

# 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

执笔：吴一龙 程颖 周清 林冬梅 王洁 王长利 王绿化

卢铀 陆舜 周彩存 黄诚 宋启斌 钟文昭

## 前言

基于循证医学证据和精准医学基本原则制定中国常见癌症的诊断和治疗指南，是中国临床肿瘤学会(CSCO)的基本任务之一。近年来，国际上指南的制定出现了一个新的趋向，即基于资源可及性的指南，这尤其适合发展中国家和地区差异性显著的国家。中国是一个幅员辽阔但地区发展不平衡的发展中国家，CSCO 指南必须兼顾到地区发展不平衡、药物和治疗措施的可及性以及肿瘤治疗的价值三方面。因此，CSCO 指南形成了这样的特点，每一个临床问题的诊治指南，分为基本策略和可选策略两部分。基本策略属于可及性好的普适性诊治措施，肿瘤治疗价值相对稳定；可选策略多属于在国际或国内已有高级别证据，但可及性差或效价比超出国人承受能力的药物或治疗措施，如机器人手术。对于一些欧美已批准上市但我国尚不可及的药物，指南专门列出作为临床医生参考。CSCO 指南工作委员会相信，基于资源可及性的指南，是目前最适合我国国情的指南，我们期待大家的反馈并将持续改进，保持 CSCO 指南的时效性。

## 主要内容

- 一、 影像和分期诊断
- 二、 病理学诊断
- 三、 分子分型
- 四、 基于病理类型、分期和分子分型的综合治疗
- 五、 随访
- 六、 附件

## 一、影像和分期诊断

目的	基本策略	可选策略
筛查	低剂量螺旋 CT <sup>[1-3]</sup> (1 类证据)	
诊断	胸部增强 CT(2A 类证据)	PET/CT <sup>[4]</sup> (2A 类证据)
影像分期	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 <sup>[4]</sup> (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

### 注释:

肺癌是中国和世界范围内发病率和死亡率最高的肿瘤, 确诊时多数患者分期较晚是影响肺癌预后的重要原因<sup>[5,6]</sup>, 而早期肺癌可以通过多学科综合治疗实现较好的预后, 甚至达到治愈的目的。因此, 对高危人群进行肺癌筛查的研究一直在进行中。美国国家肺筛查试验(National Lung Screening Trial, NLST)纳入 53,454 名重度吸烟患者进行随机对照研究, 评估采用胸部低剂量螺旋 CT 筛查肺癌的风险和获益<sup>[1]</sup>, 结果显示, 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% (95% CI: 6.8-26.7; P=0.004)<sup>[2]</sup>。此处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<sup>[3]</sup>。因此推荐对高危人群进行低剂量螺旋 CT 筛查。

胸部增强 CT、上腹部增强 CT(或 B 超)、头部增强 MR(或增强 CT)以及全身骨扫描是肺癌诊断和分期的主要方法。一项 Meta 分析汇集了 56 个临床研究共 8699 例患者<sup>[6]</sup>, 结果提示, <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 对于淋巴结转移和胸腔外转移(脑转移除外)有更好的诊断效能。由于 PET/CT 价格昂贵, 故本指南将 PET/CT 作为诊断和分期的可选策略。当纵隔淋巴结是否转移影响治疗决策, 而其他分期手段难以确定时, 推荐采用纵隔镜或 EBUS 等有创分期手段明确纵隔淋巴结状态。

### 参考文献:

1. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Berg CD, et al. The National Lung Screening Trial: overview and study design. Radiology. 2011 Jan;258(1):243-53.

2. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011 Aug 4;365(5):395-409.
3. National Lung Screening Trial Research Team<sup>1</sup>, Aberle DR, Adams AM, et al. Baseline characteristics of participants in the randomized national lung screening trial. *J Natl Cancer Inst.* 2010 Dec 1;102(23):1771-9.
4. Wu Y, Li P, Zhang H, et al. Diagnostic value of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for the detection of metastases in non-small-cell lung cancer patients. *Int J Cancer.* 2013 Jan 15;132(2):E37-47.
5. Carney DN. Lung cancer--time to move on from chemotherapy. *N Engl J Med.* 2002 Jan 10;346(2):126-8.
6. Chute JP, Chen T, Feigal E, et al. Twenty years of phase III trials for patients with extensive-stage small-cell lung cancer: perceptible progress. *J Clin Oncol.* 1999 Jun;17(6):1794-801.

## 二、 病理学诊断

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非小细胞肺癌；非小细胞肺癌需进一步明确鳞癌和腺癌 <sup>[1,2]</sup>	细胞学检查制作细胞蜡块；依据 2015 版 WHO 肺癌组织学分类 <sup>[1,2]</sup>
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 <sup>[1,3]</sup> ；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 <sup>[3,4]</sup>	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

### 注释：

#### 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<sup>[5-7]</sup>，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，建议非小细胞肺癌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<sup>[1]</sup>。
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<sup>[8,9]</sup>。

#### 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<sup>[1]</sup>。 <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。
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<sup>[10]</sup>，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<sup>[10]</sup>。
10. 怀疑累及肺膜时，应进行弹力纤维特殊染色辅助判断<sup>[11, 12]</sup>；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<sup>[1-4]</sup>。
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<sup>[1, 4, 13]</sup>。

#### 参考文献：

1. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. J Thorac Oncol. 2015 Sep;10(9):1243-60.
2. Travis WD, Brambilla E, Burke A, et al., WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. 2015: International Agency for Research on Cancer.
3. Rekhtman N, Ang DC, Sima CS, et al. Immunohistochemical algorithm for differentiation of lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma based on large series of whole-tissue sections with validation in small specimens. Mod Pathol. 2011 Oct;24(10):1348-59.

4. Nonaka D. A study of DeltaNp63 expression in lung non-small cell carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2012 Jun;36(6):895-9.
5. Cunha SG, Saieg MA. Cell blocks for subtyping and molecular studies in non-small cell lung carcinoma. *Cytopathology*. 2015 Oct;26(5):331-3.
6. Kapila K, Al-Ayadhy B, Francis IM, et al. Subclassification of pulmonary non-small cell lung carcinoma in fine needle aspirates using a limited immunohistochemistry panel. *J Cytol*. 2013 Oct;30(4):223-5.
7. Kimbrell HZ, Gustafson KS, Huang M, et al. Subclassification of non-small cell lung cancer by cytologic sampling: a logical approach with selective use of immunocytochemistry. *Acta Cytol*. 2012;56(4):419-24.
8. Treece AL, Montgomery ND, Patel NM, et al. FNA smears as a potential source of DNA for targeted next-generation sequencing of lung adenocarcinomas. *Cancer Cytopathol*. 2016 Jun;124(6):406-14.
9. Betz BL, Dixon CA, Weigelin HC, et al. The use of stained cytologic direct smears for ALK gene rearrangement analysis of lung adenocarcinoma. *Cancer Cytopathol*. 2013 Sep;121(9):489-99.
10. Hasleton P, Flieder DB. *Spencer's Pathology of the Lung*. 6th ed. 2013: Cambridge University Press.
11. Butnor KJ, Beasley MB, Cagle PT, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary non-small cell carcinoma, small cell carcinoma, or carcinoid tumor of the lung. *Arch Pathol Lab Med*. 2009 Oct;133(10):1552-9.
12. Travis WD, Brambilla E, Rami-Porta R, et al. Visceral pleural invasion: pathologic criteria and use of elastic stains: proposal for the 7th edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2008 Dec;3(12):1384-90.
13. Leigh NB, Rekhtman N, Biermann WA, et al. Molecular testing for selection of patients with lung cancer for epidermal growth factor receptor and anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors: American Society of Clinical Oncology endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the study of lung cancer/association for molecular pathology guideline. *J Clin Oncol*. 2014 Nov 10;32(32):3673-9.

### 三、分子分型

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) <sup>[1-12]</sup>	非鳞癌 <sup>[1-4,13,14-19]</sup> ： <ul style="list-style-type: none"> <li>EGFR 突变 ARMS 检测(1 类证据)<sup>[1-3,13]</sup></li> <li>ALK 融合 Ventana 免疫组化检测(1 类证据)<sup>[6-11,14-19]</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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)<sup>[20-23]</sup></li> <li>ALK FISH 或 RT-PCR 检测(1 类证据)<sup>[14-15]</sup></li> <li>ROS1 融合基因检测(2A 类证据)<sup>[10,11,16, 24-28]</sup></li> </ul>
	鳞癌	EGFR ARMS 检测(2B 类证据) <sup>[13]</sup>

#### 注释：

- 随着肺癌系列致癌驱动基因的相继确定，我国及国际上多项研究表明靶向治疗药物大大改善和延长携带相应驱动基因的 NSCLC 患者的预后和生存<sup>[1-7]</sup>。肺癌的分型也由过去单纯的病理组织学分类，进一步细分为基于驱动基因的分子亚型<sup>[8-10]</sup>。晚期 EGFR 敏感突变和 ALK 阳性 NSCLC 精准靶向治疗的疗效与分子分型关系已经在临床实践中得到充分证实<sup>[1-7]</sup>。
- 所有含腺癌成分的 NSCLC，无论其临床特征(如吸烟史，性别，种族，或其他等)，应常规进行 EGFR 敏感突变/ ALK 融合分子检测，ALK 的检测应与 EGFR 突变检测平行进行<sup>[11]</sup>。尤其在标本量有限的情况下，可采用同时检测多个驱动基因的技术如 PCR 技术或 NGS 技术。
- EGFR 敏感突变/ ALK 融合的检测应在患者诊断为晚期 NSCLC 时立即进行，早期患者演变为 4 期时也应进行 EGFR 敏感突变/ ALK 融合<sup>[11]</sup>。
- 原发肿瘤和转移灶都适于进行 EGFR 敏感突变/ ALK 融合分子检测<sup>[11]</sup>。
- 为了避免样本浪费和节约检测时间，对于晚期 NSCLC 活检样本，应根据所选用的技术特点，一次性切出需要诊断组织学类型和进行 EGFR 敏感突变/ ALK 融合检测的样本量，避免重复切片浪费样本；如果样本不足进行分子检测，建议进行再次取材，确保分子检测有足够样本。
- 难以获取肿瘤组织样本时，多项回顾性大样本研究显示外周血游离肿瘤 DNA(cell-free tumor DNA, ctDNA) EGFR 基因突变检测相较肿瘤组织检测，具有高度特异性(97.2%-100%)及对 EGFR-TKIs 疗效预测的准确性，但敏感度各家报道不一 (50.0%-81.8%)<sup>[12-15]</sup>。欧洲药品管理局 2014 年 9 月已批准当难以获取肿瘤组织样本时，可采用外周血 ctDNA 作为补充标本评估 EGFR 基因突变状态，以明确最可能从吉非替尼治疗中受益的 NSCLC 患者。CFDA

在 2015 年 2 月亦已批准吉非替尼说明书进行更新，补充了如果肿瘤标本不可评估，则可使用从血液(血浆)标本中获得的 ctDNA 进行检测，但特别强调 ctDNA EGFR 突变的检测方法必须是已经论证的稳定、可靠且灵敏的方法，以避免出现假阴性和假阳性的结果。因此，当肿瘤组织难以获取时，血液是 EGFR 基因突变检测合适的替代生物标本，也是对可疑组织检测结果的补充。

目前对于 ALK 的血液检测，技术尚不成熟，因此对于 ALK 检测，仍该尽最大可能获取组织或细胞学样本进行检测。

7. 亚裔人群和我国的肺腺癌患者 EGFR 基因敏感突变阳性率约为 40%-50% 左右<sup>[16-18]</sup>。EGFR 突变主要包括 4 种类型：外显子 19 缺失突变、外显子 21 点突变、外显子 18 点突变和外显子 20 插入突变<sup>[19]</sup>。最常见的 EGFR 突变为外显子 19 缺失突变(19DEL)和外显子 21 点突变(21L858R)，均为 EGFR-TKI 的敏感性突变，18 外显子 G719X、20 外显子 S768I 和 21 外显子 L861Q 突变亦均为敏感性突变，20 外显子的 T790M 突变与 EGFR-TKI 获得性耐药有关，还有许多类型的突变临床意义尚不明确<sup>[20]</sup>。

8. ALK 阳性 NSCLC 的发生率为 3-7%，东西方人群发生率没有显著差异<sup>[21,22]</sup>。中国人群腺癌 ALK 阳性率为 5.1%<sup>[22]</sup>。而我国 EGFR 和 KRAS 均为野生型的腺癌患者中 ALK 融合基因的阳性率高达 30%-42%<sup>[22,23]</sup>。有研究表明，年龄是 ALK 阳性 NSCLC 一项显著的独立预测因子，基于我国人群的研究发现在年龄小于 51 岁的年轻患者中，ALK 重排的发生率高达 18.5%；也有研究发现在年龄小于 40 岁的年轻患者中，ALK 重排的发生率近 20%<sup>[22,23]</sup>。

9. 从检测方法学角度考虑，ALK 阳性 NSCLC 不仅是基因序列层面的改变即序列重排，ALK 融合蛋白也是该类疾病中的重要变异。检测技术包括 ALK 基因 FISH 检测、或 ALK 融合变异 RT-PCR 检测、或 ALK 融合蛋白 IHC 检测，该类阳性的肺癌患者通常可从 ALK 抑制剂治疗中获益<sup>[5,21,24]</sup>。

10. 适合 ALK 检测的肿瘤样本，包括肿瘤组织标本和细胞学标本。肿瘤标本获取手段包括手术切除、支气管镜检、经皮肺穿刺、淋巴结活检、手术活检等；对于恶性胸腔积液、心包积液、痰液或支气管灌洗液、和细胞学穿刺等样本，恶性胸腔积液等细胞学样本在细胞数量充足条件下可制备细胞学样本蜡块，检测方法可采用 FISH 或 IHC 或 RT-PCR；如果是新鲜细胞标本可考虑采用 RT-PCR 方法。考虑到细胞学样本的细胞数量少等特点，细胞学标本的检测结果解释需格外谨慎。检测实验室应根据组织标本类型选择合适的检测技术。当怀疑一种技术的可靠性时(如 FISH 的肿瘤细胞融合率接近 15%时)，可以考虑采用另一种技术加以验证。



11. 目前,我国食品药品管理总局(CFDA)批准的诊断 ALK 阳性 NSCLC 的诊断试剂盒有雅培贸易(上海)有限公司的 ALK 基因重组检测试剂盒(荧光原位杂交法)、罗氏诊断产品(上海)有限公司的 Ventana anti-ALK 抗体诊断试剂盒(免疫组织化学法)和厦门艾德生物医药科技有限公司的 EML4-ALK 融合基因检测试剂盒(荧光 PCR 法)。

12. ROS1 阳性 NSCLC 与 EGFR 突变、ALK 阳性 NSCLC 一样,是 NSCLC 的另一种特定分子亚型<sup>[24,25]</sup>。已有多个研究表明晚期 ROS1 阳性 NSCLC 克唑替尼治疗有效<sup>[26-28]</sup>。

### 参考文献:

1. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009 Sep 3;361(10):947-57.
2. Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2011 Aug;12(8):735-42.
3. Wu YL, Zhou C, Liang CK, et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Ann Oncol*. 2015 Sep. 26(9):1883-9.
4. Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Feb.;15(2):213-22.
5. Solomon BJ, Mok T, Kim DW et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2014 Dec 4;371(23):2167-77.
6. Kris MG, Johnson BE, Berry LD, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA*. 2014 May 21;311(19):1998-2006.
7. Sacher AG, Dahlberg SE, Heng J, et al. Association Between Younger Age and Targetable Genomic Alterations and Prognosis in Non-Small-Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2016 Mar 1;2(3):313-20.
8. Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet*. 2016 Apr 2;387(10026):1415-26.
9. Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol*. 2011 Feb;12(2):175-80.
10. David E, Gerber, Leena Gandhi, Daniel B. Costa, et al. Management and Future Directions in Non-Small Cell Lung Cancer with Known Activating Mutations. *ASCO Education Book* 2014;16:e353-65.
11. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*. 2015 Sep;10(9):1243-60.
12. Goto K, Ichinose Y, Ohe Y, et al. Epidermal growth factor receptor mutation status in circulating free DNA in serum: from IPASS, a phase III study of gefitinib or carboplatin/paclitaxel in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2012 Jan;7(1):115-21.
13. Bai H, Mao L, Wang HS, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in plasma DNA samples predict tumor response in Chinese patients with stages IIIB to IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Jun 1;27(16):2653-9.

14. Douillard JY, Ostoros G, Cobo M, et al. Gefitinib treatment in EGFR mutated caucasian NSCLC circulating-free tumor DNA as a surrogate for determination of EGFR status. *J Thorac Oncol*. 2014 Sep;9(9):1345-53.
15. Mok T, Wu YL, Lee JS, et al. Detection and dynamic changes of EGFR mutation from circulating tumor DNA as a predictor of survival outcome in NSCLC patients treated with erlotinib and chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2015 Jul 15;21(14):3196-203.
16. Wu YL, Zhong WZ, Li LY, et al. Epidermal growth factor receptor mutations and their correlation with gefitinib therapy in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis based on updated individual patient data from six medical centers in mainland China. *J Thorac Oncol*. 2007 May;2(5):430-9.
17. Shi Y, Au JS, Thongprasert SA, et al. Prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER). *J Thorac Oncol*. 2014 Feb;9(2):154-62.
18. Gou LY, Wu YL. Prevalence of driver mutations in non-small-cell lung cancers in the People's Republic of China. *Lung Cancer Target Therapy*;2014;5:1-9.
19. Yang JCH, Sequist LV, Greater SL, et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol*. 2015 Jul;16(7):830-8.
20. Su KY, Chen HY, Li KC, et al. Pretreatment epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M mutation predicts shorter EGFR tyrosine kinase inhibitor response duration in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Feb 1;30(4):433-40.
21. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010 Oct 28;363(18):1693-703.
22. Zhang XC, Zhang S, Yang XN, et al. Fusion of EML4 and ALK is associated with development of lung adenocarcinomas lacking EGFR and KRAS mutations and is correlated with ALK expression. *Mol Cancer*. 2010 Jul 13;9:188.
23. Hong S, Fang W, Hu Z, et al. A large-scale cross-sectional study of ALK rearrangements and EGFR mutations in non-small-cell lung cancer in Chinese Han population. *Sci Rep*. 2014 Dec 1;4:7268.
24. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 10;27(26):4247-53.
25. Cai W, Li X, Su C, et al. ROS1 fusions in Chinese patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2013 Jul;24(7):1822-7.
26. Bergeth K, Shaw AT, Ou SH, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol*. 2012 Mar 10;30(8):863-70.
27. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014 Nov 20;371(21):1963-71.
28. Mazières J, Zalcman G, Crinò L, et al. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. *J Clin Oncol*. 2015 Mar 20;33(9):992-9.

## 四、基于病理类型、分期和分子分型的综合治疗

### (一)非小细胞肺癌的治疗

#### 1. IA、IB 期原发性非小细胞肺癌的治疗

分期	分层	基本策略	可选策略
IA、IB 期 NSCLC	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) <sup>[1-5]</sup>	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) <sup>[1-3]</sup> 。 参与手术比较立体定向放射治疗 的临床试验(3 类证据) <sup>[6-10]</sup> 。
	不适宜手术患者	立体定向放射治疗 (SBRT/SABR) (2A 类证据) <sup>[7-14]</sup>	采用各种先进放疗技术实施立体 定向放疗(2A 类证据) <sup>[7-14]</sup>

#### 注释:

1.肺癌外科手术标准<sup>[5]</sup>:肺癌手术应做到完全性切除。

##### (1)完全性切除

- 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

##### (2)不完全性切除

- 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

##### (3)不确定切除

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

2.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(2A 类证据)<sup>[1,2,15,16]</sup>。

3.先进放疗技术包括<sup>[1,7-14]</sup>:

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

4.不完全切除患者:二次手术±化疗(2A 类证据)<sup>[1,2]</sup>或术后三维适形放疗±化疗[Ib 期(2A 类证据),Ia 期(2B 类证据)]<sup>[1,2]</sup>

## 2. IIA、IIB 期原发性非小细胞肺癌的治疗

分期	分层	基本策略	可选策略
IIA、IIB 期 NSCLC	适宜手术患者	解剖性肺切除(肺叶/全肺)+肺门纵隔淋巴结清扫+含铂双药方案辅助化疗(1 类证据) <sup>[1,2,4,17,18]</sup>	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) <sup>[1,2,19-22]</sup>	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) <sup>[1,2,19-22]</sup> 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) <sup>[19-22]</sup>

### 注释:

- 1.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)<sup>[22-25]</sup>
- 2.不完全切除患者, 行二次手术+含铂双药方案化疗(2A 类证据)<sup>[1-3]</sup>或术后放疗+含铂双药方案化疗(2A 类证据)<sup>[1-3]</sup>

### 参考文献:

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Small Cell Lung Cancer (Version 4. 2016).
2. Vansteenkiste J, Crinò L, Doores C, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014 Aug;25(8):1462-1474.
3. Howington JA, Blum MG, Chang AC, et al. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer. Diagnosis and management of lung cancer, 3rd,ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013 May;143(5 Suppl):e278S-313S.
4. Darling GE, Allen MS, Decker PA, et al. Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1(less than hilar) non-small cell carcinoma: results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial. J Thorac Cardiovasc Surg. 2011 Mar;141(3):662-70.
5. Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P; International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Staging Committee. Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. Lung Cancer. 2005 Jul;49(1):25-33.
6. Chang JY, Senan S, Paul MA, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. Lancet Oncol. 2015 Jun;16(6):630-637.
7. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for operable stage I non-small-cell lung cancer: can SBRT be comparable to surgery? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Dec 1;81(5):1352-8.
8. Grills IS, Mangona VS, Welsh R, et al. Outcomes After Stereotactic Lung Radiotherapy or Wedge Resection

- for Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 20;28(6):928-35.
9. Crabtree TD, Denlinger CE, Meyers BF, et al. Stereotactic body radiation therapy versus surgical resection for stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010 Aug;140(2):377-86.
  10. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Inoperable Early Stage Lung Cancer. *JAMA*. 2010 Mar 17;303(11):1070-6.
  11. Baumann P, Nyman J, Hoyer M, et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2009 Jul 10;27(20):3290-6.
  12. Grutters JPC, Kessels AGH, Pijls-Johannesma M, et al. Comparison of the effectiveness of radiotherapy with photons, protons and carbon-ions for non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Radiother Oncol*. 2010 Apr;95(1):32-40.
  13. Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, et al. Impact of introducing stereotactic lung radiotherapy for elderly patients with stage I non-small-cell lung cancer: a population-based time-trend analysis. *J Clin Oncol*. 2010 Dec 10;28(35):5153-9.
  14. Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, et al. Comparative effectiveness of 5 treatment strategies for early-stage non-small cell lung cancer in the elderly. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Dec 1;84(5):1060-70.
  15. Donington J, Ferguson M, Mazzone P, et al. American College of Chest Physicians and Society of Thoracic Surgeons consensus statement for evaluation and management for high-risk patients with stage I non-small cell lung cancer. *Chest*. 2012 Dec;142(6):1620-35.
  16. Strauss GM, Herndon JE, 2nd, Maddaus MA, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol*. 2008 Nov 1;26(31):5043-51.
  17. Arriagada R, Bergman B, Dunant, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2004 Jan 22;350(4):351-60.
  18. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 20;26(21):3552-9.
  19. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010 May 1;28(13):2181-90.
  20. O'Rourke N, Roqué I Figuls M, Farré Bernadó N, Macbeth F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jun 16;(6):CD002140.
  21. Curran WJ Jr, Paulus R, Langer CJ, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Oct 5;103(19):1452-60.
  22. Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT III, et al. Concurrent cisplatin, etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-small-cell lung cancer: A Southwest Oncology Group Phase II Study, SWOG 9019. *J Clin Oncol*. 2002 Aug 15;20(16):3454-60.
  23. Govindan R, Bogart J, Stinchcombe T, et al. Randomized phase II study of pemetrexed, carboplatin, and thoracic radiation with or without cetuximab in patients with locally advanced unresectable non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B trial 30407. *J Clin Oncol*. 2011 Aug 10;29(23):3120-5.
  24. Choy H, Gerber DE, Bradley JD, et al. Concurrent pemetrexed and radiation therapy in the treatment of patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer: a systematic review of completed and ongoing studies. *Lung Cancer*. 2015 Mar;87(3):232-40.
  25. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with

concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015 Feb;16(2):187-99.

### 3. 可手术 IIIA 期原发性肺癌的治疗

分期	分层	基本策略	可选策略
临床 IIIA 期 NSCLC (经 PET/CT、EBUS 或纵隔镜进行淋巴结分期)	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) <sup>[1-3]</sup>  根治性放化疗(2A 类证据) <sup>[4-12]</sup>	诱导治疗 <sup>#[13-17]</sup> +手术 (2B 类证据)
	T3-4N1 肺上沟瘤	新辅助放化疗+手术(2A 类证据) <sup>[18-20]</sup>	根治性放化疗 <sup>[4-12]</sup>
	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) <sup>[21,22]</sup>	
	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) <sup>[1-3]</sup> ± <u>术后放疗*</u> (2B 类证据) <sup>[23-29]</sup>  根治性同步放化疗 <sup>[4-12]</sup> (1 类证据)	诱导治疗 <sup>#[13-17]</sup> +手术±辅助化疗± <u>术后放疗*</u> (2B 类证据) <sup>[23-29]</sup>
	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 <sup>[4-12]</sup> (1 类证据)	诱导治疗 <sup>#[13-17]</sup> +手术±辅助化疗± <u>术后放疗*</u> (2B 类证据) <sup>[23-29]</sup>
	临床 N2 预期无法行根治性切除	根治性同步放化疗 <sup>[4-12]</sup> (1 类证据)	
<p><sup>#</sup>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<sup>[13-17]</sup>。</p> <p>* 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<sup>[23-29]</sup>。</p>			

#### 注释：

IIIA期NSCLC是异质性很大的一组疾病。根据AJCC第7版分期，IIIA期包括：T3N1、T4N0-1和T1-3N2。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，可将患者分为pN0-1和pN2两个亚组。

(1) 临床判断可完全性手术切除的IIIA期NSCLC包括T3N1、部分T4N1(如肿瘤直接侵犯胸壁、主支气管或纵隔)伴或不伴有单站纵隔淋巴结转移的病变。对于该组患者，推荐首先进行手

术切除，术后辅助含铂双药方案化疗<sup>[1,2]</sup>；若术后病理N分期为N0-1，不需进行术后放疗<sup>[3]</sup>；若病理分期为N2，是否需进行术后放疗尚存争议，详见病理N2期NSCLC的术后放疗。另一基本策略为根治性同步放化疗，详见IIIB期NSCLC的治疗<sup>[4-12]</sup>。可选策略为新辅助治疗后再行根治性切除(详见IIIA期NSCLC的新辅助治疗)<sup>[13-17]</sup>。

(2) 对于局部侵犯胸壁但无纵隔淋巴结转移(T3N1)的肺上沟瘤，目前推荐治疗为新辅助同步放化疗后进行完全性手术切除<sup>[18-20]</sup>，2年生存率为50-70%，5年生存率为40%。对于不能直接进行R0切除的IIIA期NSCLC，基本策略为根治性同步放化疗(详见IIIB期NSCLC的治疗)<sup>[4-12]</sup>。可选策略为新辅助治疗后(详见IIIA期NSCLC的新辅助治疗)，再评估，决定给予完全性切除或是继续放化疗至根治剂量<sup>[13-17]</sup>。目前尚无高级别证据显示新辅助化疗后联合手术能够优于根治性放化疗，也无证据表明新辅助放化疗加手术的三联疗法能够优于化疗+手术或根治性放化疗的二联疗法。

对于同一肺叶内多个病灶的T3病变和同侧肺不同肺叶内多个病灶的T4病变，推荐治疗为肺叶切除或全肺切除术后辅助化疗<sup>[21,22]</sup>。对于术后病理分期N0-1的患者，不推荐术后放疗；对于术后N2患者，除辅助化疗后外(2A类证据)，是否需进行术后放疗尚存争议(详见病理N2期NSCLC的术后放疗)<sup>[23-29]</sup>。

(3) 对于无法进行完全性切除的病变，如肿瘤局部侵犯很广、预计新辅助治疗后仍无法达到R0切除、多站纵隔淋巴结转移，首选治疗方式为根治性放化疗(1类证据)<sup>[4-12]</sup>，目前尚无证据支持后续巩固化疗<sup>[30-33]</sup>，详见IIIB期NSCLC的治疗。同步化疗方案主要包括：顺铂+依托泊苷；卡铂+紫杉醇或顺铂/卡铂+培美曲塞<sup>[5, 34-36]</sup>。同步化疗首选推荐方案为顺铂+依托泊苷<sup>[37]</sup>；放疗推荐剂量为60-70Gy，目前尚无证据表明提高局部放疗剂量能够改善疗效<sup>[38]</sup>。

#### (4) IIIA期NSCLC的新辅助治疗

对于部分IIIA/N2期非小细胞肺癌(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。迄今为止，前期发表的联合治疗模式包括：诱导化疗后手术对比放疗(EORTC 08941，IIIA/N2新辅助化疗3周期后随机，接受手术 vs. 根治性放疗)、诱导放化疗后手术对比根治性放化疗(INT0139，pN2患者，新辅助同步放化疗后接受手术vs.根治性同步放化疗，并都辅以2个周期巩固化疗)、新辅助化疗后手术对比新辅助序贯放化疗后手术(SAKK，IIIA/N2新辅助化疗3个周期后根治性手术 vs. 新辅助诱导化疗序贯放疗44Gy/22次后根治性手术)和新辅助化疗+序贯同步放化疗后根治性手术对比新辅助化疗后续贯根治性放化疗(ESPA-TUE，IIIA/N2期和部分选择性IIIB，3个周期的PC方案新辅助



化疗后同步放化疗，45Gy-1.5Gy Bid-同步1个周期顺铂+长春瑞滨，可切除病变接受推量至根治性放化疗 vs. 根治性手术)<sup>[13-17]</sup>。

EORTC08941研究入组了579例IIIA期NSCLC患者，在接受了3个周期诱导化疗后达到CR/PR的322例患者被随机分配进入手术切除或放射治疗。结果显示，两组的PFS(16.4月 vs. 17.5月, P=0.6)和OS(9.0月 vs. 11.3月, P=0.6)无统计学差异<sup>[13]</sup>。INT 0139研究入组了429例IIIA期NSCLC，所有患者接受了EP方案的同步放化疗(45Gy/25次)后，随机分配进入手术组或根治性放疗组，两组患者后续都进行2个周期的巩固化疗。结果显示两组的OS相仿(23.6月 vs. 22.2月, P=0.24)；手术组具有一定的PFS优势(12.8月 vs. 10.5月, P=0.017)；亚组分析显示新辅助同步放化疗后接受肺叶切除的患者可能具有一定的OS优势(33.6月 vs. 21.7月, P=0.002)<sup>[14]</sup>。SAKK研究纳入了2001至2012年23个中心的232例T1-3N2的IIIA/N2期非小细胞肺癌患者，随机分为诱导化疗组和诱导序贯放化疗组，并以研究中心、体重减轻(>5%)和纵隔大肿块(直径≥5cm)进行分层随机。全组中位随访时间52.4月，诱导放化疗组和诱导化疗组接受手术切除的患者比例分别为85%和82%，诱导治疗有效率分别为61%和44%，手术完全切除率分别为91%和81%(P=0.06)；但两组的病理完全缓解率和淋巴结降期率相似，术后并发症亦无差别。诱导放化疗或诱导化疗的两组患者的无病生存期(12.8月 vs. 11.6月, P=0.67)及总生存期(37.1月 vs. 26.2月)无明显统计学差异，两组整体失败模式无区别<sup>[15]</sup>。ESPA-TUE研究包括IIIA/N2期和部分选择性IIIB期NSCLC患者。所有患者接受3个周期的PC方案新辅助化疗后给予同步放化疗(45Gy, 1.5Gy Bid同步1个周期顺铂+长春瑞滨化疗)后经多学科讨论评估病变手术切除性，可手术切除的患者被随机分组到同步放化疗组(放疗加量20-26Gy)组和手术组。研究拟入组500例患者，但因入组缓慢而提前关闭，关闭时共入组246例患者，最终80例患者进入放疗加量组，81例患者进入手术组。研究结果显示，放疗组和手术组的5年OS分别为40%和44%(P=0.34)，PFS分别为35%和32%(P=0.75)，其中手术组术后pCR率为33%<sup>[16]</sup>。GLCCG研究入组了558例IIIA和IIIB期(IIIB其中超过40%的患者为T4N1病变，实际为目前的IIIA期)NSCLC，患者被随机分配到新辅助化疗+手术+放疗 vs. 新辅助化疗+同步放化疗+手术两个治疗组。结果显示，两组的PFS(9.5月 vs. 10.0月, P=0.87)和OS(15.7月 vs. 17.6月, P=0.97)都没有区别<sup>[17]</sup>。

综上所述，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患者可能具有一定的OS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。所以，基于现有研究证据，对于IIIA期NSCLC，根治性同步放化疗作为主要治疗模式的地位仍未动摇，对于可手术患者新辅助治疗联合手术可作为治

疗选择之一,但新辅助治疗模式(单纯化疗、序贯化放疗、同步放化疗、化疗后同步放化疗)仍待进一步研究。

#### (5) 病理N2期NSCLC的术后放疗

以三维适形和调强放疗为代表的精确放疗技术广泛应用于肺癌的治疗,进一步降低了心脏毒性等放射损伤等导致的非肿瘤死亡率。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非小细胞肺癌术后放射治疗(PORT)的价值。

Corso等对美国国家癌症数据库(NCDB)1998-2006年间II-III期R0切除的NSCLC进行回顾性病例对照研究,其中pN2期患者6979例,结果显示PORT组和对照组5年总生存率分别为34.1%和27.8%, $(P<0.001)$ ,PORT使生存率绝对值提高了6.3%<sup>[23]</sup>。Urban等对SEER数据库1998-2009年手术切除的4773例pN2患者的分析显示,PORT组的死亡风险显著降低( $HR=0.9$ ,  $P=0.026$ ),结论与上述研究一致<sup>[24]</sup>。在辅助化疗已经成为淋巴结转移NSCLC完全性切除术后标准治疗的前提下,Mikell等针对NCDB数据库2004-2006年间接受化疗的2115例pN2患者进行PORT的作用分析,结果PORT显著改善了患者的总生存,两组中位生存期分别为42月和38月,5年OS分别为39.8%和34.7% $(P=0.048)$ ,多因素分析也显示PORT是显著改善生存的独立预后因素( $HR=0.87$ ,  $P=0.026$ )<sup>[25]</sup>。Robinson等对NCDB数据库2006-2010年间接受化疗的4483例pN2期NSCLC进行分析,结果同样显示PORT显著提高了中位生存(45.2月 vs 40.7月)和5年OS(39.3% vs 34.8%,  $P=0.014$ ),而且多因素分析显示PORT是独立的预后因素( $HR=0.888$ ,  $P=0.029$ )<sup>[26]</sup>。

上述研究结果均显示PORT可能改善III-N2期NSCLC患者的总生存。但是老年患者因为合并症多、对放疗耐受性差,接受PORT是否也能同样获益还需要进一步的研究。Wisnivesky等对1992-2005年SEER数据库中 $\geq 65$ 岁、接受根治性切除的pN2期NSCLC患者进行分析,其中术后放疗组710例,对照组597例,PORT与对照组相比年龄更小、经济情况更好,其他临床特性两组具有可比性。结果PORT未能改善老年患者的总生存, $HR$ 为1.11( $P=0.30$ ),作者建议对N2期NSCLC开展PORT的随机分组研究<sup>[27]</sup>。

目前国内外针对完全切除术加辅助化疗后的IIIA-N2患者采用3DCRT/IMRT的随机分组研究主要有三组。美国1998-2000年开展了CALGB 9734随机分组研究,入组条件为完全性切除的pIIIA-N2非小细胞肺癌,术后接受2-4周期PC方案辅助化疗后,随机分入PORT组和观察组,放疗采用3DCRT技术,50Gy/25次。预期入组480例患者,但是实际上仅完成37例,放疗组和对照组患者1年的生存率(74% vs 72%)和无复发生存率均无显著性差异,研究因入组缓慢而失败<sup>[28]</sup>。欧洲自2007年启动了大规模的随机对照III期临床研究(Lung ART),研究

采用三维适形放疗技术，预计样本量为700例，预期到2017年完成入组，然而到目前为止尚未看到该研究的后继报道<sup>[29]</sup>。中国医学科学院肿瘤医院放疗科牵头组织和启动了“N2(IIIA期)非小细胞肺癌术后化疗后三维精确放射治疗多中心随机对照III期临床研究”，研究针对完全性切除IIIA-N2非小细胞肺癌患者，术后进行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。研究预计入组500例，目前已经完成近300例。

目前术后放疗推荐采用三维适形或调强技术，靶区主要包括同侧肺门(残端)、同侧纵隔和隆突下等局部区域复发的高危区域，总剂量50-54Gy。

### 参考文献:

1. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2004 Jan 22;350(4):351-60.
2. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005 Jun 23;352(25):2589-97.
3. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2006 Sep;7(9):719-27.
4. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1999 Sep;17(9):2692-9.
5. Curran WJ, Jr., Paulus R, Langer CJ, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Oct 5;103(19):1452-60.
6. Fournel P, Robinet G, Thomas P, et al. Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Francais de Pneumo-Cancerologie NPC 95-01 Study. *J Clin Oncol*. 2005 Sep 1;23(25):5910-7.
7. Zatloukal P, Petruzella L, Zemanova M, et al. Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. *Lung Cancer*. 2004 Oct;46(1):87-98.
8. Huber RM, Flentje M, Schmidt M, et al. Simultaneous chemoradiotherapy compared with radiotherapy alone after induction chemotherapy in inoperable stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer: study CTRT99/97 by the Bronchial Carcinoma Therapy Group. *J Clin Oncol*. 2006 Sep 20;24(27):4397-404.
9. Clamon G, Herndon J, Cooper R, et al. Radiosensitization with carboplatin for patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B and the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 1999 Jan;17(1):4-11.
10. Belderbos J, Uitterhoeve L, van Zandwijk N, et al. Randomised trial of sequential versus concurrent chemo-radiotherapy in patients with inoperable non-small cell lung cancer (EORTC 08972-22973). *Eur J Cancer*. 2007 Jan;43(1):114-21.
11. O'Rourke N, Roque IFM, Farre Bernado N, et al. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung

- cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jun 16;(6):CD002140.
12. Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010 May 1;28(13):2181-90.
  13. van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2007 Mar 21;99(6):442-50.
  14. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet*. 2009 Aug 1;374(9687):379-86.
  15. Pless M, Stupp R, Ris H B, et al. Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial. *Lancet*. 2015 Sep 12;386(9998):1049-56.
  16. Eberhardt WE, Pöttgen C, Gauler TC, et al. Phase III Study of Surgery Versus Definitive Concurrent Chemoradiotherapy Boost in Patients With Resectable Stage IIIA(N2) and Selected IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer After Induction Chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy (ESPA-TUE). *J Clin Oncol*. 2015 Dec 10;33(35):4194-201.
  17. Thomas M, Rube C, Hoffknecht P, et al. Effect of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy: a randomised trial in stage III non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol*. 2008 Jul;9(7):636-48.
  18. Kwong KF, Edelman MJ, Suntharalingam M, et al. High-dose radiotherapy in trimodality treatment of Pancoast tumors results in high pathologic complete response rates and excellent long-term survival. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005 Jun;129(6):1250-7.
  19. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol*. 2007 Jan 20;25(3):313-8.
  20. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for non-small cell lung carcinomas of the superior sulcus: Initial results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001 Mar;121(3):472-83.
  21. Adebajo SA, Moritz DM, Danby CA. The results of modern surgical therapy for multiple primary lung cancers. *Chest*. 1997 Sep;112(3):693-701.
  22. Nakata M, Sawada S, Yamashita M, et al. Surgical treatments for multiple primary adenocarcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg*. 2004 Oct;78(4):1194-9.
  23. Corso CD, Rutter CE, Wilson LD, et al. Re-evaluation of the role of postoperative radiotherapy and the impact of radiation dose for non-small-cell lung cancer using the National Cancer Database. *J Thorac Oncol*. 2015 Jan;10(1):148-55.
  24. Urban D, Bar J, Solomon B, et al. Lymph node ratio may predict the benefit of postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2013 Jul;8(7):940-6.
  25. Mikell JL, Gillespie TW, Hall WA, et al. Postoperative radiotherapy is associated with better survival in non-small cell lung cancer with involved N2 lymph nodes: results of an analysis of the National Cancer Data Base. *J Thorac Oncol*. 2015 Mar;10(3):462-71.
  26. Robinson CG, Patel AP, Bradley JD, et al. Postoperative radiotherapy for pathologic N2 non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: a review of the National Cancer Data Base. *J Clin Oncol*. 2015 Mar 10;33(8):870-6.
  27. Wisnivesky JP, Halm EA, Bonomi M, et al. Postoperative radiotherapy for elderly patients with stage III lung

- cancer. *Cancer*. 2012 Sep 15;118(18):4478-85.
28. Perry MC, Kohman LJ, Bonner JA, et al. A phase III study of surgical resection and paclitaxel/carboplatin chemotherapy with or without adjuvant radiation therapy for resected stage III non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B 9734. *Clin Lung Cancer*. 2007 Jan;8(4):268-72.
  29. Le Péchoux C, Dunant A, Pignon JP, et al. Need for a new trial to evaluate adjuvant postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer patients with N2 mediastinal involvement. *J Clin Oncol*. 2007 Mar 1;25(7):e10-1.
  30. Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, et al. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol*. 2008 Dec 10;26(35):5755-60.
  31. Gandara DR, Chansky K, Albain KS, et al. Long-term survival with concurrent chemoradiation therapy followed by consolidation docetaxel in stage IIIB non-small-cell lung cancer: a phase II Southwest Oncology Group Study (S9504). *Clin Lung Cancer*. 2006 Sep;8(2):116-21.
  32. Huber RM, Engel-Riedel W, Kollmeier J, et al. GILT study: Oral vinorelbine (NVBo) and cisplatin (P) with concomitant radiotherapy (RT) followed by either consolidation (C) with NVBo plus P plus best supportive care (BSC) or BSC alone in stage (st) III non-small cell lung cancer (NSCLC): Final results of a phase (ph) III study. *J Clin Oncol* 2012; 30(15s):7001.
  33. Park K, Ahn Y, Ahn J, Ahn M, Kim J, Cho E, et al. A multinational phase III randomized trial with or without consolidation chemotherapy using docetaxel and cisplatin after concurrent chemoradiation in inoperable stage III non-small cell lung cancer (CCheIN). *J Clin Oncol* 2014; 32(15s):7500.
  34. Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT III, et al. Concurrent cisplatin, etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-small-cell lung cancer: A Southwest Oncology Group Phase II Study, SWOG 9019. *J Clin Oncol*. 2002 Aug 15;20(16):3454-60.
  35. Belani CP, Choy H, Bonomi P, et al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol*. 2005 Sep 1;23(25):5883-91.
  36. Senan S, Brade A, Wang LH, et al. PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer . *J Clin Oncol*. 2016 Mar 20;34(9):953-62.
  37. Wang L, Wu S, Ou G, et al. Randomized phase II study of concurrent cisplatin/etoposide or paclitaxel/carboplatin and thoracic radiotherapy in patients with stage III non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2012 Jul;77(1):89-96.
  38. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015 Feb;16(2):187-99.

#### 4.不可手术 IIIA、IIIB 期原发性肺癌的治疗

分期	分层	基本策略	可选策略
不可切除 IIIA 期、IIIB 期 NSCLC	PS=0~1	<b>多学科团队讨论</b> 1.根治性同期放化疗 (I 类证据) <sup>[1,2]</sup> 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(I 类证据) <sup>[8-10]</sup> 化疗: 顺铂+足叶乙甙(I 类证据) 顺铂+紫杉醇(I 类证据) 顺铂+多西他赛 (I 类证据) <sup>[14]</sup> 顺铂或卡铂+培美曲塞(非鳞癌, I 类证据) <sup>[15,16]</sup>	1.序贯化疗+放疗(2A 类证据) <sup>[11-13]</sup> 化疗: 顺铂+紫杉醇 (I 类证据) 顺铂+长春瑞滨 (I 类证据) 放疗: 三维适形放疗 <sup>3</sup> 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	<b>单纯放疗或单纯化疗</b> 放疗: 三维适形放疗 <sup>3</sup> 化疗: 顺铂+紫杉醇(I 类证据) 顺铂+长春瑞滨(I 类证据)	<b>序贯化疗+放疗</b> <sup>[11-13]</sup> 化疗: 顺铂+紫杉醇(I 类证据) 顺铂或卡铂+培美曲塞(非鳞癌, I 类证据) <sup>[15,16]</sup> 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 (I 类证据) <sup>[8]</sup>

备注: 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)

同期放化疗方案:

EP: 顺铂 50mg/m<sup>2</sup>,d1,8,29,36; 足叶乙甙 50mg/m<sup>2</sup>,d1-5,d29-30

PC: 卡铂 AUC 2, 紫杉醇 45-50mg/m<sup>2</sup>, 每周

AP: 顺铂 75mg/m<sup>2</sup>, d1; 培美曲塞 500mg/m<sup>2</sup>, d1. 每 3 周重复(非鳞癌)

AC: 卡铂 AUC 5, d1; 培美曲塞 500mg/m<sup>2</sup>, d1. 每 3 周重复(非鳞癌)

放疗方案: 60-66Gy/30-33 次/6-7 周

## 注释:

本节指南中,有根治性治疗指证的患者,并PS评分良好,放疗计划剂量参数符合剂量学要求,推荐同期放化疗<sup>[1,2]</sup>。如采用PC周剂量化疗2周期同期放疗,随后2个周期化疗应实施3周方案。放疗技术标准至少要求基于CT定位的三维适形放疗(3D-CRT)<sup>[3]</sup>,放疗方案推荐采用常规分割,靶区剂量60-66Gy/30-33次/6-7周。RTOG 0617研究表明,进一步增加放疗总剂量至74Gy并不能提高疗效<sup>[4]</sup>。而非计划性放疗中断导致放疗总治疗时间延长,不利于放疗疗效的提高。超分割或加速超分割放疗研究表明缩短总治疗时间能显著提高长期生存<sup>[5-7]</sup>。但这类放疗技术可能引起较高的放疗并发症,临床实用性受到一定限制,目前只能在一些选择性患者中开展。关于纵隔淋巴结预防放疗,同期放化疗或序贯化放疗,均推荐基于Pet/CT检查和IMRT现代技术进行累及野的选择性淋巴结区域照射<sup>[8-10]</sup>。

部分因各种原因不能耐受同期放化疗患者,可以采用序贯化疗-根治性放疗,研究证实该治疗策略较单纯放疗可获得生存获益<sup>[11-13]</sup>。目前证据表明,诱导化疗加同期放化疗不应是一种常规的治疗模式,同样,III期临床试验没有显示出放化疗后加巩固化疗对患者有长期生存获益<sup>[17-19]</sup>。

单纯根治性放疗可用于因PS=2或严重合并症不适合放化综合疗策略的患者,通过提高患者治疗耐受性而获得潜在的生存增益。

不可切除患者经诱导治疗后可否手术的治疗策略存在较多争议,尚无一个明确的推荐指南。提示对这类患者在治疗开始时应该进行有效的个体化多学科会诊,其重要性可能远胜于一个设计好的精确治疗路径或协议<sup>[20]</sup>。新近研究(ESPAUE)显示<sup>[21]</sup>,部分不可切除的III期患者经诱导化疗或放化疗后获益,T、N分期明显降期,转变为可手术切除。手术切除和根治性放化疗比较,尽管术后PFS和OS没有增益,但亚组分析表明选择性的IIIA(T3N2)和IIIB(T4 N0-1)有明显的长期生存获益,尤以IIIB(T4 N0-1)显著。总之,目前没有1级证据推荐常规新辅助放疗或放化疗加手术的治疗模式。目前除外临床研究,新辅助放疗没有适应症。

诱导后可切除III期患者,如切缘(+),患者临床条件许可,可术后同期放化疗,如切缘(-),可行序贯术后化疗-放疗,术后放疗可提高患者的局部控制率。

非随机研究显示,一些先进放疗技术如4D-CT或PET/CT模拟技术,结合IGRT、VMAT、TOMO和质子放疗对比常规3D-CRT和IMRT放疗,可减少毒性改善疗效。但实施这类新技术应参考ACR-ASTRO放疗实践指南,进行临床研究。

目前尚无同期放疗+TKI治疗不可切除IIIA期、IIIB期非小细胞肺癌生存获益的临床证据。

## 参考文献:

1. Curran WJ, Jr, Paulus R, Langer CJ, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Oct 5;103(19):1452-60.
2. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010 May 1;28(13):2181-90.
3. Chen AB, Neville BA, Sher DJ, et al. Survival outcomes after radiation therapy for stage III non-small-cell lung cancer after adoption of computed tomography-based simulation. *J Clin Oncol.* 2011 Jun 10;29(17):2305-11.
4. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015 Feb;16(2):187-99.
5. Mauguén A, Le Péchoux C, Saunders MI, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2012 Aug 1;30(22):2788-97.
6. Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O, et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 1992 Feb 20;326(8):524-30.
7. Reymen B, van Baardwijk A, Wanders R, et al. Long-term survival of stage T4N0-1 and single station IIIA-N2 NSCLC patients treated with definitive chemoradiotherapy using individualised isotoxic accelerated radiotherapy (INDAR). *Radiother Oncol.* 2014 Mar;110(3):482-7.
8. Belderbos JS, Kepka L, Spring Kong FM, et al. Report from the International Atomic Energy Agency (IAEA) consultants' meeting on elective nodal irradiation in lung cancer: non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Oct 1;72(2):335-42.
9. Yuan S, Sun X, Li M, et al. A randomized study of involved-field irradiation versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for inoperable stage III nonsmall cell lung cancer. *Am J Clin Oncol.* 2007 Jun;30(3):239-44.
10. Chen M, Bao Y, Ma HL, et al. Involved-field radiotherapy versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer: a prospective randomized study. *Biomed Res Int.* 2013;2013:371819.
11. Wang L, Wu S, Ou G, et al. Randomized phase II study of concurrent cisplatin/ etoposide or paclitaxel/carboplatin and thoracic radiotherapy in patients with stage III non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2012 Jul;77(1):89-96.
12. Garrido P, Rosell R, Arellano A, et al. Randomized phase II trial of non-platinum induction or consolidation chemotherapy plus concomitant chemoradiation in stage III NSCLC patients: mature results of the Spanish Lung Cancer Group 0008 study. *Lung Cancer.* 2013 Jul;81(1):84-90.
13. Belderbos J, Uitterhoeve L, van Zandwijk N, et al. Randomised trial of sequential versus concurrent chemo-radiotherapy in patients with inoperable non-small cell lung cancer (EORTC 08972-22973). *Eur J Cancer.* 2007 Jan;43(1):114-21.
14. Ahn JS, Ahn YC, Kim JH, et al. Multinational Randomized Phase III Trial With or Without Consolidation Chemotherapy Using Docetaxel and Cisplatin After Concurrent Chemoradiation in Inoperable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: KCSG-LU05-04. *J Clin Oncol.* 2015 Aug 20;33(24):2660-6.
15. Wu YL, Lu S, Cheng Y, Zhou C, et al. Efficacy and safety of pemetrexed/ cisplatin versus gemcitabine/cisplatin as first-line treatment in Chinese patients with advanced nonsquamous non-small cell



- lung cancer. *Lung Cancer*. 2014 Sep;85(3):401-7.
16. Choy H, Gerber DE, Bradley JD, et al. Concurrent pemetrexed and radiation therapy in the treatment of patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer: a systematic review of completed and ongoing studies. *Lung Cancer*. 2015 Mar;87(3):232-40.
  17. Vokes EE, Herndon JE, II, Kelley MJ, et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol*. 2007 May 1;25(13):1698-704.
  18. van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2007 Mar 21;99(6):442-50.
  19. Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, et al. Phase III study of cisplatin etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol*. 2008 Dec 10;26(35):5755-60.
  20. Vansteenkiste J, De Ruysscher D, Eberhardt WE, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013 Oct;24 Suppl 6:vi89-98.
  21. Eberhardt W, Gauler T, Pöttgen C, et al. Phase III study of surgery versus definitive concurrent chemoradiotherapy boost in patients with operable (OP+) stage IIIA (N2)/selected IIIB non-small cell lung cancer (NSCLC) following induction chemotherapy and concurrent CRTx (ESPA-TUE). *J Clin Oncol* 2014; 32(15s suppl): abstr 7510.

## 5.IV 期驱动基因阳性非小细胞肺癌的治疗

### 5.1 EGFR 突变患者的治疗

分期	分层	基本策略	可选策略
IV 期 EGFR 突变阳性非小细胞肺癌 一线治疗 <sup>a,b,c</sup>	PS=0-3 <sup>d</sup>	一代 EGFR-TK (1 类证据) <sup>[1-7]</sup>	厄洛替尼、吉非替尼+化疗(交替或同步)(PS=0~1)(2A 类证据) <sup>[11]</sup>  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) <sup>e</sup>
IV 期 EGFR 突变阳性非小细胞肺癌 耐药后治疗 <sup>f,[12]</sup>	PS=0~2 <sup>d</sup>	局部进展: 推荐继续 EGFR-TKI 治疗+局部治疗(2A 类证据) <sup>[13-18]</sup>	活检评估耐药基因 <sup>[26-28]</sup> 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) <sup>[19-21]</sup>	
		快速进展: 推荐含铂双药化疗(2A 类证据) <sup>[46]</sup>	
IV 期 EGFR 突变阳性非小细胞肺癌 三线治疗	PS=0~2 <sup>d</sup>	推荐单药化疗(2A 类证据) <sup>[46]</sup>	推荐单药化疗+贝伐珠单抗(非鳞癌)(2A 类证据) <sup>[46]</sup>  活检评估耐药基因 <sup>[26-28]</sup> 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

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;

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  $\geq 3$  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

## 5.2 ALK 阳性非小细胞肺癌的治疗

分期	分层	基本策略	可选策略
IV 期 ALK 阳性非小细胞肺癌一线治疗		克唑替尼(1 类证据) <sup>[34]</sup> 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) <sup>b,[34,41,42]</sup>  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) <sup>[35]</sup>
IV 期 ALK 阳性非小细胞肺癌二线治疗及二线后治疗	局部进展 <sup>[35,37]</sup>	继续克唑替尼治疗±局部治疗(2A 类证据) <sup>[13]</sup>	
	缓慢进展 <sup>[35,37]</sup>		
	快速进展 <sup>[35,37]</sup>	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) <sup>[34,41,42]</sup>	其他 ALK 抑制剂临床研究(2A 类证据) <sup>[43-46]</sup>
	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

b. 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

### 注释：

一代 EGFR-TKI 包括厄洛替尼、吉非替尼、埃克替尼。EGFR 突变预测 EGFR-TKI 疗效地位奠定后，多个研究以及 meta 分析证实在 EGFR 突变患者中，EGFR-TKI 治疗化疗失败后的

患者中位 PFS 与一线治疗相似, 故对因各种原因未能明确基因类型而接受了化疗的患者, 进展后再次活检明确诊断为 EGFR 突变, 推荐接受 EGFR-TKI 治疗; 部分在确诊 EGFR 突变前接受化疗的患者明确 EGFR 突变后, 除了推荐接受 EGFR-TKI 治疗外, 也可选择继续化疗至疾病进展或不能耐受后换用厄洛替尼、吉非替尼或埃克替尼。非鳞癌 EGFR 突变患者因各种原因在接受 EGFR-TKI 治疗前接受了化疗时, 可以考虑联合贝伐珠单抗。

针对 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 一线治疗, 多个随机对照研究<sup>[1-7]</sup>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。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 阿法替尼对比化疗一线治疗 EGFR 突变晚期 NSCLC 的 III 期随机对照研究 LUX Lung3<sup>[8]</sup>和 LUX Lung6<sup>[9]</sup>, 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 11.0 vs. 5.6 月,  $P<0.0001$ ), 已经被 FDA 批准用于 19 外显子缺失或 21 外显子 L858R EGFR 突变的转移性 NSCLC 患者的一线治疗。一、二代 EGFR-TKI 之间也进行了头对头的对比, 阿法替尼在 EGFR 突变患者中与一代吉非替尼头对头比较的 IIB 期研究 LUX Lung7<sup>[10]</sup>显示中位 PFS 有 0.1 月的提高(11.0 月 vs. 10.9 月,  $P=0.0165$ ), 差异具统计学意义。

为了能在 EGFR-TKI 治疗的基础上进一步为患者带来获益, 已进行了大量的联合治疗模式的探索, 包括在 EGFR-TKI 治疗的基础上联合化疗或者贝伐珠单抗。EGFR-TKI 联合化疗模式包括了化疗联合交替或者同步每日 EGFR-TKI: III 期随机对照研究 FASTACT-2 研究<sup>[11]</sup>中对比化疗联合交替厄洛替尼和单纯化疗一线治疗晚期 NSCLC, 在 EGFR 突变患者中显示联合治疗组中位 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 月,  $P=0.0092$ ), 联合治疗组的中位 PFS 和 OS 也较单药 EGFR-TKI 历史数据有提高。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。

EGFR-TKI 在经过中位 8-13 月的疾病控制后, 最终会出现耐药, 根据患者临床进展模式选择治疗已经被证明具有指导临床实践的意义, 参考具体临床评估标准将 EGFR-TKI 进展患者分为三种类型<sup>[12]</sup>: 局部进展型、缓慢进展型和快速进展型。对于局部进展型患者, 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 4.0-10.9 月; 亚组分析显示相比多发进展以及出现颅外进展的患者, 孤立进展或单纯颅内进展患者疗效更佳<sup>[13-18]</sup>。对于缓慢进展型患者, 前瞻性研

研究 ASPIRATION<sup>[19]</sup>探索了在 EGFR 突变晚期 NSCLC 患者中，一线厄洛替尼在缓慢进展后继续使用厄洛替尼的疗效；结果显示继续用药患者中位 PFS 在 11 月(PFS1)的基础上延长到 14.1 月，获得 3.1 月的 PFS 获益；其他观察性研究以及回顾性分析亦有相似的结论<sup>[20-21]</sup>。

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 是否能为进一步使患者获益尚有争议，IMPRESS 研究<sup>[22,23]</sup>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。

随着检测技术的提高，EGFR-TKI 耐药后再活检基因分析提示 T790M 突变占耐药原因的主导地位，比例达到 50%甚至更高<sup>[24-26]</sup>。三代 EGFR-TKI 已有针对 T790M 突变阳性的临床研究的药物包括 AZD9291，AZD9291(Osimertinib)已经被 FDA 批准用于 EGFR-TKI 耐药后 T790M 突变患者；其 ORR 为 61%，中位 PFS 为 9.6 月；但对 T790M 突变阴性患者，AZD9291 的 ORR 和中位 PFS 分别仅为 21%和 2.8 月<sup>[27-30]</sup>。AZD9291 针对 T790M 突变阳性的 III 期临床研究正在进行中(AURA3, NCT02151981; FLAURA, NCT02296125)。

其他的耐药原因还包括 EGFR 扩展、MET 扩增、HER2 扩增、PIK3CA 突变、BRAF 突变以及 SCLC 转换等原因<sup>[24-26]</sup>，目前针对 BRAF、PIK3CA、HER2、MET 等多个靶点都有相应的临床试验在进行中。

另外免疫治疗也获得了可喜的进展，CheckMate017<sup>[31]</sup>和 CheckMate057<sup>[32]</sup>分别在晚期肺鳞癌及非鳞癌中证实了 Nivolumab 相对于化疗显著延长了患者的总生存。基于此两项研究，2015 年 FDA 批准 Nivolumab 用于晚期 NSCLC 二线治疗；另一个免疫检查点抑制剂 Pembrolizumab 也在 KEYNOTE-010 研究<sup>[33]</sup>中取得较好的结果，同年被 FDA 批准用于 PD-L1 表达阳性的晚期(转移性)NSCLC 的二线治疗。但免疫治疗在驱动基因阳性患者中的疗效仍有待确定。

目前第二和第三代靶向药物以及免疫治疗药物仍未在中国上市，但对 EGFR-TKI 耐药后患者鼓励再次活检检测耐药基因，根据检测结果参加相应的临床研究，也期待这些药物能早日在中国获批、为患者带来福音。

ALK 阳性晚期 NSCLC 的一线标准治疗药物是克唑替尼。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 分别为 10.9 月和 7.0 月( $P<0.001$ )，ORR 显著提高，分别为 74%和 45%( $P<0.001$ )<sup>[34]</sup>。针对 ALK 阳性亚裔人群的克唑替尼对比化疗一线治疗的 PROFILE 1029 研究也达到了主要研究终点，表明在亚裔人群一线克唑替尼治疗明显优于标准含铂化疗(NCT01639001)。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<sup>[35]</sup>。由于克唑替尼价格昂贵，故在 ALK+晚期非小细胞肺癌治疗上，仍然保留含铂双药化疗为基本策略之一。

克唑替尼治疗出现疾病进展，可参考 EGFR-TKI 临床失败模式进行临床进展分类<sup>[12]</sup>。NCCN 指南推荐根据患者症状，转移部位，单发/多发病灶决定克唑替尼耐药后的治疗<sup>[34]</sup>。回顾性研究表明克唑替尼治疗进展模式表现为三种主要进展模式：仅新发病灶，仅靶病灶进展，新发病灶和非靶病灶进展，约各占 1/4，全面进展较少，仅 5%<sup>[36]</sup>。研究发现克唑替尼耐药后大部分耐药机制仍然依赖 ALK 通路，包括：ALK 激酶域二次突变(包括 C1156Y、L1196M 等多个位点突变)和 ALK 拷贝数增加<sup>[37]</sup>。但目前并未出现类似 EGFR 突变 EGFR-TKI 耐药单个位点突变占主导地位的情况，二代 ALK 抑制剂临床研究也未曾按照具体位点分组分析疗效与突变的关系，具体耐药基因也未能如 T790M 突变一样对临床治疗选择产生巨大的影响<sup>[37-39]</sup>。故此仅为基础或临床研究参考。

对于克唑替尼治疗后出现局部进展或缓慢进展后，如果一般情况良好，且无显著临床症状恶化，可继续口服克唑替尼，并针对局部病灶进行治疗。回顾性研究分析比较了克唑替尼治疗进展后是否接受克唑替尼继续治疗的临床获益，120 例 ALK 阳性并且克唑替尼治疗进展后的患者接受了继续克唑替尼治疗，发现接受继续克唑替尼治疗的患者 PS 0-1 比例更高(vs.未继续克唑替尼患者，P=0.02)，PD 后 OS 更长达 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)<sup>[36]</sup>。

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%<sup>[34]</sup>。回顾性研究表明培美曲塞/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<sup>[40,41]</sup>。目前其他 ALK 抑制剂包括 Ceritinib 和 Alectinib，已被 FDA 批准用于晚期 ALK 阳性 NSCLC 克唑替尼耐药后的治疗。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<sup>[43]</sup>。另一项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<sup>[43]</sup>。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<sup>[44]</sup>。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<sup>[45]</sup>。

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 <sup>a</sup>	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。

## 参考文献

1. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med. 2009 Sep 3;361(10):947-57.
2. Han JY, Park K, Kim SW, et al. First-SIGNAL: first-line single-agent iressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. J Clin Oncol. 2012 Apr 1;30(10):1122-8.
3. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. N Engl J Med. 2010 Jun 24;362(25):2380-8.
4. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2010 Feb;11(2):121-8.
5. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. 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. Lancet Oncol. 2012 Mar;13(3):239-46.
6. Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol. 2011 Aug;12(8):735-42.
7. Wu YL, Zhou C, Liang CK, et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. Ann Oncol. 2015 Sep;26(9):1883-9.
8. Sequist LV, Yang JCH, Yamamoto N, et al. Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutation. J Clin Oncol. 2013 Sep

- 20;31(27):3327-34.
9. Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Feb;15(2):213-22.
  10. Park K, Tan EH, O'Byrne K, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016 May;17(5):577-89.
  11. Wu YL, Lee JS, Thongprasert S, et al. Intercalated combination of chemotherapy and erlotinib for patients with advanced stage non-small-cell lung cancer (FASTACT-2): a randomised, double-blind trial. *Lancet Oncol.* 2013 Jul;14(8):777-86.
  12. Yang JJ, Chen HJ, Yan HH, et al. Clinical modes of EGFR tyrosine kinase inhibitor failure and subsequent management in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2013 Jan;79(1):33-9.
  13. Weickhardt AJ, Scheier B, Burke JM, et al. Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2012 Dec;7(12):1807-14.
  14. Conforti F, Catania C, Toffalorio F, et al. EGFR tyrosine kinase inhibitors beyond focal progression obtain a prolonged disease control in patients with advanced adenocarcinoma of the lung. *Lung Cancer.* 2013 Sep;81(3):440-4.
  15. Shukuya T, Takahashi T, Naito T, et al. Continuous EGFR-TKI administration following radiotherapy for non-small cell lung cancer patients with isolated CNS failure. *Lung Cancer.* 2011 Dec;74(3):457-61.
  16. Yu HA, Sima CS, Huang J, et al. Local therapy with continued EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy as a treatment strategy in EGFR-mutant advanced lung cancers that have developed acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *J Thorac Oncol.* 2013 Mar;8(3):346-51.
  17. Hong SH, Jeon E, Kim YS, et al. Clinical outcomes of continuing EGFR receptor tyrosine kinase inhibitors after recist progression of bone metastasis in EGFR-mutant NSCLC. *Lung Cancer* 2013; 80(Suppl 1):S35.
  18. Parra HJS, Chiari R, Bearz A, et al. A retrospective analysis of the clinical responses to EGFR-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) continuous treatment beyond single site disease progression in metastatic nonsmall cell lung cancer patients who benefited from prior egfrtki therapy. *J Thorac Oncol* 2011; 6(6 Suppl 2):S1254.
  19. Park K, Yu CJ, Kim SW, et al. First-Line Erlotinib Therapy Until and Beyond Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Progression in Asian Patients With Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: The ASPIRATION Study. *JAMA Oncol.* 2016 Mar;2(3):305-12.
  20. Hosomi Y, Tanai C, Yoh K, et al. Observational study of treatment with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKI) in activating EGFR-mutation-positive (EGFRm+) advanced or recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC) after radiologic progression to first-line therapy with EGFR-TKI. *J Clin Oncol* 2014; 32(15s suppl): abstr 8071.
  21. Chen Q, Quan Q, Ding L, et al. Continuation of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor treatment prolongs disease control in non-small-cell lung cancers with acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Oncotarget.* 2015 Sep 22;6(28):24904-11.
  22. Soria JC, Wu YL, Nakagawa K, et al. Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2015 Aug;16(8):990-8.
  23. Soria JC, Kim SW, Wu YL, et al. Gefitinib/Chemotherapy vs Chemotherapy in EGFR Mutation Positive NSCLC Resistant to First-Line Gefitinib: IMPRESS T790M Subgroup Analysis. 2015 WCLC Oral 17.08.



24. Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med*. 2011 Mar 23;3(75):75ra26.
25. Cortot AB, Jänne PA. Molecular mechanisms of resistance in epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinomas. *Eur Respir Rev*. 2014 Sep;23(133):356-66.
26. Matikas A, Mistriotis D, Georgoulas V, et al. Current and Future Approaches in the Management of Non-Small-Cell Lung Cancer Patients With Resistance to EGFR TKIs. *Clin Lung Cancer*. 2015 Jul;16(4):252-61.
27. Jänne PA, Yang JC, Kim DW, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015 Apr 30;372(18):1689-99.
28. Sequist LV, Soria JC, Goldman JW, et al. Rociletinib in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015 Apr 30;372(18):1700-9.
29. Sequist LV, Soria JC, Shirish M, et al. First-in-human evaluation of CO-1686, an irreversible, highly selective tyrosine kinase inhibitor of mutations of EGFR (activating and T790M). *J Clin Oncol* 2014; 32(15s suppl): abstr 8010.
30. Kim DW, Lee DH, Kang JH, et al. Clinical activity and safety of HM61713, an EGFR-mutant selective inhibitor, in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) with EGFR mutations who had received EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs). *J Clin Oncol* 2014; 32(15s suppl): abstr 8011.
31. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 9;373(2):123-35.
32. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Oct 22;373(17):1627-39.
33. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Apr 9;387(10027):1540-50.
34. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2014 Dec 4;371(23):2167-77.
35. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines<sup>®</sup>) Non-Small Cell Lung Cancer (Version 4. 2016)
36. Ou SH, Janne PA, Bartlett CH, et al. Clinical benefit of continuing ALK inhibition with crizotinib beyond initial disease progression in patients with advanced ALK-positive NSCLC. *Ann Oncol*. 2014 Feb;25(2):415-22.
37. Camidge DR, Pao W, Sequist LV. Acquired resistance to TKIs in solid tumours: learning from lung cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014 Aug;11(8):473-81.
38. Janne PA, Yang JC, Kim DW, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015 Apr 30;372(18):1689-99.
39. Sequist LV, Soria JC, Goldman JW, et al. Rociletinib in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015 Apr 30;372(18):1700-9.
40. Shaw AT, Varghese AM, Solomon BJ, et al. Pemetrexed-based chemotherapy in patients with advanced, ALK-positive non-small cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2013 Jan;24(1):59-66.
41. Lee HY, Ahn HK, Jeong JY, et al. Favorable clinical outcomes of pemetrexed treatment in anaplastic lymphoma kinase positive non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2013 Jan;79(1):40-5.
42. Ou SH, Ahn JS, De Petris L, et al. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. *J Clin Oncol*. 2016 Mar 1;34(7):661-8.
43. Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung

- cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Feb;17(2):234-42.
44. Mok T, Spigel D, Felip E, et al. ASCEND-2: A single-arm, open-label, multicenter phase II study of Ceritinib in adult patients (pts) with ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with chemotherapy and crizotinib (CRZ). *J Clin Oncol* 2015; 33(15s suppl): abstr 8059.
  45. Shaw AT, Kim DW, Mehra R, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014 Mar 27;370(13):1189-97.
  46. A phase 2 study of bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel in patients with non-squamous non-small-cell lung cancer harboring mutations of epidermal growth factor receptor (EGFR) after failing first-line EGFR-tyrosine kinase inhibitors (HANSHIN Oncology Group 0109). *Lung Cancer*. 2015 Feb;87(2):136-40.

## 6. IV 期无驱动基因、非鳞癌非小细胞肺癌的治疗

分期	分层	基本策略	可选策略
IV 期无驱动基因、非鳞癌非小细胞肺癌一线治疗	PS=0~1	<p>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)<sup>[1,2]</sup>            顺铂+多西他赛(1 类证据)<sup>[3]</sup>            顺铂+紫杉醇(1 类证据)<sup>[4]</sup>            顺铂+长春瑞滨(1 类证据)<sup>[1,3,5]</sup>            顺铂+培美曲塞(1 类证据)<sup>[8]</sup></p> <p>卡铂为基础的双药            卡铂+吉西他滨(1 类证据)<sup>[6]</sup>            卡铂+多西他赛(1 类证据)<sup>[3]</sup>            卡铂+紫杉醇(1 类证据)<sup>[1]</sup>            卡铂+长春瑞滨(1 类证据)<sup>[7]</sup>            卡铂+培美曲塞(1 类证据)<sup>[?]</sup></p>	<p>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<sup>[10-11]</sup>。(1 类证据)</p> <p>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<sup>[12-14, 15-19]</sup>。(1 类证据)</p>
	PS=2	单药化疗 吉西他滨(2A 类证据) <sup>[21,22]</sup> 紫杉醇(2A 类证据) <sup>[23-25]</sup> 长春瑞滨(2A 类证据) <sup>[26]</sup> 多西他赛(2A 类证据) <sup>[26,27]</sup> 培美曲塞(2A 类证据) <sup>[28, 29]</sup>	
IV 期无驱动基因、非鳞癌非小细胞肺癌二线治疗	PS=0~2	单药化疗 <sup>[29, 31]</sup> ： 多西他赛(1 类证据) <sup>[32]</sup> ， 培美曲塞(2A 类证据) <sup>[33]</sup> (如一线未给同一药物)	鼓励患者参加临床研究 <sup>[34,35]</sup>
	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

### 注释：

无驱动基因，PS0-1 分的非鳞非小细胞肺癌患者一线标准治疗为含铂双药化疗<sup>[1-7]</sup>，具体药物用法，用量及周期数见表 1。对于非鳞非小细胞肺癌，培美曲塞联合顺铂的疗效较吉西他滨联合化疗可以明显延长生存期，腺癌亚组中位生存期分别为 12.6 月比 10.9 月，大细胞亚组中位生存期分别为 10.4 月比 6.7 月，并且耐受性更好<sup>[8]</sup>。紫杉醇(白蛋白结合型)联合卡铂是另一个新的一线治疗晚期 NSCLC 的有效方案。III 期临床试验结果显示，对于晚期肺鳞癌患者紫杉醇(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。亚组分析显示，对于年龄大于 70 岁的老年患者，与紫杉醇联合卡铂方案相比，紫杉醇(白蛋白结合型)联合卡铂方案显著提高了 OS。除此之外，紫杉醇(白蛋白结合型)严重周围神经毒性及中性粒细胞减少的发生率明显低于紫杉醇组<sup>[9]</sup>。一项大型 III 期临床研究 PARAMOUNT 证实在培美曲塞联合顺铂四周期后无进展患者继续应用培美曲塞维持治疗直到疾病进展或不可耐受的毒性，与安慰剂相比可延长 PS 评分为 0-1 患者 PFS(4.1 月 vs. 2.8 月)及 OS(13.9 月 vs. 11.0 月)<sup>[10-11]</sup>。

贝伐珠单抗在东西方人群进行的多个临床研究(ECOG4599, AVAiL, BEYOND)显示，贝伐珠单抗组的中位 PFS 较单纯化疗组显著延长，疾病进展风险下降。中位 OS 显著延长。显著改善了客观缓解率 ORR 和疾病控制率 DCR。在安全性方面，合用贝伐珠单抗较单纯化疗组，其安全性特性与已知的不良事件一致<sup>[12-14]</sup>。

贝伐珠单抗采用静脉输注的方式给药，首次静脉输注时间需持续 90 分钟。如果第一次输注耐受性良好，则第二次输注的时间可以缩短到 60 分钟。如果患者对 60 分钟的输注也具有好的耐受性，那么随后进行的所有输注都可以用 30 分钟的时间完成。建议贝伐珠单抗的治疗直至疾病进展或出现不可耐受的毒性为止。

一项贝伐珠单抗用于脑转移患者的荟萃分析<sup>[15]</sup>，纳入 13 项随机对照临床研究共 8443 例患者，其中贝伐珠单抗组和非贝伐珠单抗组分别为 91 例、96 例患者伴隐匿性脑转移，两组脑出血发生率分别为 3.3%和 1.0%，另外 2 项入组开放性、单臂、安全性分析研究 SAiL<sup>[16]</sup>和 ATHENA<sup>[17]</sup>(n= 4382)，伴有脑转移的患者共 321 例，接受贝伐珠单抗治疗脑出血发生率为 0.9%；而另外 2 项前瞻临床研究 PASSPORT<sup>[18]</sup>和 ATLAS<sup>[19]</sup>(n=845)共纳入了经过治疗的脑转移患者 131 例，脑出血发生率为 0.8%，所有结果均分析提示贝伐珠单抗的治疗未增加脑转移患者 CNS 出血率。

一项 III 期临床试验的结果显示，在长春瑞滨联合顺铂方案一线化疗的基础上联合重组人血管内皮抑素，能显著延长晚期 NSCLC 患者的有效率和中位至疾病进展时间，两组之间毒副反应无显著差异<sup>[20]</sup>。重组人血管内皮抑素为静脉给药，临用时将本品加入 250~500 ml 生理盐水中，匀速静脉点滴，滴注时间 3~4 小时。与 NP 化疗方案联合给药时，本品在治疗周期的第 1~14 日，每天给药一次，每次 7.5 mg /m<sup>2</sup>(1.2×10<sup>5</sup>U/m<sup>2</sup>)，连续给药 14 天，休息一周，再继续下一周期治疗。通常可进行 2~4 个周期的治疗组人血管内皮抑素用量为 15mg/日，连续 14 天静脉滴注，每 21 天为一个周期。

维持治疗模式和贝伐珠单抗的使用均需考虑成本效益。根据 CSCO 指南的制定原则，本指南不将其列入基本策略加以推荐，但 III 期临床试验结果显示这两种模式确实能改善患

者的生存，因此在不考虑成本效益的情况下，推荐为可选策略。重组人血管内皮抑素除了成本效益因素外，还需长时间住院治疗，这是晚期非小细胞肺癌治疗需着重考虑的问题。

对于 PS 评分为 2 分的患者，多项临床研究证实，与最佳支持治疗(BSC)相比，单药化疗可以延长生存期并提高生活质量。可选的单药化疗包括：吉西他滨，长春瑞滨，紫杉醇，多西他赛及培美曲塞<sup>[21-30]</sup>。PS 评分大于等于 3 分的患者不建议使用细胞毒类药物化疗，建议采用最佳支持治疗。

对于一线或维持治疗后进展的患者建议多次取材、多次活检，尽量寻找到驱动基因，鼓励患者加入临床研究。对于无法进入临床研究 PS 评分为 0-2 分的患者给予二线化疗。在二线治疗中，两药方案化疗较单药化疗并未显示生存获益<sup>[31]</sup>。单药化疗可以改善疾病相关症状及 OS。二线治疗可选方案包括多西他赛及培美曲塞<sup>[32,33]</sup>，具体药物用法，用量见表 2。对于无驱动基因的非鳞非小细胞肺癌，原则上不建议使用靶向治疗药物，但对于无法获取生物标本以致于驱动基因状态未明的非吸烟或少吸烟的腺癌患者，标准化疗失败后也可以考虑尝试 EGFR-TKI。

免疫治疗药物为非鳞非小细胞肺癌的治疗提供了新的治疗选择。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。CheckMate057 研究<sup>[34]</sup>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，中位生存期分别为 12.2 月和 9.4 月，且 3 或 4 级不良事件发生率明显低于对照组(10% vs. 54%)。KEYNOTE-010 研究<sup>[35]</sup>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，其中 2mg/kg 组中位生存期为 10.4 月，10mg/kg 组中位生存期为 12.7 月，多西他赛组则为 8.5 月，同时治疗组 3-5 级不良事件发生率明显低于对照组(13% vs. 16% vs. 35%)。目前该两种药物的注册研究已经或将要在中国开展，对于符合入组要求的患者可鼓励参与临床研究。

目前多数临床研究只入组 PS 评分小于或等于 2 分的患者，缺乏 PS3-4 分患者中的研究数据，但 BR.21<sup>[36]</sup> 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，其中纳入 63 例 PS 为 3 分的患者，对这部分患者厄洛替尼治疗可降低 20% 的死亡风险(HR=0.8, P=0.33)，对 PS2-3 分患者，厄洛替尼治疗降低了 23% 的死亡风险。ISEL 研究预设亚洲亚组分析<sup>[37]</sup>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。

一项双盲的 III 期临床研究 ISEL 预设亚洲亚组分析<sup>[37]</sup>及吉非替尼中国注册研究<sup>[38]</sup>，比较吉非替尼加最佳支持治疗(BSC)与安慰剂加 BSC 用于在既往接受过一个或两个化疗方案患者，结果显示，吉非替尼可改善疾病相关症状及延长生存期。另外一项双盲的 III 期临床研究 BR 21 入组了 PS 0-3 分既往接受过一个或两个化疗方案治疗的患者，结果显示厄洛替尼可显著改善症状并延长患者生存期。

**表 4.1.6.1 常用非小细胞肺癌一线化疗方案**

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

**表 4.1.6.2 常用非小细胞肺癌二线化疗方案**

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

**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

## 参考文献:

1. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol*. 2007 Feb;18(2):317-23.
2. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 20;26(21):3543-51.
3. Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol*. 2003 Aug 15;21(16):3016-24.
4. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002 Jan 10;346(2):92-8.
5. Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol*. 2001 Jul 1;19(13):3210-8.
6. Danson S, Middleton MR, O'Byrne KJ, et al. Phase III trial of gemcitabine and carboplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin or mitomycin, vinblastine, and cisplatin in patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer*. 2003 Aug 1;98(3):542-53.
7. Riedel RF, Andrews C, Garst J, et al. A phase II trial of carboplatin/vinorelbine with pegfilgrastim support for the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2007 Jun;2(6):520-5.
8. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 20;26(21):3543-51.
9. Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 10;30(17):2055-62.
10. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012 Mar;13(3):247-55.
11. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, et al. PARAMOUNT: final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2013 Aug 10;31(23):2895-902.
12. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006 Dec 14;355(24):2542-50.
13. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 10;27(8):1227-34.
14. Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. BEYOND: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Phase III Study of First-Line Carboplatin/Paclitaxel Plus Bevacizumab or Placebo in Chinese Patients With Advanced or Recurrent Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2015 Jul 1;33(19):2197-204.
15. Besse B, Lasserre SF, Compton P, et al. Bevacizumab safety in patients with central nervous system

- metastases. *Clin Cancer Res*. 2010 Jan 1;16(1):269-78.
16. Crinò L, Dansin E, Garrido P, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (SAiL, MO19390): a phase 4 study. *Lancet Oncol*. 2010 Aug;11(8):733-40
  17. Pierga J, Pritchard KI, Cortes-Funes H, et al. MO19391: An open-label safety study of bevacizumab plus taxane-based therapy as first-line treatment of patients with locally recurrent (LR) or metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2008; 26(15s suppl): abstr1140.
  18. Socinski MA, Langer CJ, Huang JE. Safety of bevacizumab in patients with non-small-cell lung cancer and brain metastases. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 1;27(31):5255-61
  19. Polikoff J, Hainsworth JD, Fehrenbacher L, et al. Safety of bevacizumab (Bv) therapy in combination with chemotherapy in subjects with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated on ATLAS. *J Clin Oncol* 2008; 26(15s suppl): abstr8079.
  20. Wang JW, Sun Y, Liu YY, et al. Phase III double-blind randomized controlled multicenter clinical study of human recombinant vascular endothelial inhibition combined NP treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. 2005 Aug 20;8(4):283-90.
  21. Zatloukal P, Kanitz E, Magyar P, et al. Gemcitabine in locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer: the Central European phase II study. *Lung Cancer*. 1998 Dec;22(3):243-50.
  22. Sederholm C, Hillerdal G, Lamberg K, et al. Phase III trial of gemcitabine plus carboplatin versus single-agent gemcitabine in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: the Swedish Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2005 Nov 20;23(33):8380-8.
  23. Lilenbaum RC, Herndon JE 2nd, List MA, et al. Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the cancer and leukemia group B (study 9730). *J Clin Oncol*. 2005 Jan 1;23(1):190-6.
  24. Ceresoli GL, Gregorc V, Cordio S, et al. Phase II study of weekly paclitaxel as second-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2004 May;44(2):231-9.
  25. Yasuda K, Igishi T, Kawasaki Y, et al. Phase II study of weekly paclitaxel in patients with non-small cell lung cancer who have failed previous treatments. *Oncology*. 2004;66(5):347-52.
  26. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2000 Jun;18(12):2354-62.
  27. Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP, et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Feb 1;27(4):591-8.
  28. Gridelli C, Ardizzoni A, Le Chevalier T, et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an European Experts Panel. *Ann Oncol*. 2004 Mar;15(3):419-26.
  29. Clarke SJ, Abratt R, Goedhals L, et al. Phase II trial of pemetrexed disodium (ALIMTA, LY231514) in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2002 May;13(5):737-41.
  30. Gridelli C, Kaukel E, Gregorc V, et al. Single-agent pemetrexed or sequential pemetrexed/gemcitabine as front-line treatment of advanced non-small cell lung cancer in elderly patients or patients ineligible for platinum-based chemotherapy: A multicenter, randomized, phase II trial. *J Thorac Oncol* 2007 Mar;2(3): 221-9.
  31. Di Maio M, Chiodini P, Georgoulas V, et al. Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*.



- 2009 Apr 10;27(11):1836-43.
32. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2000 May;18(10):2095-103.
  33. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2004 May 1;22(9):1589-97.
  34. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015 Oct 22;373(17):1627-39.
  35. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Apr 9;387(10027):1540-50.
  36. Shepherd FA, Pereira JR, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer *N Engl J Med*. 2005 Jul 14;353(2):123-32.
  37. Chang A, Parikh P, Thongprasert S, et al. Gefitinib (IRESSA) in Patients of Asian Origin with Refractory Advanced Non-small Cell Lung Cancer: Subset Analysis from the ISEL Study. *J Thorac Oncol*. 2006 Oct;1(8):847-55.
  38. Guan ZZ, Zhang L, Li LY, et al. Efficacy of gefitinib on Chinese patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a clinical trial. *Ai Zheng*. 2005 Aug;24(8):980-4.

## 7. IV 期无驱动基因、鳞癌的治疗

分期	分层	基本策略	可选策略
无驱动基因、IV 期鳞癌一线治疗 <sup>a</sup>	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) <sup>[1,2]</sup> 顺铂+多西他赛(1 类证据) <sup>[3]</sup> 顺铂+紫杉醇(1 类证据) <sup>[4]</sup> 顺铂+长春瑞滨(1 类证据) <sup>[1,3,5]</sup> 卡铂为基础的双药 卡铂+吉西他滨(1 类证据) <sup>[6]</sup> 卡铂+多西他赛(1 类证据) <sup>[3]</sup> 卡铂+紫杉醇(1 类证据) <sup>[1]</sup> 卡铂+长春瑞滨(1 类证据) <sup>[7]</sup>	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) <sup>[8,9]</sup> 吉西他滨+长春瑞滨(1 类证据) <sup>[9]</sup>	
	PS=2	单药化疗： 吉西他滨(2A 类证据) <sup>[10-12]</sup> 紫杉醇(2A 类证据) <sup>[13-15]</sup> 长春瑞滨(2A 类证据) <sup>[16]</sup> 多西他赛(2A 类证据) <sup>[16,17]</sup>	不适合细胞毒药物化疗的可选择最佳支持治疗
二线治疗 <sup>b</sup>		单药化疗： 多西他赛(2A 类证据) <sup>[16,18]</sup> 吉西他滨(2A 类证据) <sup>[19-21]</sup> 长春瑞滨(2A 类证据) <sup>[16]</sup> 异环磷酰胺(2A 类证据) <sup>[16]</sup>	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

### 注释：

驱动基因阴性、PS 评分 0-1 的 IV 期肺鳞癌的一线标准治疗是含铂双药化疗，不适合铂类化疗的情况下可考虑不含铂的双药联合方案，化疗周期数为 4-6 周期。在一项探讨吉西他滨联合顺铂诱导化疗后吉西他滨维持治疗或厄洛替尼维持治疗的 III 期随机临床研究中<sup>[10]</sup>，与观察组相比，单药吉西他滨组 PFS 显著延长[3.8 月 vs. 1.9 月；HR=0.56 (95% CI:0.44-0.72), P<0.001]，厄洛替尼组 PFS 也显著延长[2.9 月 vs. 1.9 月；HR=0.69(95% CI: 0.54-0.88)，P=0.003]。在另一项吉西他滨联合顺铂诱导化疗后吉西他滨维持治疗对比最佳支持治疗的研究中<sup>[22]</sup>，吉西他滨维持治疗的 TTP 较对照组显著延长(3.6 月 vs. 2 月，P<0.001)，

在 KPS>80 分的患者中,吉西他滨维持治疗组有显著的总生存获益[25.3 月 vs. 12.2 月, HR=2.1(95%CI:1.2-3.8)],而在 KPS≤80 分的患者中,吉西他滨维持化疗组未显示总生存优势[10.0 月 vs. 10.8 月, HR=0.8(95%CI:0.5-1.3)]。因此,对于诱导化疗 4 个周期缓解或稳定、且体力状态评分好、化疗耐受性好的患者,吉西他滨维持治疗是可选策略之一。此外,一项一线吉西他滨联合顺铂化疗后立即给予多西他赛维持治疗对比进展后再行多西他赛化疗的 III 期临床研究显示<sup>[23]</sup>,立即给予多西他赛化疗组有 3 月的 PFS 获益(5.7 月 vs. 2.7 月, P=0.0001)和 2.6 月的 OS 获益(12.3 月 vs. 9.7 月, P=0.0853),因此吉西他滨联合顺铂诱导化疗后的维持治疗也可选择多西他赛。是否进行维持治疗的决定需综合考虑患者 PS 评分、对含铂双药的反应、化疗耐受性以及患者意愿。

对于 PS 评分为 2 的患者,单药化疗是标准治疗。一项入组了 391 例患者的 III 期随机临床研究探讨了卡铂/紫杉醇联合方案对比吉西他滨或长春瑞滨单药治疗 PS2 分的患者<sup>[24]</sup>,联合化疗组的 TTP 较单药组有统计学优势(4.6 月 vs. 3.5 月, P<0.001),但 OS 无统计学优势(8.0 月 vs. 6.6 月, P=0.184),联合化疗组的 3-4 级毒性发生率高于单药组(40% vs. 22%)。因此,对 PS 评分为 2 的患者可酌情给予紫杉醇/卡铂的联合化疗,但需根据患者整体情况权衡获益和毒性。对于不适合细胞毒药物化疗的患者行最佳支持治疗。

老年患者应谨慎选择化疗方案。MILES 研究中<sup>[25]</sup>,吉西他滨联合长春瑞滨对比吉西他滨或长春瑞滨单药组未获得生存优势,支持老年患者应采用单药化疗。但在 IFCT-0501 研究中<sup>[26]</sup>,紫杉醇联合卡铂(紫杉醇每周给药,卡铂每月给药)对比吉西他滨单药或长春瑞滨单药却显著延长了 OS[10.3 月 vs. 6.2 月, HR=0.64(95%CI:0.52-0.78), P<0.0001],同时,联合化疗组的 3-4 级毒性发生率也较单药组明显升高(中性粒细胞减少 48.4% vs. 12.4%,中性粒细胞减少性发热 9.4% vs. 2.7%,贫血 9.4% vs. 4.4%,血小板减少 6.7% vs. 0.9%,乏力 10.3% vs. 5.8%,感觉神经毒性 3.1% vs. 0.4%,等)。据此,老年患者推荐单药化疗,在充分评估 PS 评分、器官功能以及伴随疾病等多种因素的情况下,谨慎使用双药化疗。

对于一线或维持治疗进展的患者,二线建议多西他赛或吉西他滨单药化疗。一项入组了 373 例的 III 期临床研究对比了多西他赛 100mg/m<sup>2</sup>(D100)和 75mg/m<sup>2</sup>(D75)两个剂量组和长春瑞滨或异环磷酰胺(V/I)二线治疗含铂化疗后的患者<sup>[16]</sup>,虽然多西他赛组的有效率高于长春瑞滨或异环磷酰胺(10.8% vs. 6.7% vs. 0.8%, D100 vs. V/I P=0.001, D75 vs. V/I P=0.036, D vs. V/I P=0.002),但三组的总生存无统计学差异,

因此，在不适合多西他赛或吉西他滨化疗的情况下，也可选择长春瑞滨或异环磷酰胺单药进行化疗。疾病进展后建议再次进行肿瘤组织活检或液体活检，尽量寻找驱动基因，并鼓励患者参加新药临床研究。

除了上表中所列出的治疗方案外，还有些新药目前已在其他国家获批用于治疗 IV 期肺鳞癌(详见下表)。

一项白蛋白结合型紫杉醇联合卡铂对比紫杉醇联合卡铂一线治疗晚期非小细胞肺癌的 III 期随机对照临床研究显示<sup>[27]</sup>，在鳞癌亚组中，白蛋白紫杉醇组有效率明显高于对照组[41% vs. 24%，缓解比值比(OR)=1.680(95% CI:1.271- 2.221)，P<0.001]；全组患者中，白蛋白紫杉醇组与对照组 PFS 和 OS 相当，据此，FDA 和欧盟批准了白蛋白紫杉醇联合卡铂用于非小细胞肺癌的一线治疗。

免疫治疗在鳞癌中也取得了突破性进展。在 CheckMate017 研究中<sup>[28]</sup>，免疫检查点抑制剂 Nivolumab 二线治疗晚期肺鳞癌，比传统二线化疗多西他赛延长了 3.2 月的总生存[9.2 月 vs. 6.0 月，HR=0.59 (95%CI:0.44–0.79)，P<0.001]，有效率也明显提高(20% vs. 9%，P=0.008)，同时，3-4 级不良反应却明显低于对照组(7% vs. 55%)，据此，FDA 和欧盟批准了 Nivolumab 用于肺鳞癌的二线治疗。另一个免疫检查点抑制剂 Pembrolizumab 也在 KEYNOTE-010 研究中取得较好的结果<sup>[29]</sup>，Pembrolizumab 10mg/Kg 组和 2mg/Kg 组对比多西他赛分别取得了 4 月[12.7 月 vs. 8.5 月，HR=0.61(95%CI:0.49-0.75) P<0.0001]和 2 月[10.4 月 vs. 8.5 月，HR=0.71(95%CI:0.58-0.88)，P=0.0008]的生存获益，且 3-5 级不良反应发生率也明显低于对照组(16% vs. 13% vs. 35%)，基于这项研究结果，FDA 也批准了 Pembrolizumab 用于肺鳞癌的二线治疗。

此外，其他靶向药物也取得了可喜的进展。针对 VEGFR 的单克隆抗体 Ramucirumab 联合多西他赛对比多西他赛单药二线治疗 NSCLC 的 III 期随机对照临床研究显示<sup>[30]</sup>，Ramucirumab 联合多西他赛组取得显著的生存获益[10.5 月 vs. 9.1 月，HR=0.86(95%CI:0.75-0.98)，P=0.023]，因此，Ramucirumab 被 FDA 和欧盟批准可联合多西他赛用于 NSCLC 的二线治疗。针对 EGFR 的单克隆抗体 Necitumumab 联合吉西他滨/顺铂对比单纯吉西他滨联合顺铂一线治疗晚期肺鳞癌的 III 期临床研究显示<sup>[31]</sup>，Necitumumab 联合化疗组也取得了显著的生存获益[11.5 月 vs. 9.9 月，HR=0.84(95%CI:0.74-0.96)，P=0.01]，也因此获得 FDA 和欧盟的认可，批准 Necitumumab 联合吉西他滨/顺铂用于晚期肺鳞癌的一线治疗。

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。

**表 4.1.7.1 新药在美国及欧盟获批适应症(截至 2016.03.05)**

	<b>FDA</b>	<b>EMA</b>
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

#### 参考文献:

1. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol.* 2007 Feb;18(2):317-23.
2. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Jul 20;26(21):3543-51.
3. Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol.* 2003 Aug 15;21(16):3016-24.
4. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2002 Jan 10;346(2):92-8.
5. Kelly K, Crowley J, Bunn PJ, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non--small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol.* 2001 Jul 1;19(13):3210-8.
6. Danson S, Middleton MR, O'Byrne KJ, et al. Phase III trial of gemcitabine and carboplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin or mitomycin, vinblastine, and cisplatin in patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer.* 2003 Aug 1;98(3):542-53.
7. Riedel RF, Andrews C, Garst J, et al. A phase II trial of carboplatin/vinorelbine with pegfilgrastim support for the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007 Jun;2(6):520-5.
8. Pujol JL, Breton JL, Gervais R, et al. Gemcitabine-docetaxel versus cisplatin-vinorelbine in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a phase III study addressing the case for cisplatin. *Ann Oncol.* 2005

- Apr;16(4):602-10.
9. Tan EH, Szczesna A, Krzakowski M, et al. Randomized study of vinorelbine--gemcitabine versus vinorelbine--carboplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2005 Aug;49(2):233-40.
  10. Perol M, Chouaid C, Perol D, et al. Randomized, phase III study of gemcitabine or erlotinib maintenance therapy versus observation, with predefined second-line treatment, after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Oct 1;30(28):3516-24.
  11. Zatloukal P, Kanitz E, Magyar P, et al. Gemcitabine in locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer: the Central European phase II study. *Lung Cancer*. 1998 Dec;22(3):243-50.
  12. Sederholm C, Hillerdal G, Lamberg K, et al. Phase III trial of gemcitabine plus carboplatin versus single-agent gemcitabine in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: the Swedish Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2005 Nov 20;23(33):8380-8.
  13. Lilenbaum RC, Herndon JN, List MA, et al. Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the cancer and leukemia group B (study 9730). *J Clin Oncol*. 2005 Jan 1;23(1):190-6.
  14. Ceresoli GL, Gregorc V, Cordio S, et al. Phase II study of weekly paclitaxel as second-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2004 May;44(2):231-9.
  15. Yasuda K, Igishi T, Kawasaki Y, et al. Phase II study of weekly paclitaxel in patients with non-small cell lung cancer who have failed previous treatments. *Oncology*. 2004;66(5):347-52.
  16. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2000 Jun;18(12):2354-62.
  17. Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP, et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Feb 1;27(4):591-8.
  18. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2000 May;18(10):2095-103.
  19. Crino L, Mosconi AM, Scagliotti G, et al. Gemcitabine as second-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer: A phase II trial. *J Clin Oncol*. 1999 Jul;17(7):2081-5.
  20. Sculier JP, Lafitte JJ, Berghmans T, et al. A phase II trial testing gemcitabine as second-line chemotherapy for non small cell lung cancer. The European Lung Cancer Working Party. 101473.1044@compuserve.com. *Lung Cancer*. 2000 Jul;29(1):67-73.
  21. van Putten JW, Baas P, Codrington H, et al. Activity of single-agent gemcitabine as second-line treatment after previous chemotherapy or radiotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2001 Aug-Sep;33(2-3):289-98.
  22. Brodowicz T, Krzakowski M, Zwitter M, et al. Cisplatin and gemcitabine first-line chemotherapy followed by maintenance gemcitabine or best supportive care in advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial. *Lung Cancer*. 2006 May;52(2):155-63.
  23. Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP, et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Feb 1;27(4):591-8.
  24. Lilenbaum R, Villalor VM, Langer C, et al. Single-agent versus combination chemotherapy in patients with

- advanced non-small cell lung cancer and a performance status of 2: prognostic factors and treatment selection based on two large randomized clinical trials. *J Thorac Oncol.* 2009 Jul;4(7):869-74.
25. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2003 Mar 5;95(5):362-72.
  26. Quoix E, Zalcman G, Oster JP, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2011 Sep 17;378(9796):1079-88.
  27. Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial. *J Clin Oncol.* 2012 Jun 10;30(17):2055-62.
  28. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Jul 9;373(2):123-35.
  29. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016 Apr 9;387(10027):1540-50.
  30. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2014 Aug 23;384(9944):665-73.
  31. Thatcher N, Hirsch FR, Luft AV, et al. Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Jul;16(7):763-74.

## 8. IV 期孤立性转移非小细胞肺癌的治疗

### 8.1 孤立脑或肾上腺转移 NSCLC 的治疗

分期	分层	基本策略	可选策略
孤立性脑或孤立性肾上腺转移	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) <sup>[1-23]</sup>	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) <sup>[24-29]</sup>
	PS 0-1、肺部病灶为 T4 或 N2	脑或肾上腺转移灶放疗+肺部病变序贯或同步放化疗(2B 类证据) <sup>[8, 9, 28-32]</sup>	
	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

#### 注释:

关于非小细胞肺癌孤立性脑或肾上腺转移的治疗目前尚缺乏大样本的前瞻性随机对照临床研究数据, 多为小样本回顾性研究, 证据级别不高。

关于脑部病灶的处理参照脑单发或寡转移(包括其它实体瘤, 其中绝大部分为非小细胞肺癌)的前瞻性随机对照临床研究的结果。对于 PS 0-1 患者, 四项前瞻性随机对照临床研究比较了脑部手术+WBRT 与单 WBRT 的疗效<sup>[1-4]</sup>, 结果显示手术可显著提高患者生存率及局部控制率。

对于不能或不愿手术的患者, 基于 4 项前瞻性随机对照临床研究的结果(包括 2015 年 ASCO 摘要 LBA4): PS 0-1, 脑部 SRS 联合 WBRT 较单纯 SRS 仅提高局部控制率, 并无生存获益, 且增加神经系统并发症, 降低学习和记忆能力<sup>[25-27]</sup>。

关于脑部手术或 SRS/SRT 后是否加 WBRT 存在争议: 目前缺乏前瞻性随机对照比较脑部手术+WBRT 与单独手术的临床研究数据, 既往研究样本量小、年代久远、且对照组为单



独 WBRT 而非单独手术。EORTC 22952-26001 研究<sup>[25]</sup>比较了手术或 SRS 后根据是否行 WBRT 将患者随机分为两组,结果显示加用 WBRT 对总生存期无影响。对于脑部 SRS/SRT 后是否加用 WBRT,多数研究显示加用 WBRT 仅可以提高颅内局部控制率,但不延长总生存期<sup>[25-27]</sup>; RTOG 9508 和 JROSG 99-1 两项研究的二次分析显示:对于分级预后评估(Graded Prognostic Assessment, GPA)高者 SRS 联合 WBRT 有生存获益<sup>[33, 34]</sup>。

WBRT 标准剂量包括 30Gy/10 次,也可以 37.5Gy/15 次,然而在 PS 状态差的患者也可以 20Gy/5 次<sup>[24]</sup>; SRS 单次最大边缘剂量根据肿瘤体积(最大径 $\leq 2.0\text{cm}$ 、2.1-3.0cm、3.1-4.0cm)可以为 24、18、15Gy(RTOG 90-05)<sup>[34]</sup>。

关于肺部病灶的处理,多篇回顾性研究分析显示<sup>[5-15]</sup>, PS 0-1,肺部病变为非 N2 且可完全切除患者,手术治疗较非手术治疗效果好。部分研究显示 T1 患者手术的疗效优于 T2、T3<sup>[5-9, 35]</sup>; N0 者手术疗效优于 N1、N2<sup>[9-15]</sup>,对于 N2 患者,鉴于疗效差,不主张手术治疗<sup>[9-15, 35]</sup>。

对于不能或不愿意手术切除的肺部病灶,可考虑 SBRT<sup>[30-32]</sup>或放化疗<sup>[9-15, 35]</sup>。其放射治疗参照非转移非小细胞肺癌的放射治疗。

关于孤立肾上腺转移 IV 期 NSCLC 的治疗,多个回顾性研究提示<sup>[16-23]</sup>, PS 0-1、肺部病变为非 N2 且可完全切除患者,给予肺部原发病灶完全性手术切除及根治性肾上腺切除术联合系统全身化疗,患者可获益,中位生存可达 11 月~31 月。研究同时提示:对于原发病灶分期较晚特别是有 N2 淋巴结转移患者行手术治疗效果差,不建议手术治疗<sup>[16-18, 20, 23]</sup>。对于不愿意或肺部病灶不能手术切除的患者,针对肺原发病灶 SBRT 或放化疗联合肾上腺转移灶行放疗,患者有生存获益,中位生存达 10.2 月~23 月<sup>[28-31]</sup>。

## 参考文献:

1. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med*. 1990 Feb 22;322(8):494-500.
2. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery. *Ann Neurol*. 1993 Jun;33(6):583-90.
3. Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer*. 1996 Oct 1;78(7):1470-6.
4. Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994 Jul 1;29(4):711-7.
5. Louie AV, Rodrigues G, Yaremko B, et al. Management and prognosis in synchronous solitary resected brain metastasis from non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2009 May;10(3):174-9.

6. Rossi NP, Zavala DC, VanGilder JC. A combined surgical approach to non-oat-cell pulmonary carcinoma with single cerebral metastasis. *Respiration*. 1987;51(3):170-8.
7. Schuchert MJ, Luketich JD. Solitary sites of metastatic disease in non-small cell lung cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2003 Feb;4(1):65-79.
8. Yuksel C, Bozkurt M, Yenigun BM, et al. The outcome of bifocal surgical resection in non-small cell lung cancer with synchronous brain metastases: results of a single center retrospective study. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Oct;62(7):605-11.
9. Bonnette P, Puyo P, Gabriel C, et al. Surgical management of non-small cell lung cancer with synchronous brain metastases. *Chest*. 2001 May;119(5):1469-75.
10. Sundaresan N, Galicich JH. Surgical treatment of single brain metastases from non-small-cell lung cancer. *Cancer Invest*. 1985;3(2):107-13.
11. Hankins JR, Miller JE, Salcman M, et al. Surgical management of lung cancer with solitary cerebral metastasis. *Ann Thorac Surg*. 1988 Jul;46(1):24-8.
12. Torre M, Barbieri B, Bera E, et al. Surgical therapy in lung cancer with single brain metastasis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1988. 2(5): 336-9.
13. Mussi A, Pistolesi M, Lucchi M, et al. Resection of single brain metastasis in non-small-cell lung cancer: prognostic factors. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996 Jul;112(1):146-53.
14. Billing PS, Miller DL, Allen MS, et al. Surgical treatment of primary lung cancer with synchronous brain metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001 Sep;122(3):548-53.
15. Granone P, Margaritora S, D'Andrilli A, et al. Non-small cell lung cancer with single brain metastasis: the role of surgical treatment. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001 Aug;20(2):361-6.
16. Porte HL, Roumilhac D, Graziana JP, et al. Adrenalectomy for a solitary adrenal metastasis from lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1998 Feb;65(2):331-5.
17. Ambrogi V, Tonini G, Mineo TC. Prolonged survival after extracranial metastasectomy from synchronous resectable lung cancer. *Ann Surg Oncol*. 2001 Sep;8(8):663-6.
18. Raz DJ, Lanuti M, Gaissert HC, et al. Outcomes of patients with isolated adrenal metastasis from non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2011 Nov;92(5):1788-92; discussion 1793.
19. Plönes T, Osei-Agyemang T, Krohn A, et al. Surgical Treatment of Extra- pulmonary Oligometastatic Non-small Cell Lung Cancer. *Indian J Surg*. 2015 Dec;77(Suppl 2):216-20.
20. Xu Q, Wang Y, Liu H, et al. Treatment outcome for patients with primary NSCLC and synchronous solitary metastasis. *Clin Transl Oncol*. 2013 Oct;15(10):802-9.
21. Porte H, Siat J, Guibert B, et al. Resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer: a multicenter study. *Ann Thorac Surg*. 2001 Mar;71(3):981-5.
22. Luketich JD, Burt ME. Does resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer improve survival. *Ann Thorac Surg*. 1996 Dec;62(6):1614-6.
23. Mordant P, Arame A, De Dominicis F, et al. Which metastasis management allows long-term survival of synchronous solitary M1b non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012 Mar;41(3):617-22.
24. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet*. 2004 May 22;363(9422):1665-72.
25. Mekhail T, Sombeck M, Sollaccio R. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *Curr Oncol Rep*. 2011 Aug;13(4):255-8.
26. Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs

- stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. JAMA. 2006 Jun 7;295(21):2483-91.
27. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2009 Nov;10(11):1037-44.
  28. Holy R, Piroth M, Pinkawa M, et al. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for treatment of adrenal gland metastases from non-small cell lung cancer. Strahlenther Onkol. 2011 Apr;187(4):245-51.
  29. Shiue K, Song A, Teh BS, et al. Stereotactic body radiation therapy for metastasis to the adrenal glands. Expert Rev Anticancer Ther. 2012 Dec;12(12):1613-20.
  30. Collen C, Christian N, Schallier D, et al. Phase II study of stereotactic body radiotherapy to primary tumor and metastatic locations in oligometastatic nonsmall-cell lung cancer patients. Ann Oncol. 2014 Oct;25(10):1954-9.
  31. De Ruyscher D, Wanders R, van Baardwijk A, et al. Radical treatment of non-small-cell lung cancer patients with synchronous oligometastases: long-term results of a prospective phase II trial (Nct01282450). J Thorac Oncol. 2012 Oct;7(10):1547-55.
  32. Iyengar P, Kavanagh BD, Wardak Z, et al. Phase II trial of stereotactic body radiation therapy combined with erlotinib for patients with limited but progressive metastatic non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2014 Dec 1;32(34):3824-30.
  33. Aoyama H, Tago M, Shirato H. Stereotactic Radiosurgery With or Without Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases: Secondary Analysis of the JROSG 99-1 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2015 Jul;1(4):457-64.
  34. Shaw E, Scott C, Souhami L, et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000 May 1;47(2):291-8.
  35. 吴一龙, 蒋国梁, 廖美琳等. 非小细胞肺癌孤立性转移处理共识. 循证医学. 2007 April; 7(2):109-111.

## 8.2 孤立性骨转移的处理

分期	分层	基本策略	可选策略
孤立性骨转移	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) <sup>[1-7]</sup>	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) <sup>[8, 9]</sup>
	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) <sup>[9-11]</sup>	

### 注释:

关于非小细胞肺癌孤立性骨转移的治疗目前尚缺乏大样本的前瞻性随机对照临床研究

数据。对于 PS 0-1、肺部病变为非 N2 且可完全性切除的患者，多项回顾性研究<sup>[1-4, 6, 7]</sup>显示，肺原发病变手术治疗加骨转移病变放射治疗或手术，联合系统全身化疗和双膦酸盐治疗，患者可获益，中位生存可达 8 月~35 月。对于原发病变分期为 I - II 期的患者，手术的生存获益明显优于 III 期患者<sup>[4]</sup>。对于承重骨转移患者推荐转移灶手术加放疗，可显著降低神经功能损伤，提高 KPS 评分及患者生存质量<sup>[5]</sup>。

对于原发病变能完全切除但由于其他原因无法手术或不愿手术的患者，可考虑原发病变放射治疗和骨转移病变放射治疗，联合系统性全身化疗+双膦酸盐治疗<sup>[8, 9]</sup>，中位 OS 达到 13.5 月~23 月。

对于 PS 0-1、肺部病变为 N2 或 T4 的患者，回顾性研究结果显示原发病变行序贯或同步放化疗，骨转移病变放射治疗，联合系统性全身化疗+双膦酸盐治疗，患者可获益，中位生存期为 13.5-14 月，1、2、3 年的总生存率分别为 58.1%、24.8%、15.8%<sup>[9-11]</sup>。

两项前瞻性随机对照 III 期临床研究结果显示，与安慰剂对比，双膦酸盐能明显降低肺癌骨转移患者的骨相关不良事件发生率，可以和常规抗肿瘤治疗联合使用<sup>[12, 13]</sup>。

## 参考文献:

1. Ashworth AB, Senan S, Palma DA, et al. An individual patient data metaanalysis of outcomes and prognostic factors after treatment of oligometastatic non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2014 Sep;15(5):346-55.
2. Mordant P, Arame A, De Dominicis F, et al. Which metastasis management allows long-term survival of synchronous solitary M1b non-small cell lung cancer? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012 Mar;41(3):617-22.
3. Hanagiri T, Takenaka M, Oka S, et al. Results of a surgical resection for patients with stage IV non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2012 May;13(3):220-4.
4. Xu Q, Wang Y, Liu H, et al. Treatment outcome for patients with primary NSCLC and synchronous solitary metastasis. *Clin Transl Oncol*. 2013 Oct;15(10):802-9.
5. Zhang C, Wang G, Han X, et al. Comparison of the therapeutic effects of surgery combined with postoperative radiotherapy and standalone radiotherapy in treating spinal metastases of lung cancer. *Clin Neurol Neurosurg*. 2016 Feb;141:38-42.
6. Downey RJ, Ng KK, Kris MG, et al. A phase II trial of chemotherapy and surgery for non-small cell lung cancer patients with a synchronous solitary metastasis. *Lung Cancer*. 2002 Nov;38(2):193-7.
7. De Pas TM, de Braud F, Catalano G, et al. Oligometastatic non-small cell lung cancer: a multidisciplinary approach in the positron emission tomographic scan era. *Ann Thorac Surg*. 2007 Jan;83(1):231-4.
8. Collen C, Christian N, Schallier D, et al. Phase II study of stereotactic body radiotherapy to primary tumor and metastatic locations in oligometastatic nonsmall-cell lung cancer patients. *Ann Oncol*. 2014 Oct;25(10):1954-9.
9. De Ruyscher D, Wanders R, van Baardwijk A, et al. Radical treatment of non-small-cell lung cancer patients with synchronous oligometastases: long-term results of a prospective phase II trial (NCT01282450). *J Thorac Oncol*. 2012 Oct;7(10):1547-55.

10. Ouyang WW, Su SF, Ma Z, et al. Prognosis of non-small cell lung cancer patients with bone oligometastases treated concurrently with thoracic three-dimensional radiotherapy and chemotherapy. *Radiat Oncol*. 2014 Jun 24;9:147.
11. Griffioen GH, Toguri D, Dahele M, et al. Radical treatment of synchronous oligometastatic non-small cell lung carcinoma (NSCLC): patient outcomes and prognostic factors. *Lung Cancer*. 2013 Oct;82(1):95-102.
12. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer*. 2004 Jun 15;100(12):2613-21.
13. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial--the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol*. 2003 Aug 15;21(16):3150-7.

## (二)、小细胞肺癌的治疗

分期		分层	基本策略	可选策略
局限期	T1-2,N0		1.肺叶切除术+肺门、纵隔淋巴结清扫术 <sup>[1]</sup> (2A 类证据) 2.辅助化疗: 依托泊苷+顺铂 <sup>[3]</sup> (2A 类证据) 依托泊苷+卡铂 <sup>[4]</sup> (2A 类证据) 3.术后 N1 和 N2 的患者: 推荐辅助放疗 <sup>[5,6]</sup> (2A 类证据)	预防性脑放疗 <sup>[2]</sup> (1 类证据)
	超过 T1-2,N0	PS 0-2	化疗+放疗: 化疗方案: 依托泊苷+顺铂 <sup>[8]</sup> (1 类证据) 依托泊苷+卡铂 <sup>[9]</sup> (1 类证据)	1. 化疗 + 同步放疗 <sup>[7,10-15]</sup> (1 类证据) 2. CR 或 PR 的患者: 预防性脑放疗 <sup>[2]</sup> (1 类证据)
		PS 3-4 (由 SCLC 所致)	化疗±放疗 <sup>[10-15]</sup> 化疗方案 <sup>[8,9]</sup> : 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 <sup>[2]</sup> (1 类证据)
		PS 3-4 (非 SCLC 所致)	最佳支持治疗	
广泛期	无局部症状或无脑转移	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 <sup>[16]</sup> (1 类证据) 依托泊苷+卡铂 <sup>[17]</sup> (1 类证据) 伊立替康+顺铂 <sup>[18]</sup> (1 类证据) 伊立替康+卡铂 <sup>[20]</sup> (1 类证据)	1. 依托泊苷 + 洛铂 <sup>[21]</sup> (2A 类证据) 2.CR 或 PR 的患者: (1) 胸部放疗 <sup>[22-24]</sup> (2A 类证据) (2) 预防性脑放疗 <sup>[25]</sup> (2A 类证据)
		PS 3-4(非 SCLC 所致)	最佳支持治疗	
	有局部症状	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)	
	伴脑转移	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)
SCLC 的二 线 治 疗	3 月 内 复 发		拓扑替康(1 类证据) <sup>[61-63]</sup>	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(1 类证据) <sup>[61-63]</sup>	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	

#### 注释：

##### 1.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，经济条件允许的患者可行 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<sup>[26]</sup>，主要基于放疗在小细胞肺癌治疗中的重要地位。AJCC TNM 分期系统适用于选出适合外科手术的 T1-2N0

期患者。临床研究应当首先使用 TNM 分期系统<sup>[27,28]</sup>，因为其能更精确地评估预后和指导治疗。

(1).VALG 二期分期法<sup>[26]</sup>:

局限期定义为：病变限于一侧胸腔，且能被纳入一个放射治疗野内。

广泛期为：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。

(2).NCCN 治疗小组建议 SCLC 分期采取 AJCC TNM 分期方法与 VALG 二期分期法相结合<sup>[27,28]</sup>。

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。

## 2.手术

如行系统的分期检查后提示无纵隔淋巴结转移的 T1-2N0 患者可考虑手术切除；如上述检查仍无法明确是否有纵隔淋巴结转移，可行纵隔镜、超声内镜或其他检查手段以排除潜在的纵隔淋巴结转移。手术获益的大部分数据来自于回顾性研究，研究报道 I 期患者有 40%-60% 的 5 年生存率<sup>[5,29-35]</sup>。一项来自 SEER 数据库有关 SCLC 肺叶切除的病例的回顾性分析显示，接受肺叶切除的 I 期 SCLC 患者，其 5 年生存率高达 50.3%，同期仅接受外照射治疗的 I 期患者 5 年生存率为 14.9%<sup>[32]</sup>。另外一项 SEER 回顾性研究结果显示，术后淋巴结没有转移的 N0 患者，相对于没有接受手术治疗的患者，5 年中位生存时间从 15 月提高到 40 月 ( $P<0.001$ )；N2 患者术后接受放疗生存期可提高 6 月(22 月 vs. 16 月)，但 N1 患者术后放疗无获益(22 月 vs. 35 月)<sup>[5]</sup>，因此推荐术后 N2 患者接受辅助放疗。一项 NCDB 数据库的回顾性分析显示，N2 患者的 5 年生存率提高 10%( $P<0.001$ )。N1 患者的 5 年生存率提高 5.6%( $P=0.22$ )，虽然 N1 患者术后放疗的生存率没有差异，但因两组样本量不均衡，缺少局部复发的数据，且有生存获益的优势，所以仍推荐 N1 患者术后接受辅助放疗<sup>[6]</sup>。

## 3. 超过 T1-2,N0 的局限期 SCLC 患者

依托泊苷联合铂类是局限期SCLC一线治疗的经典方案。荟萃分析比较了SCLC患者采用顺铂为基础和卡铂为基础的方案，两组ORR无差异(67% vs.66%)，PFS和OS也无差异(分别为5.5月 vs. 5.3月；9.6月 vs. 9.4月)，证实顺铂和卡铂方案在SCLC中疗效相似<sup>[36]</sup>。

加用胸部放疗可提高局限期患者的生存期。一项包括2000例以上患者的Meta分析显示加用



胸部放疗与单纯化疗相比，能将局限期SCLC患者的局部失败率降低25%-30%，将2年生存率增加5%-7%<sup>[37,38]</sup>。JCOG完成的一项随机对照III期临床试验证实同步放化疗患者比序贯放化疗患者有更长的生存期<sup>[7]</sup>。加拿大的另一项比较在化疗第2或第6周期开始放疗的III期随机临床试验发现，早期放疗可提高局部和全身控制率，获得更长的生存期<sup>[39]</sup>。所以胸部放疗应在化疗的第1-2个周期尽早介入<sup>[40,41]</sup>，同步放化疗为标准治疗。如果患者不能耐受，也可行序贯化放疗。局限期SCLC患者胸部放疗总剂量为45Gy, 1.5 Gy Bid<sup>[10,11]</sup>或总剂量为60-70Gy, 1.8-2.0Gy, Qd<sup>[12-15]</sup>。在中国学者开展的一项前瞻性随机非劣效性对照研究中，根据化疗前肿瘤范围放疗和化疗后肿瘤范围放疗的局部复发率、孤立性淋巴结失败率和OS均无显著性差异<sup>[42]</sup>。来自于中国学者的另外一项回顾性研究也证实，仅照射基于胸部CT的原发肿瘤及其累及的淋巴区域是安全可行的<sup>[43]</sup>。因此，原发灶靶区按照化疗后残留肿瘤勾画，对于诱导化疗后完全缓解的淋巴结，也应该照射淋巴结所在的整个节区，而不仅仅是其化疗前体积。对于特殊的临床情况，如肿瘤巨大，合并肺功能损害，阻塞性肺不张等，可考虑2个周期化疗后进行放疗。

对于 PS 3-4 的局限期 SCLC 患者，治疗上大体分为以下两种情况：1.如果为 SCLC 所致，应充分综合考虑各种因素，谨慎选择治疗方案，如化疗(单药方案或减量联合方案)，如果治疗后 PS 评分能达到 2 分以上，可考虑给予同步或序贯放疗，如果 PS 评分仍无法恢复至 2 分以上，则根据具体情况决定是否采用胸部放疗。2.如果为非 SCLC 所致，经对症支持治疗后，如果体力状况得到改善，PS 评分能够达到 2 分以上，可按照 PS 0-2 组患者的治疗策略进行治疗。

#### **4.无局部症状或无脑转移的广泛期 SCLC 患者：**

除了依托泊苷联合铂类方案外，伊立替康联合铂类也是广泛期SCLC的有效一线治疗方案。一项日本的III期临床试验报道，广泛期SCLC患者使用伊立替康+顺铂的中位生存期为12.8月，显著优于依托泊苷+顺铂(EP)方案患者的9.4月(P=0.002)<sup>[18]</sup>。此外两组的两年生存率分别为19.5%和5.2%。然而，随后美国两项比较伊立替康+顺铂和EP方案的大规模III期临床试验证明两者的缓解率或总生存率没有显著性差异<sup>[19,44]</sup>。一项随机对照的III期临床试验发现与卡铂+口服依托泊苷组相比，伊立替康+卡铂组中位OS轻度提高(8.5月 vs. 7.1月, P=0.04)<sup>[45]</sup>。因此卡铂+伊立替康方案作为广泛期SCLC可选择方案加入治疗指南中。近期一项荟萃分析表明，伊立替康联合铂类方案与依托泊苷联合铂类方案相比能改善PFS和OS<sup>[46]</sup>。基于一项来自于包含中国14个研究中心的依托泊苷联合洛铂(EL)对比EP一线治疗广泛期SCLC的III期研究结果，推荐洛铂也可作为中国广泛期SCLC可选的一线化疗药物。该研究共入组234

例患者, EL组和EP组中位PFS分别为5.17月 vs. 5.79月( $P=0.1821$ )、中位OS分别为12.52月 vs. 11.56月( $P=0.3383$ ), DCR为82.64% vs. 83.78% ( $P=0.8618$ )。肾毒性、恶心和呕吐的发生率在EL组也显著降低<sup>[21]</sup>。

广泛期 SCLC 患者对一线化疗敏感者, 如果远处转移灶得到控制, 且一般状态较好, 可以加用胸部放疗<sup>[47]</sup>。CREST 研究结果显示全身化疗后达缓解(完全缓解和部分缓解)的广泛期 SCLC 患者, 给予胸部原发灶放疗 30Gy/10fx+PCI, 可降低 50%胸部复发风险, 提高 2 年总体生存率(13% vs. 3%,  $P=0.004$ )<sup>[24]</sup>。

对于因 SCLC 所致的 PS 3-4 的广泛期 SCLC 患者, 应充分综合考虑各种因素, 谨慎选择治疗方案, 如化疗(单药方案或减量联合方案), 治疗后 PS 评分能达到 2 分以上, 可给予胸部放疗。如果为非 SCLC 所致 PS 3-4 的广泛期 SCLC 患者, 经对症支持治疗后, 如果体力状况得到改善, PS 评分能够达到 2 分以上, 可按照 PS 0-2 组患者的治疗策略进行治疗。

## 5.有局部症状的广泛期 SCLC 患者

伴有上腔静脉综合征者, 除了化疗和放疗外, 还需要给予吸氧、利尿、镇静、止痛等对症治疗。局部放疗的放射野应包括原发灶、整个纵隔区及两锁骨上区, 要将上腔静脉包括在照射野内; 放疗初期可有局部水肿加重, 可配合激素和利尿剂辅助治疗; 首次化疗剂量要大, 应具有冲击性; 不可选用右侧臂静脉作为给药通道, 宜选用下肢小静脉给药。

伴有脊髓压迫症者, 如无特殊情况, 患者应首先接受局部放疗控制压迫症状; 由于脊髓压迫症的患者生存期较短, 生活质量较差, 所以对于胸部放疗和预防性脑放疗的选择需综合考量多方因素, 慎重选择(如CR或PR的患者可以放疗), 但通常不建议手术减压治疗。

伴有阻塞性肺不张者: 2 个周期化疗后进行放疗是合理的, 易于明确病变范围, 缩小照射体积, 使患者能够耐受和完成放疗。

## 6.伴有脑转移的广泛期 SCLC 患者

虽然全脑放射治疗可能导致如神经认知功能损害等并发症, 但由于晚期SCLC患者生存期较短<sup>[48,49]</sup>, 且多处脑转移较为常见, 所以推荐伴有脑转移的患者进行全脑放疗, 推荐剂量为30Gy/10次<sup>[50]</sup>。如果肿瘤体积较小, 直径小于4cm, 或颅内寡转移, 或为全脑放疗后复发的转移灶<sup>[51]</sup>, 瘤灶位置较深, 患者一般情况差, 无法耐受常规放疗或手术的患者可选用立体定向放射治疗(SRT/SRS)<sup>[52,53]</sup>。

## 7.预防性脑放疗(PCI)

SCLC患者中50%以上会发生颅内转移。有研究表明PCI可以降低SCLC患者脑转移的发生率<sup>[54]</sup>。一项包括所有PCI随机试验的Meta分析中, PCI减少了16%的死亡风险( $HR=0.84$ ,

95%CI:0.73-0.91,  $P=0.01$ ), 3年生存率从15.3%增加到20.7%。脑转移发生率也减少了54%(HR=0.46, 95%CI: 0.38-0.57,  $P<0.001$ )<sup>[2]</sup>。一项关于局限期患者的回顾性研究发现, 与没有接受PCI组相比, PCI提高了2、5和10年生存率<sup>[55]</sup>。

对于广泛期SCLC, EORTC开展的随机对照临床试验评估了286例对初始化疗有反应的广泛期SCLC患者接受/不接受PCI的差异。与对照组相比, PCI组减少了脑转移的症状(14.6% vs.40.4%), 增加了1年生存率(27.1% vs.13.3%)<sup>[25]</sup>。

制定PCI的治疗决策时应与患者及家属充分沟通, 根据患者的具体情况权衡利弊后确定。不推荐年龄>65岁、有严重的合并症、PS>2、神经认知功能受损的患者行PCI治疗<sup>[25,56]</sup>。PCI应在化放疗结束后3周左右时开始, PCI之前应该行脑增强MRI检查, 如证实无脑转移, 可开始PCI。PCI的剂量为: 25Gy, 2周内分10次完成<sup>[2,25,57,58]</sup>。

## 8.二线治疗

尽管SCLC对于初始治疗非常敏感, 但大多数的SCLC患者在初始治疗后出现复发及耐药<sup>[59,60]</sup>; 这些患者在接受进一步的化疗后中位生存时间只有4-5月。尽管治疗的有效率很大程度上取决于初始治疗结束至复发的时间间隔, 但在多数患者二线(即后续)化疗也能显著缓解症状。一线化疗后复发或进展者推荐进入临床试验。3月内复发或进展者推荐拓扑替康<sup>[61-63]</sup>、伊立替康、吉西他滨或紫杉醇等药物治疗; 3-6月内复发或进展者推荐拓扑替康、伊立替康、吉西他滨、多西他赛或长春瑞滨等药物治疗。6月后复发或进展者可选择初始治疗方案。

## 9.老年 SCLC 患者的治疗

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。

表 4.2.1 SCLC 常用的化疗方案

化疗方案	剂量(mg/m <sup>2</sup> )	用药时间	时间及周期
EP:			
依托泊苷	100	d1-3	q21d×(4-6)
顺铂	75-80	d1	
EC:			
依托泊苷	100	d1-3	q21d×(4-6)
卡铂	AUC=5-6	d1	
IP:			
伊立替康	60	d1, 8, 15	q28d×(4-6)
顺铂	60	d1	
IP:			
伊立替康	65	d1, 8	q21d×(4-6)
顺铂	30	d1, 8	
IC:			
伊立替康	50	d1, 8, 15	q28d×(4-6)
卡铂	AUC=5	d1	
EL:			
依托泊苷	100	d1-3	q21d×(4-6)
洛铂	30	d1	
拓扑替康			
静点	1.5	d1-5	q21d
口服	2.3	d1-5	q21d

**参考文献:**

1. Lad T, Piantadosi S, Thomas P, et al. A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemotherapy. Chest. 1994 Dec;106(6 Suppl):320S-323S.
2. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. N Engl J Med. 1999 Aug 12;341(7):476-84.
3. Shepherd FA, Evans WK, Feld R, et al. Adjuvant chemotherapy following surgical resection for small-cell carcinoma of the lung. J Clin Oncol. 1988 May;6(5):832-8.
4. Tsuchiya R, Suzuki K, Ichinose Y, et al. Phase II trial of postoperative adjuvant cisplatin and etoposide in patients with completely resected stage I-IIIa small cell lung cancer: the Japan Clinical Oncology Lung Cancer Study Group Trial (JCOG9101). J Thorac Cardiovasc Surg. 2005 May;129(5):977-83.
5. Schreiber D, Rineer J, Weedon J, et al. Survival outcomes with the use of surgery in limited-stage small cell lung cancer: should its role be re-evaluated? Cancer. 2010 Mar 1;116(5):1350-7.
6. Wong AT, Rineer J, Schwartz D, et al. Assessing the Impact of Postoperative Radiation Therapy for Completely Resected Limited-Stage Small Cell Lung Cancer Using the National Cancer Database. J Thorac Oncol. 2016 Feb;11(2):242-8.
7. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. J Clin Oncol. 2002 Jul 15;20(14):3054-60.

8. Sundström S, Bremnes RM, Kaasa S, et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. *J Clin Oncol*. 2002 Dec 15;20(24):4665-72.
9. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, et al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol*. 2012 May 10;30(14):1692-8.
10. Turrisi AT, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med*. 1999 Jan 28;340(4):265-71.
11. Schild SE, Bonner JA, Shanahan TG, et al. Long-term results of a phase III trial comparing once-daily radiotherapy with twice-daily radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Jul 15;59(4):943-51.
12. Choi NC, Herndon JE, Rosenman J, et al. Phase I study to determine the maximum-tolerated dose of radiation in standard daily and hyperfractionated-accelerated twice-daily radiation schedules with concurrent chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1998 Nov;16(11):3528-36.
13. Miller KL, Marks LB, Sibley GS, et al. Routine use of approximately 60 Gy once-daily thoracic irradiation for patients with limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Jun 1;56(2):355-9.
14. Roof KS, Fidias P, Lynch TJ, et al. Radiation dose escalation in limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Nov 1;57(3):701-8.
15. Bogart JA, Herndon JE, Lyss AP, et al. 70 Gy thoracic radiotherapy is feasible concurrent with chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: analysis of Cancer and Leukemia Group B study 39808. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Jun 1;59(2):460-8.
16. Spigel DR, Townley PM, Waterhouse DM, et al. Randomized phase II study of bevacizumab in combination with chemotherapy in previously untreated extensive-stage small-cell lung cancer: results from the SALUTE trial. *J Clin Oncol*. 2011 Jun 1;29(16):2215-22.
17. Okamoto H, Watanabe K, Nishiwaki Y, et al. Phase II study of area under the plasma-concentration-versus-time curve-based carboplatin plus standard-dose intravenous etoposide in elderly patients with small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1999 Nov;17(11):3540-5.
18. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002 Jan 10;346(2):85-91.
19. Hanna N, Bunn Jr. PA, Langer C, et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2006 May 1;24(13):2038-43.
20. Schmittel A, Fischer von Weikersthal L, Sebastian M, et al. A randomized phase II trial of irinotecan plus carboplatin versus etoposide plus carboplatin treatment in patients with extended disease small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2006 Apr;17(4):663-7.
21. Cheng Y, Fan Y, Liu XQ, et al. A randomized, multicenter phase III study of lobaplatin/etoposide versus cisplatin/etoposide as first-line therapy in patients with extensive-stage small-cell lung cancer and circulating tumor cells (CTCs) as an exploratory biomarker. *J Clin Oncol* 2014; 32(15s suppl): abstr 7595.
22. Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N, et al. Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study. *J Clin Oncol*. 2015 Jun 20;33(18):2092-9.
23. Yee D, Butts C, Reiman A, et al. Clinical trial of post-chemotherapy consolidation thoracic radiotherapy for extensive-stage small cell lung cancer. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2013 Oct 24;19(4):234-8.

24. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage smallcelllung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Jan 3;385(9962):36-42.
25. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2007 Aug 16;357(7):664-72.
26. Micke P, Faldum A, Metz T, et al. Staging small cell lung cancer: Veterans Administration Lung Study Group versus International Association for the Study of Lung Cancer--what limits limited disease? *Lung Cancer*. 2002 Sep;37(3):271-6.
27. Jett JR, Schild SE, Kesler KA, Kalemkerian GP. Treatment of small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practiceguidelines. *Chest*. 2013 May;143(5 Suppl):e400S-19S.
28. Kalemkerian GP, Gadgeel SM. Modern staging of small cell lungcancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013 Jan 1;11(1):99-104.
29. Brock MV, Hooker CM, Syphard JE, et al. Surgical resection of limited disease small cell lung cancer in the new era of platinum chemotherapy: Its time has come. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016 Jul;152(1):64-72.e1.
30. Lim E, Belcher E, Yap YK, et al. The role of surgery in the treatment of limited disease small cell lung cancer: time to reevaluate. *J Thorac Oncol*. 2008 Nov;3(11):1267-71.
31. Shields TW, Higgins GA, Jr., Matthews MJ, et al. Surgical resection in the management of small cell carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1982 Oct;84(4):481-8.
32. Yu JB, Decker RH, Detterbeck FC, Wilson LD. Surveillance epidemiology and end results evaluation of the role of surgery for stage I small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2010 Feb;5(2):215-9.
33. Schneider BJ, Saxena A, Downey RJ. Surgery for early-stage small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2011 Oct;9(10):1132-9.
34. Rostad H, Naalsund A, Jacobsen R, et al. Small cell lung cancer in Norway. Should more patients have been offered surgical therapy? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004 Oct;26(4):782-6.
35. Inoue M, Miyoshi S, Yasumitsu T, et al. Surgical results for smallcell lung cancer based on the new TNM staging system. Thoracic Surgery Study Group of Osaka University, Osaka, Japan. *Ann Thorac Surg*. 2000 Nov;70(5):1615-9.
36. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, et al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol*. 2012 May 10;30(14):1692-8.
37. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 1992 Dec 3;327(23):1618-24.
38. Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A metaanalysis. *J Clin Oncol*. 1992 Jun;10(6):890-5.
39. Murray N, Coy P, Pater JL, et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-celllung cancer. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 1993 Feb;11(2):336-44.
40. Fried DB, Morris DE, Poole C, et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2004 Dec 1;22(23):4837-45.
41. Stinchcombe TE, Gore EM. Limited-stage small cell lung cancer: current chemoradiotherapy treatment paradigms. *Oncologist*. 2010;15(2):187-95.
42. Hu X, Bao Y, Zhang L, et al. Omitting elective nodal irradiation and irradiating postinduction versus preinduction chemotherapy tumor extent for limited-stage small cell lung cancer: interim analysis of a

- prospective randomized noninferiority trial. *Cancer*. 2012 Jan 1;118(1):278-87.
43. Xia B, Chen GY, Cai XW, et al. Is involved-field radiotherapy based on CT safe for patients with limited-stage small-cell lung cancer? *Radiother Oncol*. 2012 Feb;102(2):258-62.
  44. Lara PN, Jr., Natale R, Crowley J, et al. Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. *J Clin Oncol*. 2009 May 20;27(15):2530-5.
  45. Hermes A, Bergman B, Bremnes R, et al. Irinotecan plus carboplatin versus oral etoposide plus carboplatin in extensive small-cell lung cancer: a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2008 Sep 10;26(26):4261-7.
  46. Lima JP, dos Santos LV, Sasse EC, et al. Camptothecins compared with etoposide in combination with platinum analog in extensive stage small cell lung cancer: systematic review with meta-analysis. *J Thorac Oncol*. 2010 Dec;5(12):1986-93.
  47. Jeremic B, Casas F, Wang L, et al. Radiochemotherapy in extensive disease small cell lung cancer ED-SCLC. *Front Radiat Ther Oncol*. 2010;42:180-6.
  48. Le Péchoux C, Laplanche A, Faivre-Finn C, et al. Clinical/neurological outcome and quality of life among patients with limited small-cell cancer treated with two different doses of prophylactic cranial irradiation in the intergroup phase III trial (PCI99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212 and IFCT 99-01). *Ann Oncol*. 2011 May;22(5):1154-63.
  49. Marsh JC, Gielda BT, Herskovic AM, et al. Cognitive sparing during the administration of whole brain radiotherapy and prophylactic cranial irradiation: current concepts and approaches. *J Oncol*. 2010;2010:198208.
  50. Tsao MN, Lloyd N, Wong RK, et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Apr 18;(4):CD003869.
  51. Wegner RE, Olson AC, Kondziolka D, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with brain metastases from small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Nov 1;81(3):e21-7.
  52. Sadikov E, Bezjak A, Yi Q-L, et al. Value of whole brain re-irradiation for brain metastases--single centre experience. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2007 Sep;19(7):532-8.
  53. Son CH, Jimenez R, Niemierko A, et al. Outcomes after whole brain reirradiation in patients with brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Feb 1;82(2):e167-72.
  54. Meert AP, Paesmans M, Berghmans T, et al. Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *BMC Cancer*. 2001;1:5. Epub 2001 Jun 19.
  55. Patel S, Macdonald OK, Suntharalingam M. Evaluation of the use of prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer. *Cancer*. 2009 Feb 15;115(4):842-50.
  56. Wolfson AH, Bae K, Komaki R, et al. Primary analysis of a phase II randomized trial Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0212: impact of different total doses and schedules of prophylactic cranial irradiation on chronic neurotoxicity and quality of life for patients with limited-disease small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Sep 1;81(1):77-84.
  57. Le Péchoux C, Dunant A, Senan S, et al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. *Lancet Oncol*. 2009 May;10(5):467-74.
  58. Slotman BJ, Mauer ME, Bottomley A, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive disease small-cell lung cancer: short-term health-related quality of life and patient reported symptoms: results of an international Phase III randomized controlled trial by the EORTC Radiation Oncology and Lung Cancer Groups. *J Clin Oncol*. 2009 Jan 1;27(1):78-84.

59. Hurwitz JL, McCoy F, Scullin P, Fennell DA. New advances in thesecond-line treatment of small cell lung cancer. *Oncologist*. 2009 Oct;14(10):986-94.
60. Schneider BJ. Management of recurrent small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2008 Mar;6(3):323-31.
61. von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1999 Feb;17(2):658-67.
62. O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H, et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Dec 1;24(34):5441-7.
63. Eckardt JR, von Pawel J, Pujol JL, et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2007 May 20;25(15):2086-92.



## 五、随访

		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)	
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)	
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-III A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。

#### 注释:

接受完全性切除术后的早期肺癌患者, 术后随访的目的在于更早发现肿瘤复发或第二原发肺癌, 并及时干预处理, 以期提高患者的总生存, 改善生活质量。目前国际肺癌相关指南如NCCN指南(Version 4. 2016)<sup>[1]</sup>、ESMO早期NSCLC管理共识(2<sup>nd</sup>)<sup>[2]</sup>和ACCP指南(3<sup>rd</sup>)<sup>[3]</sup>均推荐根治性术后NSCLC患者接受随访监测。推荐的随访模式为, 术后头2年, 每6月随访1次, 除常规病史、体格检查外, 应进行胸部CT复查; 术后3-5年, 每12月随访一次, 进行低剂量胸部CT平扫; 手术5年后, 鼓励患者坚持每年随访1次, 继续胸部CT平扫; 随访的总年限, 目前尚无定论。

对于完全性切除术后的I-II期NSCLC, 约20-40%的患者会发生局部或远处复发<sup>[4,5]</sup>。术后前4年患者的复发风险较高, 每年每人的复发风险为6-7%, 此后每年患者的复发风险会降低至2%左右<sup>[5]</sup>。通过回顾性分析1506例完全性切除的NSCLC患者, 并进一步细分患者的复发模式, 发现远处复发的第一个高峰集中在术后9月, 此外, 术后2年和4年亦分别呈现小高峰; 局部复发的高峰在术后1年和术后2年<sup>[6]</sup>。与此不同, 患者再发第二原发肺癌的风险相对稳定, 每人每年的再发风险约为1-3%<sup>[6,7]</sup>。

目前, 临床常用的影像学复查手段主要是胸部X线和CT。回顾性研究提示, CT对比胸部X线, 能更早期发现复发灶, 虽然不能提高患者的总生存<sup>[8]</sup>。现今, 各大指南均推荐术后患者进行胸部CT复查, 但截至目前, 并没有前瞻性RCT证实术后规律CT随访可以提高患者的总生存。一些回顾性研究的结果也有出入, 2015年欧洲呼吸学年会上, 来自丹麦肺癌记录系统的一个回顾性分析提示, 引入CT随访相比未引入CT随访, 可以提高术后4年的生存率, 复发性肺癌的可治愈率增加3倍; 而对SEER数据库(1995-2010年)术后患者的回顾性分析显示, CT复查并不能降低患者的死亡风险(HR=1.04; 95%CI:0.96-1.14)<sup>[9]</sup>。因此,

亟需前瞻性的研究来进一步证实术后 CT 复查的价值。值得期待的是,目前法国正在进行一个前瞻性临床研究(IFCT-0302),入组完全性切除术后 I-III 期 NSCLC,对比两种不同随访手段(胸部 X 线 vs.胸部 CT 和纤维支气管镜)对患者总生存的影响<sup>[10]</sup>。此外,亦有一些研究探讨了 PET/CT 用于术后随访的价值。Toba 等在 2005 年-2010 年对 101 位根治术后 NSCLC 患者采用 PET/CT 进行随访。研究表明,PET/CT 在无症状的复发病灶诊断上具有较高的敏感度和特异性,但是该研究没有设置对照组<sup>[11]</sup>。Takenaka 等对传统影像学检查(包括全身 CT 平扫,颅脑 MRI 等)与 PET/CT 进行了对比,结果显示两者在敏感性(0.73 vs. 0.82)及准确性(0.89 vs. 0.88)上均无显著差异<sup>[12]</sup>。目前尚无证据表明 PET/CT 在术后随访上优于胸部 CT,因此临床常规不推荐术后无症状患者采用 PET/CT 复查。

鉴于目前尚无证据支持肿瘤标志物监测对于预测复发的意义,因此临床践中,不推荐常规检测<sup>[3]</sup>。近年来,一些研究开始探讨术后循环肿瘤细胞(CTC)和循环肿瘤 DNA(ctDNA)检测在预测复发的价值,但仍仅限于临床研究阶段。

对于局部晚期肺癌,在完成放化疗为主的多学科综合治疗后最佳随访策略的选择,目前尚无前瞻性临床试验可以提供依据。ESMO 局部晚期 NSCLC 管理共识(2<sup>nd</sup>)推荐在治疗结束后前两年应 6 月进行一次胸腹部 CT 复查(包括肾上腺),之后复查密度可改为每年一次<sup>[13]</sup>。PET/CT 检查虽然在 III 期患者最初的诊断分期中扮演着重要角色,但在患者复查过程中不常规推荐<sup>[14]</sup>,仅当 CT 检查发现异常时,可考虑行 PET/CT 来鉴别诊断,但最终仍需以细胞学或组织学检查作为判断复发的金标准。既往研究报道,完全性切除术后并接受辅助化疗和放疗的 IIIA 期患者,脑转移是最常见的进展模式<sup>[15]</sup>。王思愚等通过回顾性分析单中心 223 例手术切除后的局部晚期 NSCLC 患者,纳入淋巴结转移数量、肿瘤组织学类型、TNM 分期、辅助化疗等因素建立了预测发生脑转移风险的数学模型,并基于此模型来筛选脑转移高风险患者<sup>[16]</sup>。对于部分脑转移风险高的患者,是否应该在随访过程中进行头颅 MRI 检查以便早期发现单个脑转移灶从而给予高剂量照射,目前亦无证据支持其可以带来患者生存的获益,暂不推荐。

对于 I-III A 期 NSCLC 患者,确诊肺癌后继续吸烟,会显著增加患者的死亡和复发风险,还能增加第二原发肺癌的风险<sup>[17]</sup>,因此,在随访过程中,应对患者吸烟状况进行评估,鼓励患者戒烟。

对于晚期肺癌患者,近年来,随着维持治疗和靶向治疗的应用,患者在治疗过程中,如化疗 2-3 周期或靶向治疗 2-3 月,会定期进行影像学复查,以评估药物疗效。而对一线 4-6 周期化疗结束后不接受维持治疗的患者,ESMO 晚期 NSCLC 临床实践指南推荐在一线化疗

结束后 6 周随访一次，影像学复查 6-12 周一次<sup>[18]</sup>，目前对这部分患者随访模式的确立仍然缺乏高级别证据。考虑到晚期肺癌侵袭性强、易复发，规律的随访，可以早期发现肿瘤进展，在患者 PS 较好的状况下接受二线治疗。

#### 参考文献：

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Small Cell Lung Cancer (Version 4. 2016).
2. Vansteenkiste J, Crino L, Doooms C, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 Aug;25(8):1462-74.
3. Colt HG, Murgu SD, Korst RJ, et al. Follow-up and surveillance of the patient with lung cancer after curative-intent therapy: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013 May;143(5 Suppl):e437S-54S.
4. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005 Jun 23;352(25):2589-97.
5. Lou F, Huang J, Sima CS, et al. Patterns of recurrence and second primary lung cancer in early-stage lung cancer survivors followed with routine computed tomography surveillance. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013 Jan;145(1):75-81; discussion 81-2.
6. Demicheli R, Fornili M, Ambrogi F, et al. Recurrence dynamics for non-small-cell lung cancer: effect of surgery on the development of metastases. *J Thorac Oncol*. 2012 Apr;7(4):723-30.
7. Johnson BE. Second lung cancers in patients after treatment for an initial lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1998 Sep 16;90(18):1335-45.
8. Crabtree TD, Puri V, Chen SB, et al. Does the method of radiologic surveillance affect survival after resection of stage I non-small cell lung cancer? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015 Jan;149(1):45-52, 53.e1-3.
9. Backhus LM, Farjah F, Liang CK, et al. Imaging surveillance and survival for surgically resected non-small-cell lung cancer. *J Surg Res*. 2016 Jan;200(1):171-6.
10. Westeel V, Lebitasy MP, Mercier M, et al. IFCT-0302 trial: randomised study comparing two follow-up schedules in completely resected non-small cell lung cancer. *Rev Mal Respir*. 2007 May;24(5):645-52.
11. Toba H, Sakiyama S, Otsuka H, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography is useful in postoperative follow-up of asymptomatic non-small-cell lung cancer patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012 Nov;15(5):859-64..
12. Takenaka D, Ohno Y, Koyama H, et al. Integrated FDG-PET/CT vs. standard radiological examinations: comparison of capability for assessment of postoperative recurrence in non-small cell lung cancer patients. *Eur J Radiol*. 2010 Jun;74(3):458-64.
13. Eberhardt WE, De Ruysscher D, Weder W, et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2015 Aug;26(8):1573-88.
14. Cuaron J, Dunphy M, Rimner A. Role of FDG-PET scans in staging, response assessment, and follow-up care for non-small cell lung cancer. *Front Oncol*. 2013 Jan 3;2:208.
15. Mamon HJ, Yeap BY, Janne PA, et al. High risk of brain metastases in surgically staged IIIA non-small-cell lung cancer patients treated with surgery, chemotherapy, and radiation. *J Clin Oncol*. 2005 Mar 1;23(7):1530-7.
16. Wang SY, Ye X, Ou W, et al. Risk of cerebral metastases for postoperative locally advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2009 May;64(2):238-43.

17. Parsons A, Daley A, Begh R, et al. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. *BMJ*. 2010 Jan 21;340:b5569.
18. Reck M, Popat S, Reinmuth N, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii27-39.

## 六、 附件

### 附件 1: CSCO 证据级别

1A 类证据: 基于高水平证据(严谨的 Meta 分析或 RCT 结果), 专家组有统一共识;

1B 类证据: 基于高水平证据(严谨的 Meta 分析或 RCT 结果), 专家组有小争议;

2A 类证据: 基于低水平证据, 专家组有统一认识;

2B 类证据: 基于低水平证据, 专家组无统一认识, 但争议不大;

3 类证据: 专家组存在较大争议。

附件 2：2015 WHO 病理分类

组织学分型和亚型	ICDO 代码	组织学分型和亚型	ICDO 代码
<b>上皮源性肿瘤</b>		乳头状瘤	
<b>腺癌</b>	8140/3	鳞状细胞乳头状瘤	8052/0
胚胎型腺癌	8250/3	外生型	8052/0
腺泡型腺癌	8551/3	内翻型	8053/0
乳头型腺癌	8265/3	腺上皮乳头状瘤	8260/0
实性型腺癌	8230/3	混合性鳞状细胞及腺性乳头状瘤	8560/0
浸润性粘液腺癌	<b>8253/3</b>	腺瘤	
黏液/非黏液混合性腺癌	8254/3	硬化性肺泡细胞瘤	8832/0
胶样腺癌	8480/3	肺泡性腺瘤	8251/0
胎儿型腺癌	8333/3	乳头状腺瘤	8260/0
肠型腺癌	8144/3	粘液性腺囊瘤	8470/0
微浸润性腺癌		粘液性腺瘤	8480/0
非黏液型	8256/3d	<b>间叶源性肿瘤</b>	
黏液型	8257/3	肺错构瘤	8992/0
浸润前病变		软骨瘤	9220/0
不典型腺瘤样增生	8250/0d	具有血管周上皮样细胞肿瘤分化/特征的肿瘤	
原位腺癌		淋巴管平滑肌瘤病	9174/1
非黏液性	8250/2	血管周上皮样细胞肿瘤，良性	8714/0
黏液性	8253/2	透明细胞瘤	8005/0
<b>鳞状细胞癌</b>	8070/3	血管周上皮样细胞肿瘤，恶性	8714/3
角化型鳞状细胞癌	8071/3	先天性支气管周围肌纤维母细胞瘤	8827/1
非角化型鳞状细胞癌	8072/3	弥漫性肺淋巴管瘤病	
基底样鳞状细胞癌	8083/3	炎症性肌纤维母细胞瘤	8825/1
浸润前病变		上皮样血管内皮瘤	9133/3
鳞状细胞原位癌	8070/2	胸膜肺母细胞瘤	8973/3
<b>神经内分泌肿瘤</b>		滑膜肉瘤	9040/3
小细胞肺癌	8041/3	肺动脉内膜肉瘤	9137/3
复合性小细胞癌	8045/3	EWSR1-CREB1 异位的肺粘液肉瘤	8842/3
大细胞神经内分泌癌	8013/3	肌上皮肿瘤	
混合型大细胞神经内分泌癌	8013/3	肌上皮瘤	8982/0
类癌		肌上皮癌	8982/3
典型类癌	8240/3	<b>淋巴瘤</b>	
不典型类癌	8249/3	结外边缘区 B 细胞性淋巴瘤(MALT)	9699/3

		淋巴瘤)	
浸润前病变		弥漫性大细胞性淋巴瘤	9680/3
弥漫性特发性肺 神经内分泌细胞 增生	8040/0	淋巴瘤样肉芽肿病	9766/1
大细胞癌	8012/3	血管内大 B 细胞淋巴瘤	9712/3
腺鳞癌	8560/3	肺朗格汉斯细胞组织细胞增生症	9751/1
肉瘤样癌		Erdheim–Chester 病	9750/1
多型细胞癌	8022/3	<b>异位起源肿瘤</b>	
梭形细胞癌	8032/3	生殖细胞肿瘤	
巨细胞癌	8031/3	成熟畸胎瘤	9080/0
肉瘤	8980/3	未成熟畸胎瘤	9080/1
肺母细胞瘤	8972/3	肺内胸腺瘤	8580/3
其他未分类的癌		黑色素瘤	8270/3
淋巴上皮样癌	8082/3	脑膜瘤，NOS	9530/0
NUT 癌	8023/3	<b>转移性肿瘤</b>	
唾液腺型肿瘤			
黏液表皮样癌	8430/3		
腺样囊性癌	8200/3		
上皮-肌上皮癌	8562/3		
多形性腺瘤	8940/0		



附件 3：第 8 版肺癌分期  
(2017 年 1 月 1 日起执行)

原发肿瘤(T)分期		区域淋巴结(N)分期		远处转移(M)分期	
Tx	原发肿瘤大小无法测量；或痰脱落细胞、支气管冲洗液中找到癌细胞，但影像学检查和支气管镜检查未发现原发肿瘤	Nx	淋巴结转移情况无法判断	Mx	无法评价有无远处转移
T0	没有原发肿瘤的证据；	N0	无区域淋巴结转移	M0	无远处转移
Tis	原位癌				
T1a	原发肿瘤最大径≤1cm，局限于肺和脏层胸膜内，未累及主支气管；或局限于管壁的肿瘤，不论大小，	N1	同侧支气管或肺门淋巴结转移	M1a	胸膜播散(恶性胸腔积液、心包积液或胸膜结节)
T1b	原发肿瘤最大径>1cm，≤2cm，其他同 T1a			M1b	单发转移灶 原发肿瘤对侧肺叶出现卫星结节；有远处转移(肺/胸膜外)
T1c	原发肿瘤最大径>2cm，≤3cm			M1c	多发转移灶，其余同 M1b
T2a	原发肿瘤最大径>3cm，≤4cm；或具有以下任一种情况：累及主支气管但未及距隆突；累及脏层胸膜；伴有部分或全肺、肺炎肺不张	N2	同侧纵隔和/或隆突下淋巴结转移		
T2b	肿瘤最大径>4cm，≤5cm；其他同 T2a				
T3	肿瘤最大径>5cm，≤7cm，或具有以下任一种情况：累及周围组织胸壁、心包壁；原发肿瘤同一肺叶出现卫星结节	N3	对侧纵隔和/或对侧肺门，和/或同侧或对侧前斜角肌或锁骨上区淋巴结转移		
T4	肿瘤最大径>7m，或侵及脏器：心脏、食管、气管、纵隔、横膈、隆突或椎体；原发肿瘤同侧不同肺叶出现卫星结节				

	N0	N1	N2	N3
T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB
T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB
T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1a	IVA	IVA	IVA	IVA
M1b	IVA	IVA	IVA	IVA
M1c	IVB	IVB	IVB	IVB

致谢：感谢所有参与此工作的人！