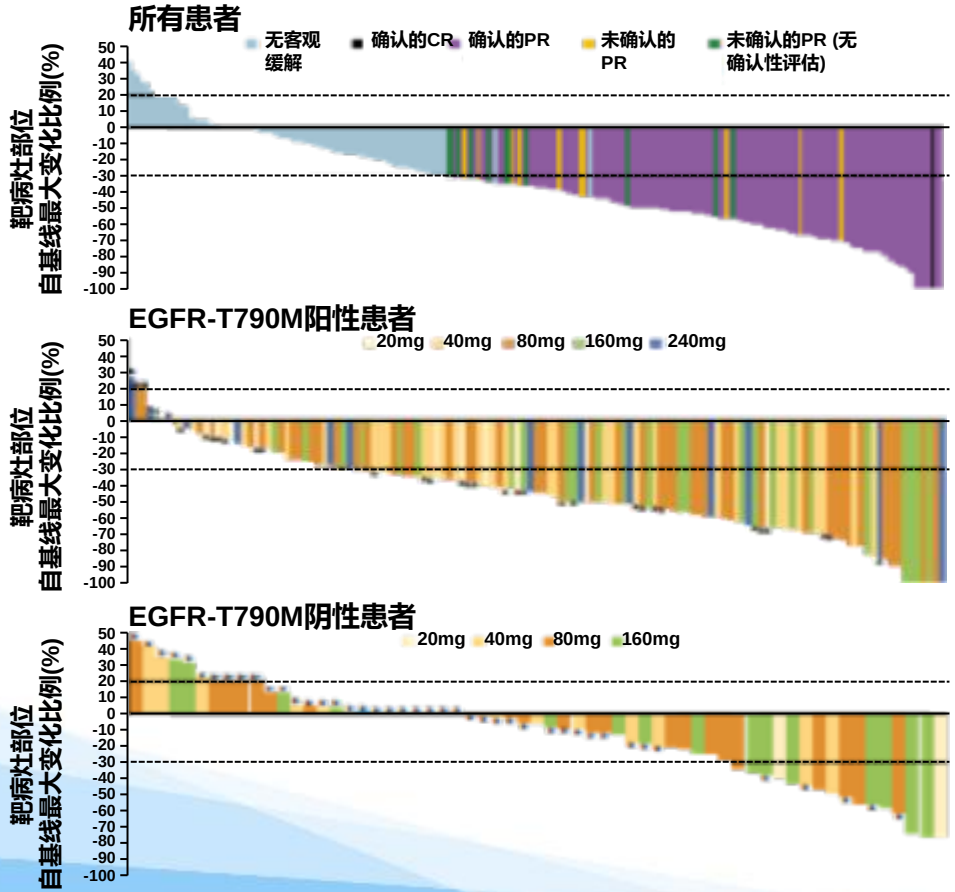
HR=0.86; 95%CI: 0.65-1.13; P=0.273

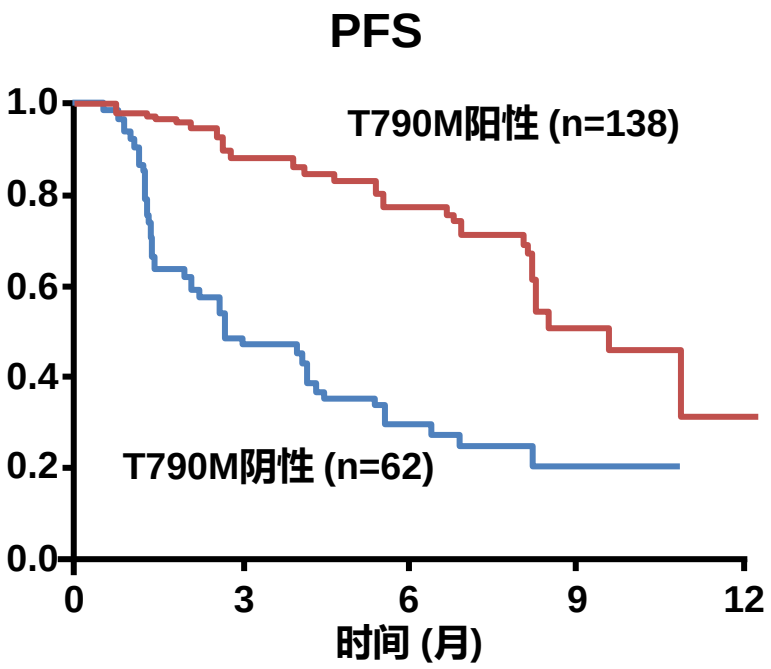
1. Soria JC, et al. Lancet Oncol. 2015 Aug;16(8):990-8.
2. Soria JC, et al. 2015 ESMO CLC Oral17.08.

5.IV期驱动基因阳性NSCLC的治疗

EGFR突变患者耐药后治疗：三代TKI AZD9291

- AZD9291治疗EGFR-TKI耐药后的NSCLC，ORR为61%，中位PFS为9.6月；但对T790M突变阴性患者，ORR和中位PFS分别仅为21%和2.8月[1-4]





1. Jänne PA, et al. N Engl J Med. 2015 Apr 30;372(18):1689-99. 2. Sequist LV, et al. N Engl J Med. 2015 Apr 30;372(18):1700-9.
3. Sequist LV, et al. 2014 ASCO Abstract 8010. 4. Kim DW, et al. 2014 ASCO Abstract 8011.

CSCO指南工作委员会
guide.medlive.cn

5.IV期驱动基因阳性NSCLC的治疗
EGFR突变患者：三线治疗推荐

	分层	基本策略	可选策略
三线治疗	PS=0~2[d]	推荐单药化疗 (2A类证据)[46]	推荐单药化疗+贝伐珠单抗(非鳞癌) (2A类证据)=[46] 活检评估耐药基因[26-28] 1. 根据不同进展模式参照二线治疗模式或个体化处理 2. 考虑入组临床研究

d：III期临床研究均入组为PS≤2，EGFR-TKI在一线EGFR突变且PS=3分患者仅有 II期临床研究数据，具体请参考下述讨论部分

相关参考文献请见备注页

5.IV期驱动基因阳性NSCLC的治疗

ALK阳性患者：一线治疗推荐

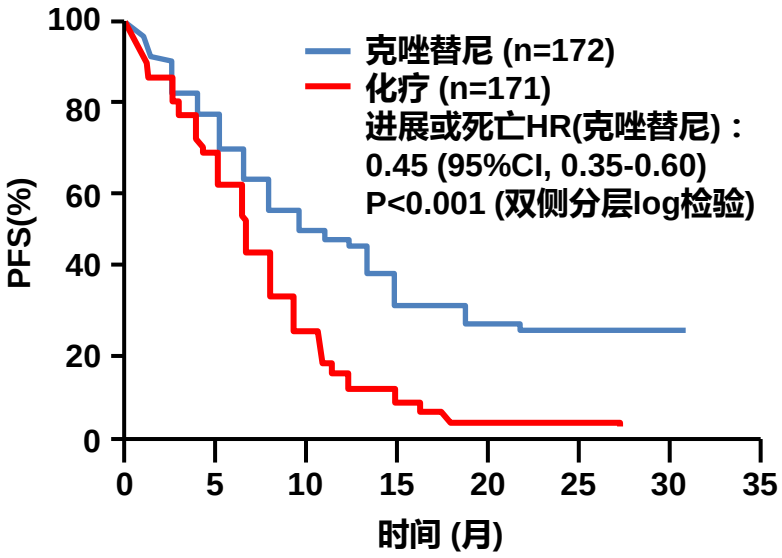
	分层	基本策略	可选策略
一线治疗	-	克唑替尼(1类证据)[34] 或含铂双药化疗	含铂双药化疗或含铂双药化疗+贝伐珠单抗(非鳞癌)(2A类证据)a,[34,41,42] 确诊ALK前由于各种原因接受了化疗的患者，在确诊ALK阳性后可中断化疗或在化疗完成后接受克唑替尼治疗(2A类证据)[35]

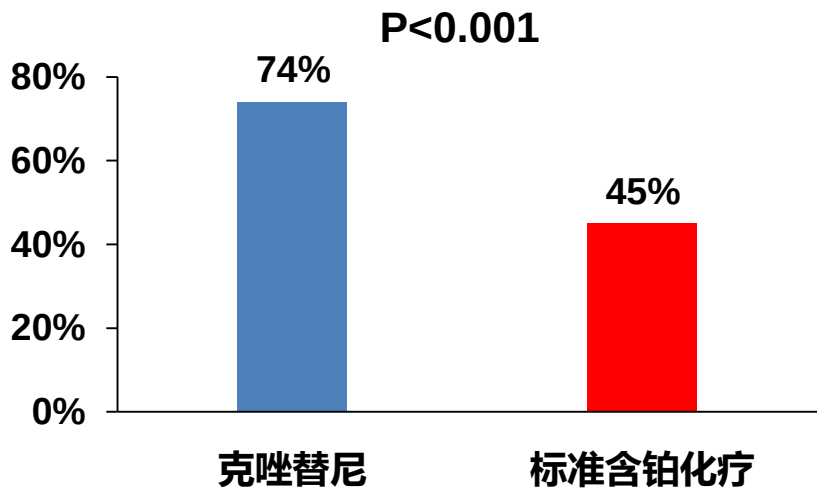
a：基于经济原因或患者个人意愿，非鳞癌推荐培美曲塞/铂类化疗方案

5.IV期驱动基因阳性NSCLC的治疗

ALK阳性患者一线治疗：克唑替尼 vs. 化疗

- PROFILE 1014 研究证实一线克唑替尼治疗明显优于标准含铂化疗，中位PFS：10.9 vs 7.0月 (P<0.001)，ORR：74% vs 45%(P<0.001)





- PROFILE 1029研究表明亚裔人群一线克唑替尼治疗明显优于标准含铂化疗 (NCT01639001)

5.IV期驱动基因阳性NSCLC的治疗
ALK阳性患者：二线及二线后治疗推荐

分层	基本策略	可选策略
局部进展[35,37]	继续克唑替尼治疗±局部治疗 (2A类证据)[13]	
缓慢进展 [35,37]		
快速进展[35,37]	含铂双药化疗或含铂双药化疗+贝伐珠单抗(非鳞癌)(2A类证据)[34,41,42]	其他ALK抑制剂临床研究(2A类证据)[43-46]
再次活检评估耐药机制a,[26-28]	根据上述临床进展模式选择治疗 (2A类证据)	根据基因检测结果入组临床研究

a：仅为基础或临床研究参考

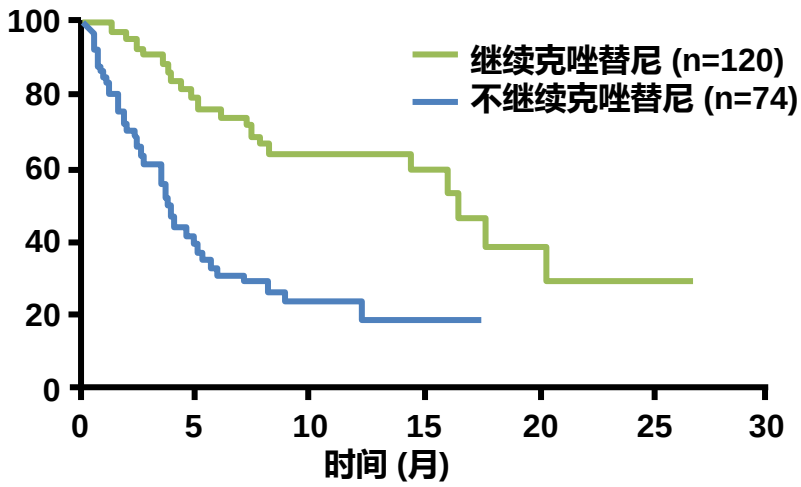
CSCO指南工作委员会
guide.medlive.cn

5.IV期驱动基因阳性NSCLC的治疗

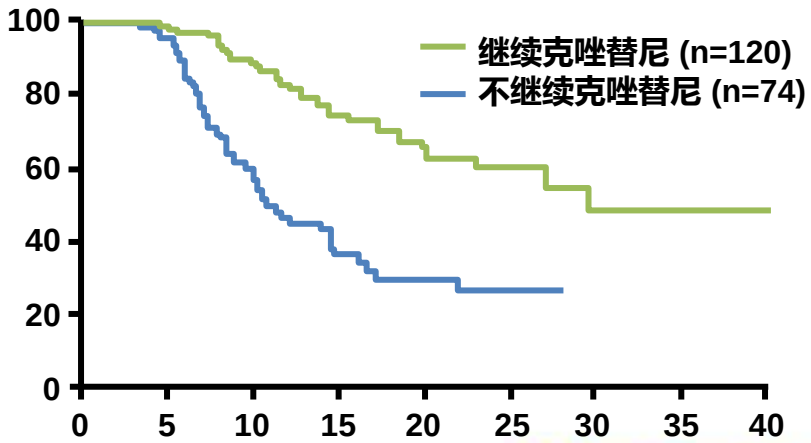
ALK阳性患者二线及二线后治疗：局部/缓慢进展

- 回顾性研究[37]分析120例ALK阳性克唑替尼治疗进展后的患者继续克唑替尼治疗
- PS 0-1的患者继续治疗比例更高(vs.未继续克唑替尼患者，P=0.02)
- PD后OS长达16.4月(vs.未继续克唑替尼患者3.9月，P<0.0001)
- 自初始克唑替尼治疗算起中位OS也明显延长，达29.6月(vs. 未继续克唑替尼患者10.8月，P<0.0001)

从疾病进展后的OS



从开始克唑替尼治疗的OS



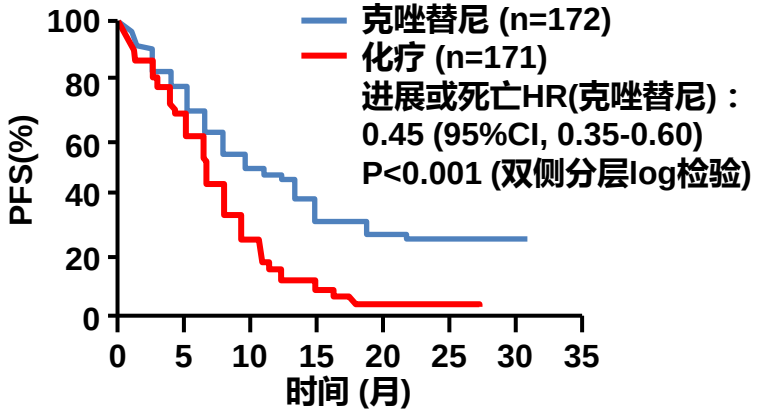
Ou SH, et al. Ann Oncol. 2014 Feb;25(2):415-22.

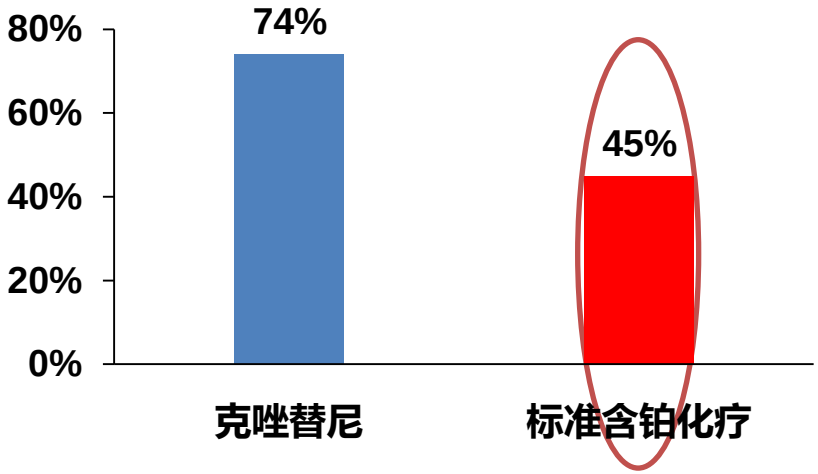
CSCO指南工作委员会
guide.medlive.cn

5.IV期驱动基因阳性NSCLC的治疗

ALK阳性患者二线及二线后治疗：快速进展，化疗

- 对于克唑替尼治疗后出现快速进展，根据患者评分进行一线化疗
- PROFILE 1014研究中，ALK阳性非鳞NSCLC培美曲塞联合顺铂或卡铂治疗中位PFS为7月，ORR为45%[1]





- 回顾性研究：培美曲塞/铂类化疗方案相比其他化疗方案在ALK阳性患者中疗效更优[41,42]

研究	治疗方案	中位PFS
Shaw[2] (n=121)	培美曲塞/铂类 vs 培美曲塞单药或非铂类/培美曲塞	7.3月(95% CI 5.5–9.5)
Lee[3] (n=65)	不含培美曲塞的铂为基础的联合化疗，一线	5.2月(95% CI:3.6-6.9)
	培美曲塞单疗，二线及以后	4.0 月 (95% CI, 2.2–5.8)

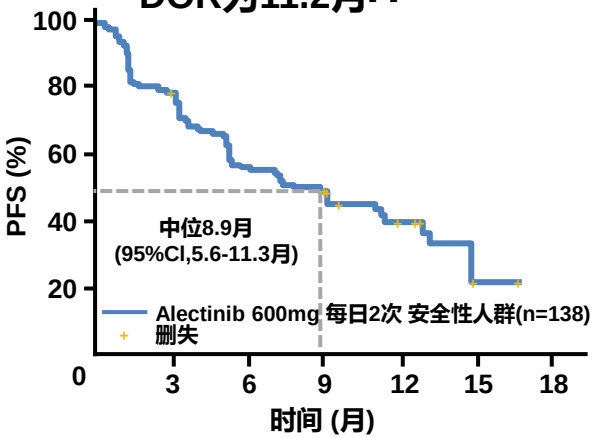
1. Solomon BJ, et al. N Engl J Med. 2014 Dec 4;371(23):2167-77. 2. Shaw AT, et al. Ann Oncol. 2013 Jan;24(1):59-66.
3. Lee HY, et al. Lung Cancer. 2013 Jan;79(1):40-5.

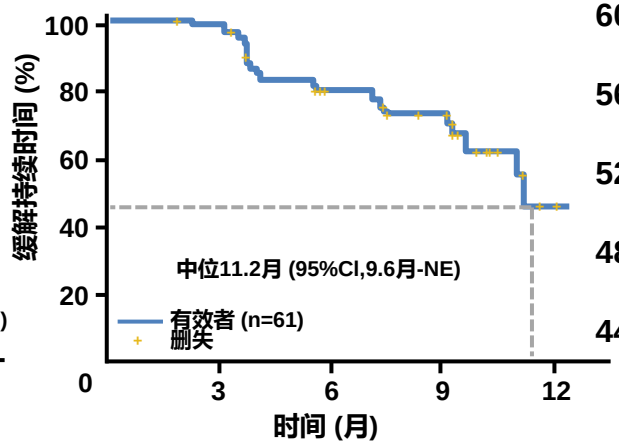
医脉通 medlive.cn
CSCO指南工作委员会
guide.medlive.cn

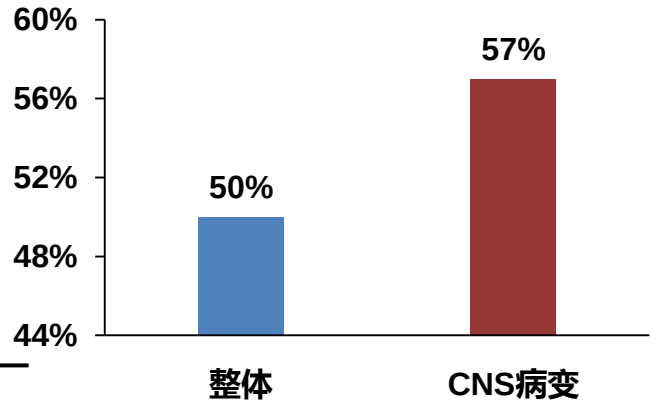
5.IV期驱动基因阳性NSCLC的治疗

ALK阳性患者二线及二线后治疗：快速进展，Alectinib

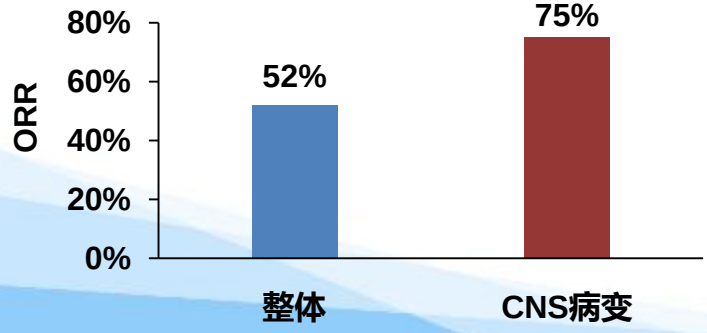
- Alectinib治疗克唑替尼失败的ALK阳性晚期NSCLC的全球II期研究NP28673共138例，独立评审委员会(IRC)评估ORR为50%，中位PFS为8.9月，在可评估的CNS病变患者，ORR为57%，中位DOR为11.2月[1]

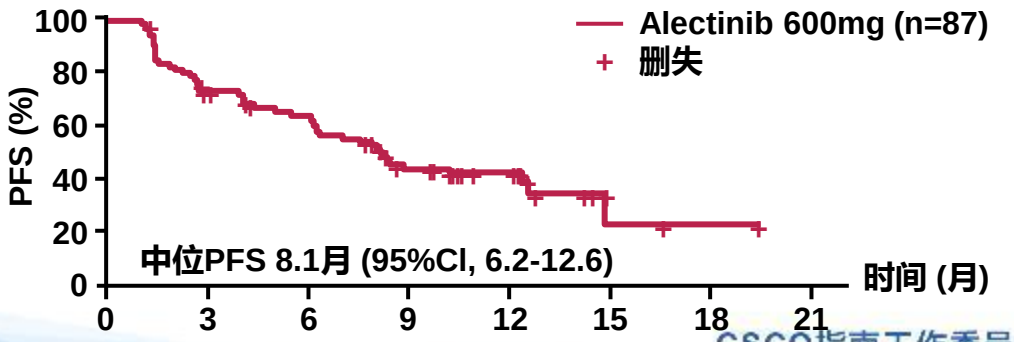






- 美国和加拿大开展的II期研究NP28761表明Alectinib在克唑替尼治疗失败患者中由IRC评估的整体ORR和CNS病变ORR分别为52%和75%，中位PFS为8.1月[2]





1. Ou SH, et al. Clin Lung Cancol. 2016 Mar 1;34(7):661-8. 2. Shaw AT, et al. Lancet Oncol. 2016 Feb;17(2):234-42.

CSCO指南工作委员会
guide.medlive.cn

5.IV期驱动基因阳性NSCLC的治疗

ALK阳性患者二线及二线后治疗：快速进展， Ceritinib

- Ceritinib治疗克唑替尼耐药后的ALK阳性NSCLC的ASCEND-2研究表明ORR为38.6%，IRC评估的中位PFS为7.2月[1]
- Ceritinib的ASCEND-1研究中，入组了部分经克唑替尼治疗失败的ALK阳性晚期NSCLC患者，其中ORR和PFS分别为56%和7.0月[2]

1. Mok TS, et al. 2015 ASCO Abstract 8059.
2. Shaw AT, et al. N Engl J Med. 2014 Mar 27;370(13):1189-97.

5.IV期驱动基因阳性NSCLC的治疗

靶向新药

表4.1.5.1 靶向新药在美国及欧盟获批适应症(截至2016.03.11)

	FDA	EMA
Afatinib (阿法替尼)	19缺失/21(L858R)突变阳性转移性NSCLC一线治疗	单药用于伴有EGFR突变、未经EGFR-TKI治疗的局部晚期或转移性NSCLC
Osimertinib	其他EGFR抑制剂治疗失败后、伴有T790M突变阳性晚期NSCLC	T790M突变阳性的转移性NSCLC
Nivolumab	局部进展及转移性NSCLC肺鳞癌和非鳞癌含铂化疗失败后患者。	晚期鳞状NSCLC化疗失败后患者
Pembrolizumab	含铂化疗失败的、PD-L1表达阳性的晚期(转移性)NSCLC	无NSCLC适应症
克唑替尼	ALK阳性转移性NSCLC ROS1阳性转移性NSCLC[a]	ALK阳性转移性NSCLC
Ceritinib	克唑替尼治疗后进展或不能耐受的ALK阳性转移性NSCLC	克唑替尼治疗后进展或不能耐受的ALK阳性转移性NSCLC
Alectinib	克唑替尼治疗后进展或不能耐受的ALK阳性转移性NSCLC	未获批

a. 2016年3月11日美国FDA扩展了克唑替尼的适应证，批准克唑替尼用于ROS1阳性转移性NSCLC的治疗

6. IV期无驱动基因、非鳞癌NSCLC的治疗

一线治疗推荐

分层	基本策略	可选策略
PS=0~1	1. 含铂双药方案： 顺铂为基础的双药 顺铂+吉西他滨(1类证据)[1,2] 顺铂+多西他赛(1类证据)[3] 顺铂+紫杉醇(1类证据)[4] 顺铂+长春瑞滨(1类证据)[1,3,5] 顺铂+培美曲塞(1类证据)[8] 卡铂为基础的双药 卡铂+吉西他滨(1类证据)[6] 卡铂+多西他赛(1类证据)[3] 卡铂+紫杉醇(1类证据)[1] 卡铂+长春瑞滨(1类证据)[7] 卡铂+培美曲塞(1类证据)	1. 含培美曲塞方案推荐4-6周期两药化疗后无进展患者予培美曲塞单药维持治疗[10-11] (1类证据) 2. 卡铂+紫杉醇+贝伐珠单抗三药化疗方案，贝伐珠单抗应用至疾病进展[12-14, 15-19] (1类证据)
PS=2	单药化疗 吉西他滨(2A类证据)[21,22] 紫杉醇(2A类证据)[23-25] 长春瑞滨(2A类证据)[26] 多西他赛(2A类证据)[26,27] 培美曲塞(2A类证据)[28,29]	

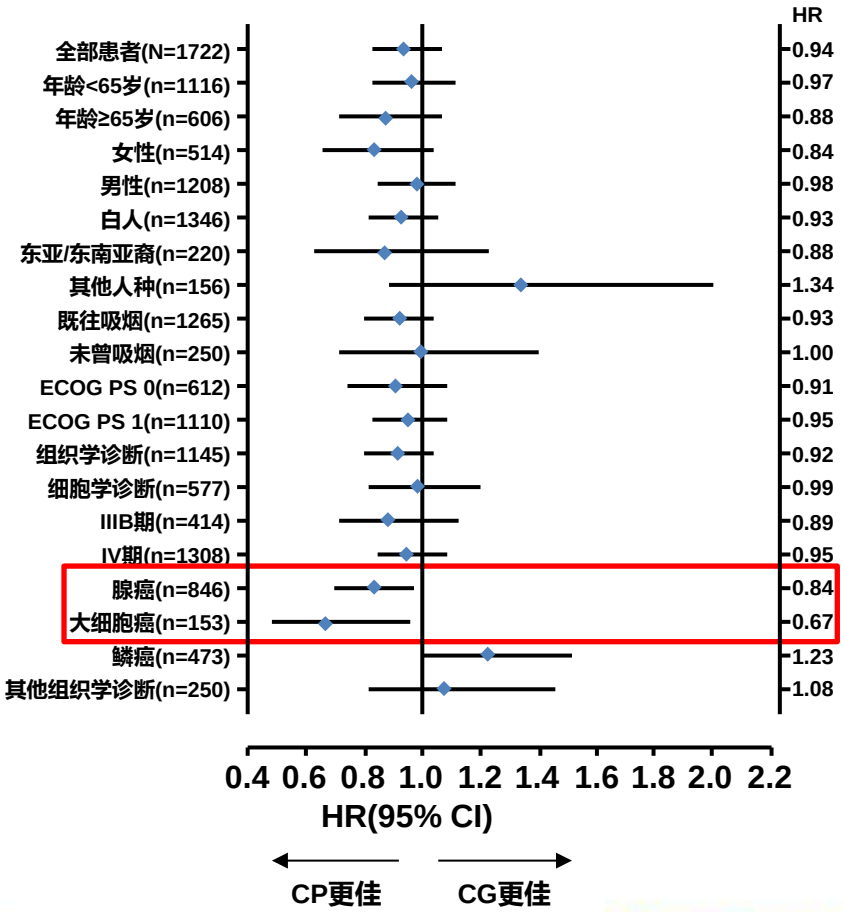
相关参考文献请见备注页

6. IV期无驱动基因、非鳞癌NSCLC的治疗

一线治疗：培美曲塞+顺铂一线

- 非鳞NSCLC，培美曲塞联合顺铂较吉西他滨联合化疗显著延长生存期

	腺癌 (n=847)	大细胞癌 (n=153)
中位OS，月	12.6vs10.9	10.4vs6.7
HR	0.84	0.67
95%CI	0.71-0.99	0.48-0.69
P值	0.03	0.03



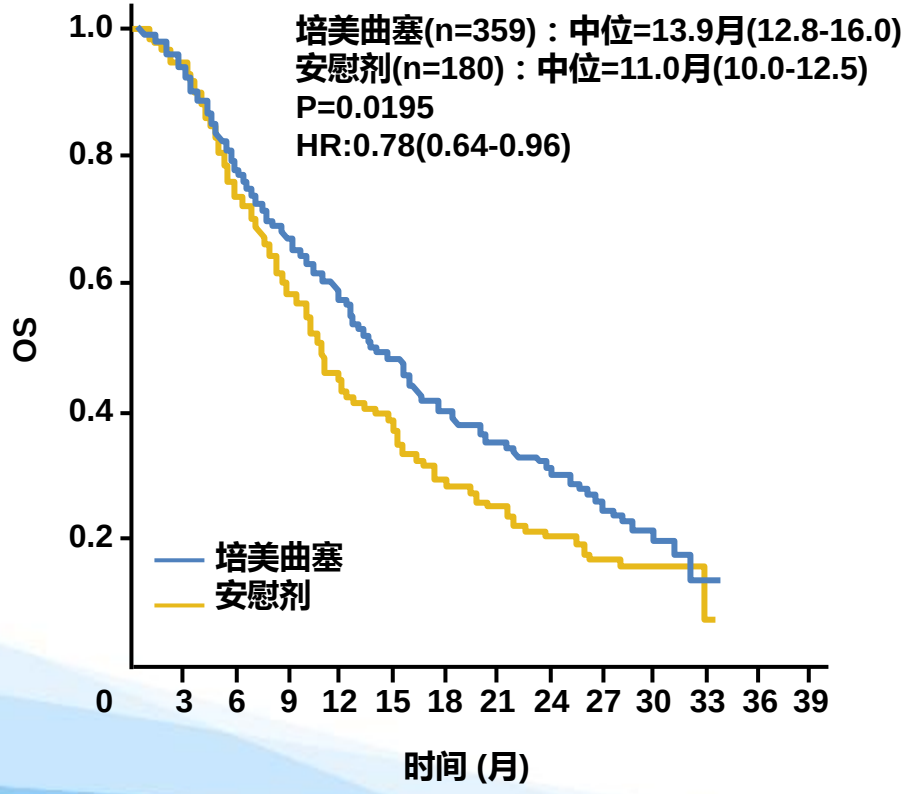
CP：培美曲塞+顺铂；CG：吉西他滨+顺铂

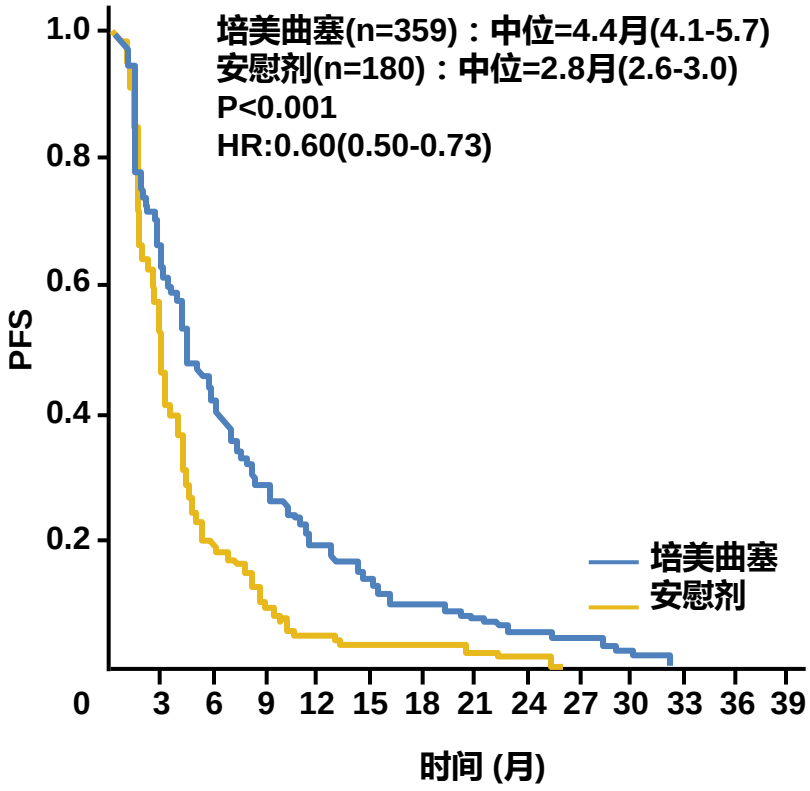
Scagliotti GV, et al. J Clin Oncol. 2008 Jul 20;26(21):3543-51.

CSCO指南工作委员会
guide.medlive.cn

6. IV期无驱动基因、非鳞癌NSCLC的治疗
一线治疗：培美曲塞+顺铂维持

- 大型III期临床研究PARAMOUNT证实在培美曲塞联合顺铂维持治疗与安慰剂相比可延长PS评分为0-1患者PFS及OS[1-2]





1. Paz-Ares L, et al. Lancet Oncol. 2012 Mar;13(3):247-55.
2. Paz-Ares LG, et al. J Clin Oncol. 2013 Aug 10;31(23):2895-902.

CSCO指南工作委员会
guide.medlive.cn

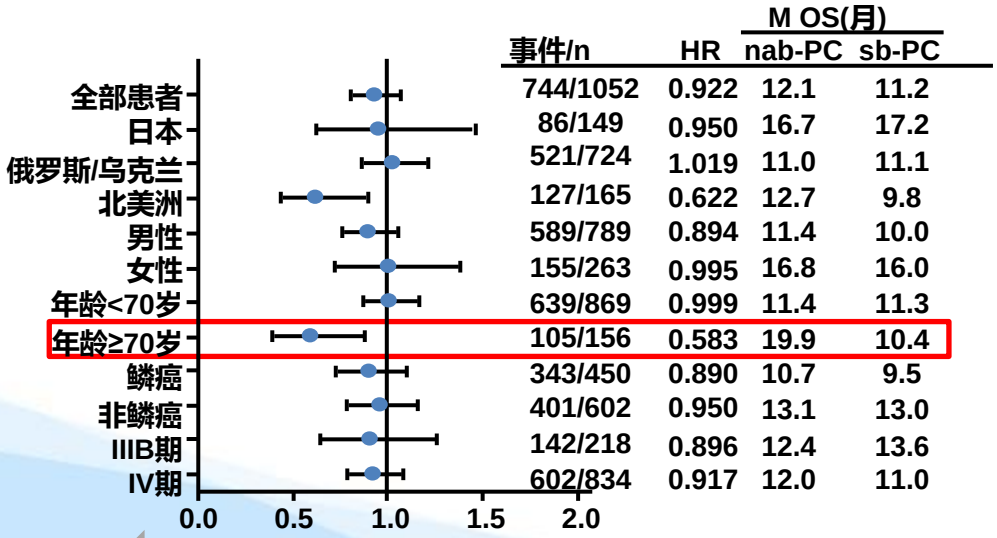
6. IV期无驱动基因、非鳞癌NSCLC的治疗

一线治疗：紫杉醇(白蛋白结合型)+卡铂化疗

- III期临床试验结果显示，紫杉醇(白蛋白结合型)联合卡铂方案的总有效率明显高于紫杉醇联合卡铂方案，而对于非鳞NSCLC患者两方案的总有效率相似[9]

		nab-PC	95%CI	sb-PC	95%CI	缓解RR	95%CI	P
鳞癌	OR	41%	34.7-47.4	24	18.8-30.1	1.680	1.27-2.221	<0.001
非鳞癌	OR	26%	21.0-31.1	25	18.8-30.1	1.034	0.788-1.358	0.808

- 亚组分析，老年患者紫杉醇(白蛋白结合型)联合卡铂方案显著提高了OS



安全性

AE	nab-PC		sb-PC		P
	3级	4级	3级	4级	
中性粒缺	33	14	32	26	<0.001
血小板减少	13	5	7	2	<0.001
贫血	22	5	6	<1	<0.001
感觉神经病变	3	0	11	0	<0.001

Socinski MA, et al. J Clin Oncol. 2012 Jun 10;30(17):2055-62.

CSCO指南工作委员会
guide.medlive.cn

6. IV期无驱动基因、非鳞癌NSCLC的治疗

一线治疗：贝伐珠单抗

- 贝伐珠单抗在东西方人群众进行的多个临床研究结果

研究	n	方案	PFS	OS	ORR
ECOG 4599[1]	878	卡铂+紫杉醇 vs. 卡铂+紫杉醇+贝伐珠单抗	10.3月vs.12.3月 p=0.003	4.5月vs.6.2月 p<0.001	15%vs.30% p<0.001
AVAiL[2]	1043	PI+CGvs.贝伐珠单抗(低)+CG PI+CGvs.贝伐珠单抗(高)+CG	6.1月vs.6.7月 p=0.003 6.1月vs.6.5月 p=0.03		21.1%vs.34.1% p<0.001 21.1%vs.34.1% p=0.0023
BEYOND[3]	276	卡铂+紫杉醇+PI vs. 卡铂+紫杉醇+贝伐珠单抗	6.5月vs.9.2月 p<0.001	17.7月vs.24.3月 p=0.0154	54%vs.26% p<0.001

- 贝伐珠单抗的治疗不增加脑转移患者CNS出血率

Besse[4] 荟萃分析	随机对照研究		大型开放标签 单臂安全性研究		研究含经治疗的 脑转移患者	
	贝伐珠单抗	无贝伐珠单抗	ATHENA	SAiL	ATLAS	PASSPORT
脑转移患者数	91	96	140	181	26	115
脑出血%	3.3%	1.1%	0.9%		0.8%	

PI：安慰剂；CG：顺铂+吉西他滨；贝伐珠单抗(低)：7.5mg/kg；贝伐珠单抗(高)：15mg/kg

1. Sandler A, et al. N Engl J Med. 2006 Dec 14;355(24):2542-50. 2. Reck M, et al. J Clin Oncol. 2009 Mar 10;27(8):1227-34.
3. Zhou C, et al. J Clin Oncol. 2015 Jul 1;33(19):2197-204. 4. Besse B, et al. Clin Cancer Res. 2010 Jan 1;16(1):269-78.

CSCO指南工作委员会
guide.medlive.cn

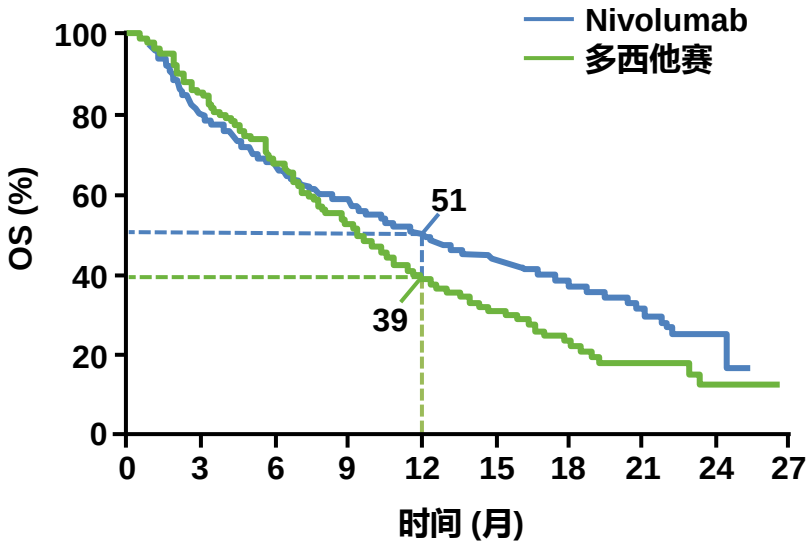
6. IV期无驱动基因、非鳞癌NSCLC的治疗
二线及三线治疗推荐

	分层	基本策略	可选策略
二线治疗	PS=0~2	单药化疗[29,31]： 多西他赛(1类证据)[32]， 培美曲塞(2A类证据)[33](如一线未给同一药物)	鼓励患者参加临床研究[34,35]
	PS=3~4	最佳支持治疗	
三线治疗		最佳支持治疗	鼓励患者参加临床研究

6. IV期无驱动基因、非鳞癌NSCLC的治疗

免疫治疗药物： Nivolumab及Pembrolizumab

- 抗PD-1抗体Nivolumab和Pembrolizumab与T细胞的PD -1受体结合可以阻断PD-1对T细胞的抑制作用，从而激发杀瘤效应



	Nivolumab (n=292)		Pembrolizumab (n=290)	
中位OS (95%CI)	12.2(9.7-15.0)		51(45-56)	
1年OS (95%CI)	9.4(8.1-10.7)		39(33-45)	
死亡HR (96%CI)	0.73(0.59-0.89)			
P	0.002			
不良事件	任何级别	3或4级	任何级别	3或4级
全部不良事件	69%	10%	88%	54%

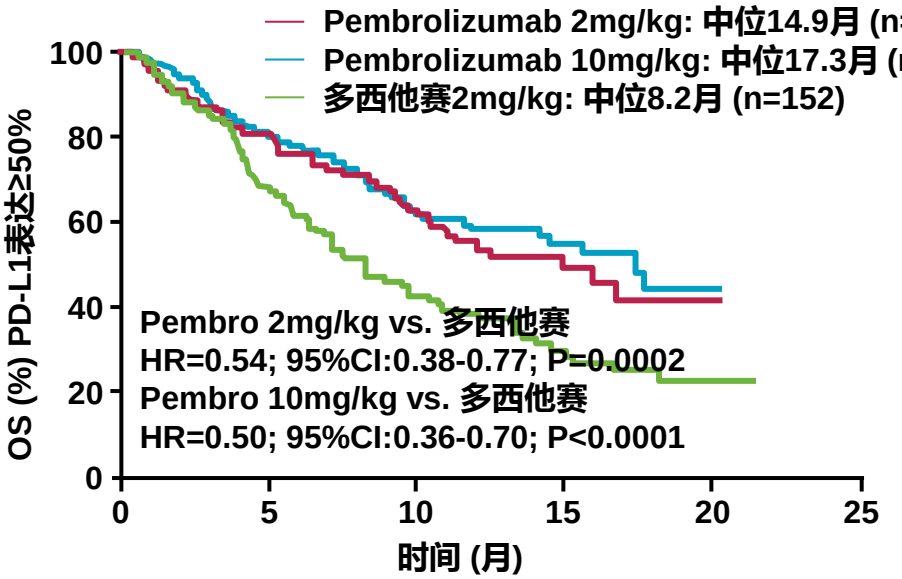
- CheckMate057研究显示，Nivolumab在既往治疗过的晚期非鳞癌患者中与多西他赛相比明显延长生存期，且3或4级不良事件发生率明显低于对照组

Borghaei H, et al. N Engl J Med. 2015 Oct 22;373(17):1627-39.

6. IV期无驱动基因、非鳞癌NSCLC的治疗

免疫治疗药物： Nivolumab及Pembrolizumab

- 抗PD-1抗体Nivolumab和Pembrolizumab与T细胞的PD -1受体结合可以阻断PD-1对T细胞的抑制作用，从而激发杀瘤效应



	Pembrolizumab 2mg/kg(n=339)	
不良事件级别	任何级别	3-5级
Pembrolizumab 2mg/kg(n=339)	63%	13%
Pembrolizumab 10mg/kg(n=343)	66%	16%
多西他赛 (n=309)	81%	35%

- KEYNOTE-010研究显示，Pembrolizumab单药治疗既往治疗失败的PD-L1阳性晚期NSCLC患者有较好的疗效，较对照组明显延长生存期，且治疗组3-5级不良事件发生率明显低于对照组

Herbst RS, et al. Lancet. 2016 Apr 9;387(10027):1540-50.

6. IV期无驱动基因、非鳞癌NSCLC的治疗
EGFR-TKI治疗PS 3-4分患者

研究	方案	PS评分	n	HR(95%CI)	P
BR21[1]	厄洛替尼 vs.安慰剂	3	63	0.8(0.4-1.3)	0.33
ISEL[2]	吉非替尼+BSC vs. 安慰剂+BSC	2或3	95	0.5(0.30-0.84)	0.0088

- BR21研究中对比了在未选择人群，与安慰剂对比厄洛替尼应用于二三线治疗的疗效，其中PS为3分的患者厄洛替尼治疗可降低20% 的死亡风险[1]
- ISEL研究预设亚洲亚组分析入组22例PS大于等于3分患者，结果显示对PS2或3分的患者吉非替尼降低了50%死亡风险。PS3-4分的患者可能从EGFR-TKI中获益，但还需要大型前瞻性随机对照研究来证实[2]

1. Shepherd FA, et al. N Engl J Med. 2005 Jul 14;353(2):123-32.
2. Chang A, et al. J Thorac Oncol. 2006 Oct;1(8):847-55.

6. IV期无驱动基因、非鳞癌NSCLC的治疗

常用NSCLC一线及二线化疗方案

一线化疗方案	化疗方案	剂量	用药时间	时间及周期
NP方案	长春瑞滨 顺铂 紫杉醇	25mg/m^2 75mg/m^2 135-175mg/m^2	第1，8天 第1天 第1天	21天为1个周期，4-6个周期
TP方案	顺铂或卡铂 顺铂 卡铂 吉西他滨	 75mg/m^2 AUC=5-6 1250mg/m^2	 第1天 第1天 第1，8天	
GP方案	顺铂或卡铂 顺铂 卡铂 多西他赛	 75mg/m^2 AUC=5-6 75mg/m^{2}60mg/m^2	 第1天 第1天 第1天	
DP方案	顺铂或卡铂 顺铂 卡铂 培美曲塞	 75mg/m^2 AUC=5-6 500mg/m^2	 第1天 第1天 第1天	
AP方案	顺铂或卡铂 顺铂 卡铂	 75mg/m^2 AUC=5-6	 第1天 第1天	

二线化疗方案	剂量	用药时间	时间及周期
多西他赛	60-75mg/m^2	第1天	21天为一个周期
培美曲塞	500mg/m^2	第1天	21天为一个周期

医脉通 medlive.cn
CSCO指南工作委员会
guide.medlive.cn

6. IV期无驱动基因、非鳞癌NSCLC的治疗

新药

表4.1.6.3 新药在美国及欧盟获批适应症(截至2016.03.11)		
	FDA	EMA
紫杉醇(白蛋白结合型)	与卡铂联合应用于局部晚期或晚期NSCLC的一线治疗	与卡铂联合应用于不适合手术或放疗的‘NSCLC的一线治疗
Nivolumab	局部进展及转移性NSCLC肺鳞癌和非鳞癌含铂化疗失败后患者	晚期鳞状NSCLC化疗失败后患者
Pembrolizumab	含铂化疗失败的、PD-L1表达阳性的晚期(转移性)NSCLC	无NSCLC适应症

7. IV期无驱动基因、鳞癌的治疗

一线及二线治疗：总体推荐

	分层	基本策略	可选策略
一线[a]	PS=0~1	含铂双药方案： 顺铂为基础的双药 顺铂+吉西他滨(1类证据)[1,2] 顺铂+多西他赛(1类证据)[3] 顺铂+紫杉醇(1类证据)[4] 顺铂+长春瑞滨(1类证据)[1,3,5] 卡铂为基础的双药 卡铂+吉西他滨(1类证据[6] 卡铂+多西他赛(1类证据)[3] 卡铂+紫杉醇(1类证据)[1] 卡铂+长春瑞滨(1类证据)[7]	不适合细胞毒药物化疗的可选择最佳支持治疗
		不适合铂类的选择非铂双药方案： 吉西他滨+多西他赛(1类证据)[8,9] 吉西他滨+长春瑞滨(1类证据)[9]	
	PS=2	单药化疗： 吉西他滨(2A类证据)[10-12] 紫杉醇(2A类证据)[13-15] 长春瑞滨(2A类证据)[16] 多西他赛(2A类证据)[16,17]	不适合细胞毒药物化疗的可选择最佳支持治疗
二线[b]		单药化疗： 多西他赛(2A类证据)[16,18] 吉西他滨(2A类证据)[19-21] 长春瑞滨(2A类证据)[16] 异环磷酰胺(2A类证据)[16]	不适合细胞毒药物化疗的可选择最佳支持治疗

a：抗肿瘤治疗同时应给予最佳支持治疗
b：如果疾病得到控制且毒性可耐受，可适当延长化疗周期数

CSCO指南工作委员会
guide.medlive.cn

7. IV期无驱动基因、鳞癌的治疗

新药

表4.1.7.1新药在美国及欧盟获批适应症(截至2016.03.05)*

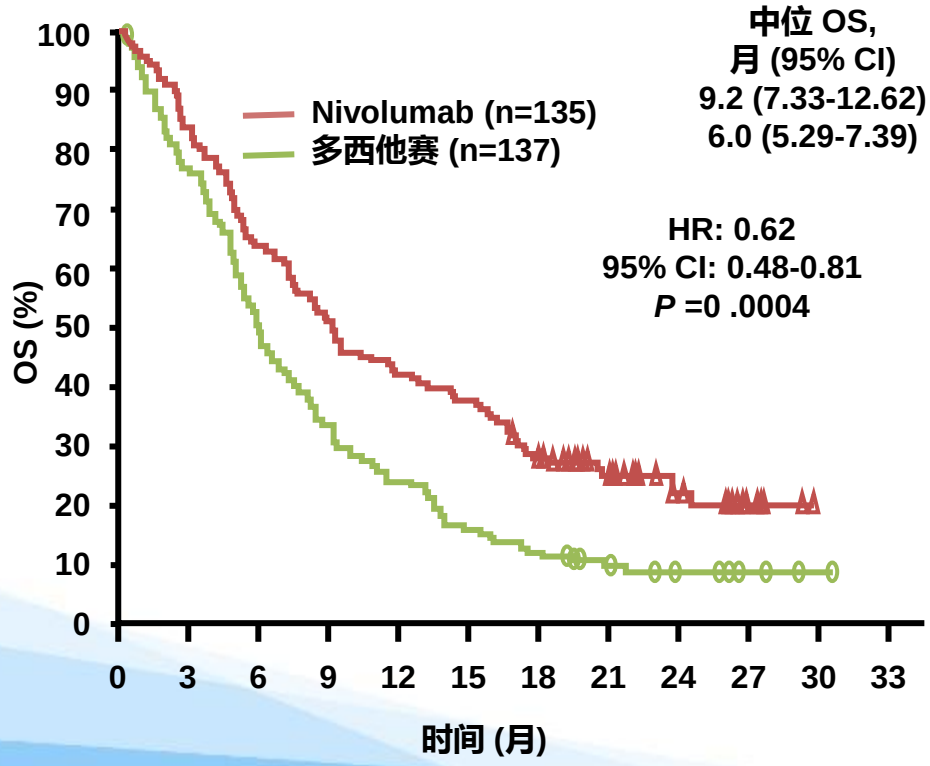
	FDA	EMA
白蛋白紫杉醇	局部晚期/晚期NSCLC一线治疗，需联合卡铂	晚期NSCLC一线治疗，需联合卡铂
厄洛替尼	1.局部晚期或晚期NSCLC的二、三线治疗 2.局部晚期或晚期NSCLC行4周期含铂治疗后未进展患者的维持治疗	1.有EGFR突变的局部晚期或晚期NSCLC一线治疗 2.含铂方案化疗4周期后稳定的局部晚期或晚期NSCLC患者维持治疗 3.局部晚期或晚期NSCLC的二、三线治疗
Necitumumab	晚期鳞状NSCLC一线治疗，与吉西他滨和顺铂联用	与吉西他滨和顺铂联合可用于表达EGFR的局部晚期或晚期肺鳞癌的一线治疗
Nivolumab	局部晚期或晚期鳞状NSCLC的二线治疗	晚期NSCLC含铂方案化疗后/敏感突变患者EGFR TKI治疗后的二线治疗
Pembrolizumab	PD-L1阳性的晚期NSCLC含铂方案化疗后/敏感突变患者EGFR TKI治疗后的二线治疗	无NSCLC适应症
Ramucirumab	与多西他赛联合用于晚期NSCLC含铂方案化疗后的二线治疗	与多西他赛联合可用于含铂方案进展后局部晚期或晚期NSCLC的二线治疗

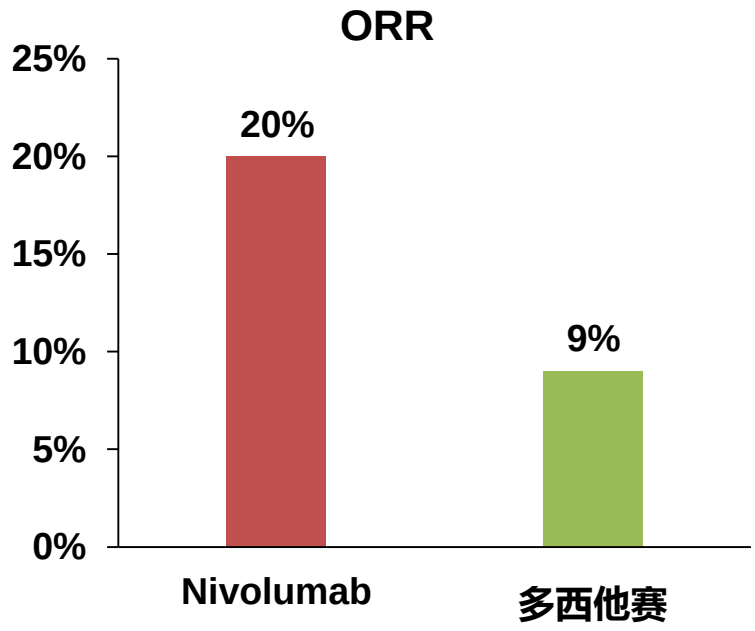
*上述药物目前尚未在中国上市，期待这些高效低毒的药物尽快登陆中国，给中国的肺鳞癌治疗提供更多选择，造福更多患者

7. IV期无驱动基因、鳞癌的治疗

免疫治疗进展

- CheckMate017研究，免疫检查点抑制剂Nivolumab二线治疗晚期肺鳞癌，比多西他赛延长了3.2月的总生存，有效率也明显提高，3-4级不良反应却明显低于对照组(7% vs. 55%)





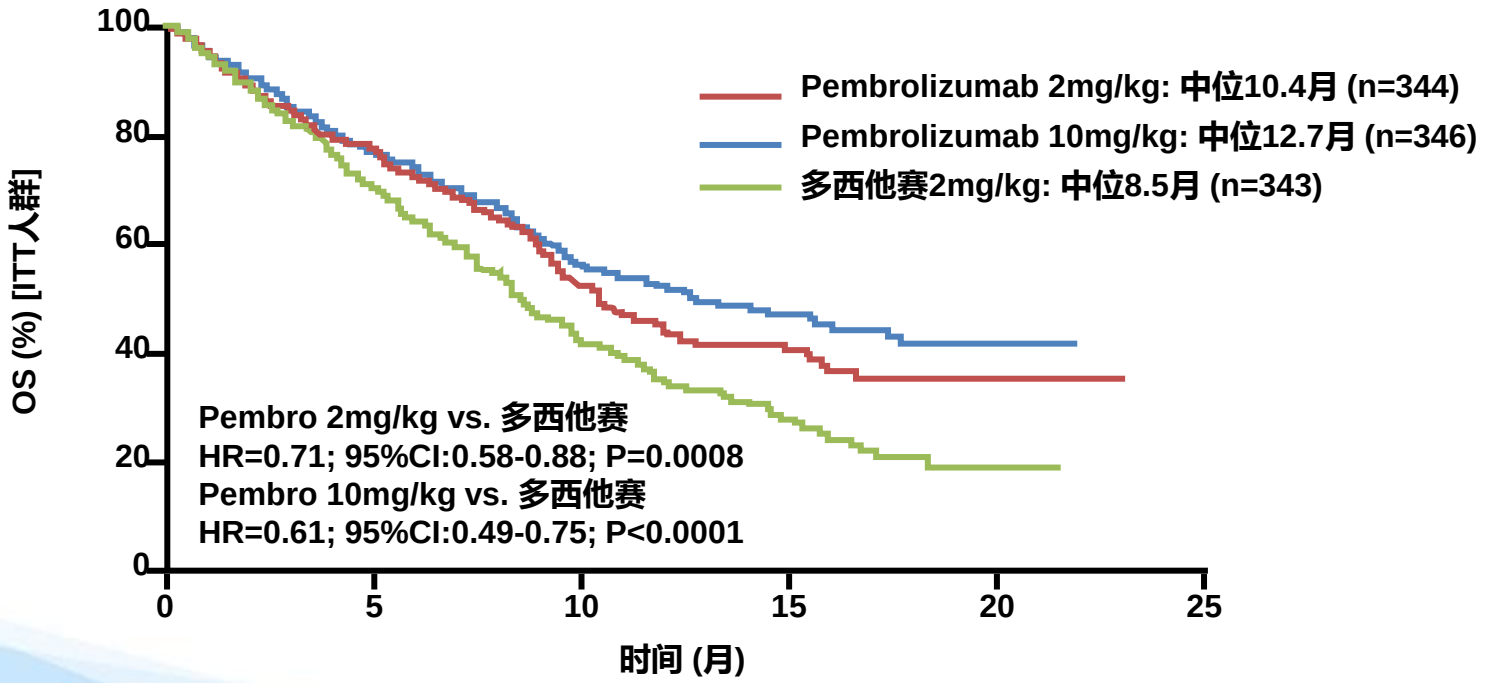
Brahmer J, et al. N Engl J Med. 2015 Jul 9;373(2):123-35.

CSCO指南工作委员会
guide.medlive.cn

7. IV期无驱动基因、鳞癌的治疗

免疫治疗进展

- KEYNOTE-010研究，Pembrolizumab 10mg/Kg组和2mg/Kg组对比多西他赛分别取得了4月和2月的生存获益，3-5级不良反应发生率也明显低于对照组(16% vs. 13% vs. 35%)

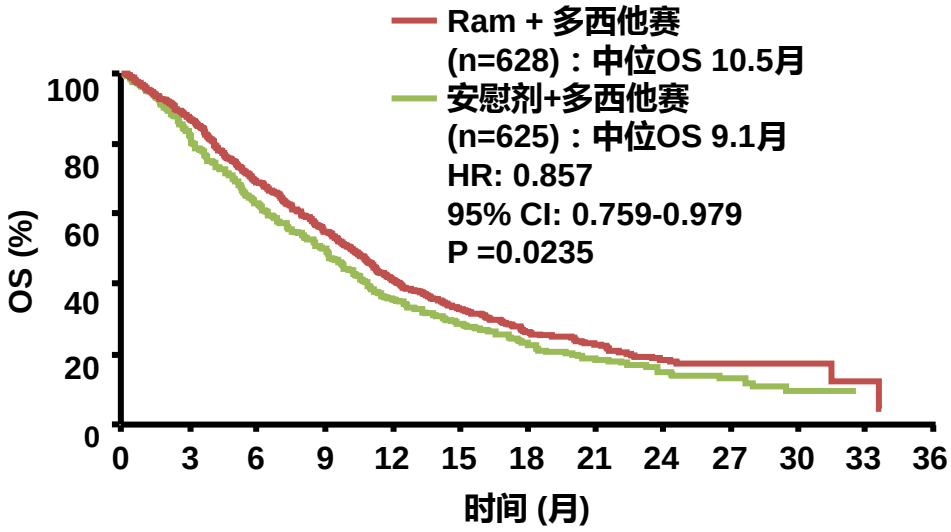


Herbst RS, et al. Lancet. 2016 Apr 9;387(10027):1540-50.

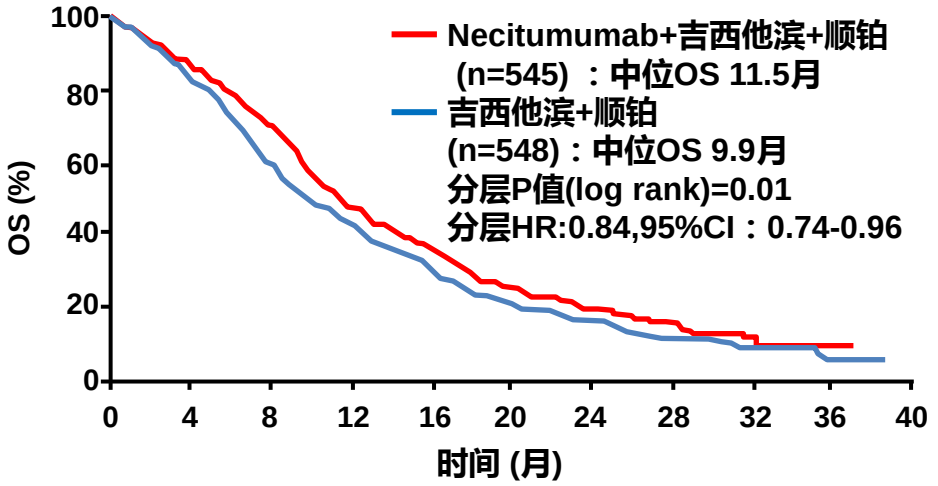
7. IV期无驱动基因、鳞癌的治疗

靶向治疗进展

- REVEL研究[1]，Ramucirumab联合多西他赛较多西他赛单药组取得显著的生存获益



- 针对EGFR的单克隆抗体Necitumumab的III期临床研究[2]，Necitumumab联合吉西他滨/顺铂比单纯吉西他滨/顺铂显著的生存获益



1. Garon EB, et al. Lancet. 2014 Aug 23;384(9944):665-73.
2. Thatcher N, et al. Lancet Oncol. 2015 Jul;16(7):763-74.

8. IV期孤立性转移NSCLC的治疗

孤立脑或肾上腺转移：总体推荐

分层	基本策略	可选策略
PS 0-1、肺部病变为非N2且可完全性切除	脑或肾上腺转移灶切除+肺原发病变完全性手术切除+系统性全身化疗(1类证据)[1-23]	脑或肾上腺转移灶SRS/SBRT +肺原发病变SBRT +系统性全身化疗(1类证据)[24-29]
PS 0-1、肺部病灶为T4或N2	脑肾上腺转移灶放疗+肺部病变序贯或同步放化疗 (2B类证据)[8, 9, 28-32]	
PS ≥2	按IV期处理	

TNM分期参照UICC第七版
SRS(Stereotactic Radiosurgery)：立体定向放射外科
WBRT(Whole Brain Radiotherapy)：全脑放射治疗
SBRT(Stereotactic Body Radiation Therapy)：体部立体定向放疗

8. IV期孤立性转移NSCLC的治疗

孤立性骨转移的处理

分层	基本策略	可选策略
PS 0-1、 肺部病变为非N2且 可完全性切除	肺原发病变完全性手术切除+ 骨转移病变放射治疗+系统性全身 化疗+双膦酸盐治疗(2B类证据)[1-7]	肺原发病变放射治疗+ 骨转移病变放射治疗+ 系统性全身化疗+双膦酸盐 治疗 (2B类证据)[8, 9]
PS 0-1、 肺部病变为N2或T4	肺原发病变序贯或同步放化疗+ 骨转移病变放射治疗+双膦酸盐治疗 +系统性全身化疗(2B类证据)[9-11]	

相关参考文献请见各指南

主要内容

- 影像和分期诊断
- 病理学诊断
- 分子分型
- **基于病理类型、分期和分子分型的综合治疗**
  - NSCLC的治疗
  - **小细胞肺癌的治疗**
- 随访

小细胞肺癌的治疗

分期

- SCLC制定治疗决策前应准确分期，需要行全身系统检查，包括胸部和上腹部 CT(必要时可行增强CT)，双侧颈部、锁骨上淋巴结彩超，全身骨 ECT，脑增强MR检查等，经济条件允许的病人可行PET-CT检查
  - SCLC的分期一直沿袭美国退伍军人肺癌协会(VALG)的二期分期法[26]，主要基于放疗在小细胞肺癌治疗中的重要地位

VALG二期分期法	
局限期	病变限于一侧胸腔，且能被纳入一个放射治疗野内。
广泛期	病变超过一侧胸腔,且包括恶性胸腔和心包积液，或血行转移。

  - AJCC TNM分期系统适用于选出适合外科手术的 T1-2N0 期患者及临床研究[27,28]，因为其能更精确地评估预后和指导治疗
- NCCN治疗小组建议SCLC采取AJCC TNM分期法与VALG二期法相结合[27,28]

AJCC TNM分期法与VALG二期法相结合	
局限期	AJCC(第 7 版)I-III 期(任何T，任何N，M0)，可以使用明确的放疗剂量安全治疗。排除 T3-4 由于肺部多发结节或者肿瘤/结节体积太大而不能被包含在一个可耐受的放疗计划中。
广泛期	AJCC(第 7 版)IV 期(任何T，任何N，M1a/b)，或者T3-4 由于肺部多发结节或者肿瘤/结节体积太大而不能被包含在一个可耐受放疗计划中。

局限期小细胞肺癌的治疗

T1-2，N0期治疗推荐

基本策略	可选策略
1.肺叶切除术+肺门、纵隔淋巴结清扫术[1](2A类证据) 2.辅助化疗： 依托泊苷+顺铂[3](2A类证据) 依托泊苷+卡铂[4](2A类证据) 3.术后N1和N2的患者：推荐辅助放疗[5,6](2A类证据)	预防性脑放疗[2] (1类证据)

局限期小细胞肺癌的治疗
超过T1-2,N0治疗推荐

分层	基本策略	可选策略
PS 0-2	化疗+放疗： 化疗方案： 依托泊苷+顺铂[8](1类证据) 依托泊苷+卡铂[9](1类证据)	1.化疗+同步放疗[7,10-15](1类证据) 2. CR或PR的患者： 预防性脑放疗[2](1类证据)
PS 3-4 (由SCLC所致)	化疗±放疗[10-15] 化疗方案[8,9]： 依托泊苷+顺铂(2A类证据) 依托泊苷+卡铂(2A类证据)	CR或PR的患者： 预防性脑放疗[2](1类证据)
PS 3-4 (非SCLC所致)	最佳支持治疗	

相关参考文献请见备注页

广泛期小细胞肺癌的治疗

无局部症状或无脑转移：治疗推荐

分层	基本策略	可选策略
PS 0-2 PS 3-4 (由SCLC所致)	化疗+支持治疗 化疗方案： 依托泊苷+顺铂[16](1类证据) 依托泊苷+卡铂[17](1类证据) 伊立替康+顺铂[18](1类证据) 伊立替康+卡铂[20](1类证据)	1.依托泊苷+洛铂[21](2A类证据) 2.CR或PR的患者： (1)胸部放疗[22-24](2A类证据) (2)预防性脑放疗[25](2A类证据)
PS 3-4 (非SCLC所致)	最佳支持治疗	

广泛期小细胞肺癌的治疗
有局部症状：治疗推荐

分层	基本策略	可选策略
上腔静脉综合征	1. 临床症状严重者：放疗+化疗(2A类证据) 2. 临床症状较轻者：化疗+放疗(2A类证据)	预防性脑放疗(2A类证据)
脊髓压迫症	局部放疗控制压迫症状+ EP/EC/IP/IC方案化疗(2A类证据)	
骨转移	1. EP/EC/IP/IC方案化疗+局部姑息外照射放疗(2A类证据) 2.有骨折高危患者可采取骨科固定	
阻塞性肺不张	EP/EC/IP/IC方案化疗+ 胸部放疗(2A类证据)	

广泛期小细胞肺癌的治疗

伴脑转移：治疗推荐

分层	基本策略	可选策略
无症状	EP/EC/IP/IC方案化疗+全脑放疗 (2A类证据)	CR或PR的患者：胸部放疗 (2A类证据)
有症状	全脑放疗+EP/EC/IP/IC方案化疗 (2A类证据)	CR或PR的患者：胸部放疗 (2A类证据)

相关参考文献请见备注页

广泛期小细胞肺癌的治疗
二线治疗推荐

分层	基本策略[a]	可选策略
3月内复发	拓扑替康 (1类证据)[61-63]	参加临床试验 • 伊立替康(2A类证据) • 紫杉醇(2A类证据) • 多西他赛(2A类证据) • 吉西他滨(2A类证据) • 替莫唑胺(2A类证据) • 异环磷酰胺(2A类证据)
3-6月复发	拓扑替康[b](1类证据)[61-63]	参加临床试验 • 伊立替康(2A类证据) • 多西他赛(2A类证据) • 吉西他滨(2A类证据) • 口服依托泊苷(2A类证据) • 长春瑞滨(2A类证据) • 替莫唑胺(2A类证据) • 异环磷酰胺(2A类证据)
6月以上复发	选用原方案	

相关参考文献请见备注页

老年小细胞肺癌的治疗

- 对于老年SCLC患者，不能仅根据年龄确定治疗方案，根据机体功能状态指导治疗更有意义
  - 如果老年患者有日常生活自理能力、体力状况良好、器官功能相对较好，应当接受标准联合化疗(如果有指征也可放疗)
  - 但因老年患者可能有更高的几率出现骨髓抑制、乏力和器官功能储备较差，所以在治疗过程中应谨慎观察，以避免过高的风险

小细胞肺癌常用的化疗方案

化疗方案		剂量(mg/m²)	用药时间	时间及周期
EP	依托泊苷 顺铂	100 75-80	d1-3 d1	q21d×(4-6)
EC	依托泊苷 卡铂	100 AUC=5-6	d1-3 d1	q21d×(4-6)
IP	伊立替康 顺铂	60 60	d1，8，15 d1	q28d×(4-6)
	伊立替康 顺铂	65 30	d1，8 d1，8	q21d×(4-6)
IC	伊立替康 卡铂	50 AUC=5	d1，8，15 d1	q28d×(4-6)
EL	依托泊苷 洛铂	100 30	d1-3 d1	q21d×(4-6)
拓扑替康	静点 口服	1.5 2.3	d1-5 d1-5	q21d q21d

主要内容

- 影像和分期诊断
- 病理学诊断
- 分子分型
- 基于病理类型、分期和分子分型的综合治疗
- **随访**

随访：I-II期和可手术切除IIIA期NSCLC R0切除术后或SBRT治疗后随访推荐

		基本策略	可选策略
I-II期和可手术切除IIIA期 NSCLC R0切除术后或SBRT治疗后			
无临床症状或症状稳定患者	头2年 (6月随访1次)	病史；体格检查； 胸部平扫CT，腹部CT或B超(6月1次)； 吸烟情况评估(鼓励患者戒烟)(2B类证据)	可考虑选择胸部增强CT
	3 - 5年 (1年随访1次)	病史；体格检查； 胸部平扫CT，腹部CT或B超(1年1次)； 吸烟情况评估 (鼓励患者戒烟)(2B类证据)	
	5年以上 (1年随访1次)	病史；体格检查； 鼓励患者继续胸部平扫CT，腹部CT或B超(1年1次)； 吸烟情况评估 (鼓励患者戒烟)(2B类证据)	
症状恶化或新发症状者	即时随访		

注：I-IIIA期 NSCLC 局部治疗后随访，常规不进行头颅CT或MRI、骨扫描或全身PET/CT检查，仅当患者出现相应部位症状时才进行；IIIB-IV期 NSCLC不建议患者采用PET/CT检查作为常规复查手段。

随访：不可手术切除IIIA期和IIIB期NSCLC
放化疗结束后随访推荐

		基本策略	可选策略
不可手术切除IIIA期和IIIB期NSCLC放化疗结束后			
无临床症状或症状稳定患者	头2年 (6月1次)	病史；体格检查； 胸腹部(包括肾上腺)增强CT(6月1次)； 吸烟情况评估(鼓励患者戒烟)(2B类证据)	
	2年后 (1年1次)	病史；体格检查； 胸腹部(包括肾上腺)增强CT(1年1次)； 吸烟情况评估(鼓励患者戒烟)(2B类证据)	
症状恶化或新发症状者	即时随访		

注：I-IIIA期 NSCLC 局部治疗后随访，常规不进行头颅CT或MRI、骨扫描或全身PET/CT检查，仅当患者出现相应部位症状时才进行；IIIB-IV期 NSCLC不建议患者采用PET/CT检查作为常规复查手段。

随访：
IV期NSCLC全身治疗结束后随访推荐

		基本策略	可选策略
IV期 NSCLC全身治疗结束后			
无临床症状或症状稳定者	6周随访1次	病史；体格检查； 影像学复查建议8-12周1次，常规胸腹部(包括肾上腺)增强CT，合并有脑、骨转移者，需复查脑MRI和骨扫描(2B类证据)	临床试验患者，随访密度和复查手段遵循临床试验研究方案
症状恶化或新发症状者	即时随访		

注：I-IIIA期 NSCLC 局部治疗后随访，常规不进行头颅CT或MRI、骨扫描或全身PET/CT检查，仅当患者出现相应部位症状时才进行；IIIB-IV期 NSCLC不建议患者采用PET/CT检查作为常规复查手段。

附录

- CSCO证据级别
- 2015 WHO病理分类
- 第8版肺癌分期

致　谢

感谢所有参与此工作的人！