

• 述 评 •

美国国家综合癌症网络非小细胞肺癌指南 2019 V1 版更新要点解读

曾大雄, 黄建安*

(苏州大学附属第一医院呼吸与危重症医学科, 苏州 215006)

摘要: 基于 2017-2018 年发表的多项大规模临床随机对照研究的结果, 2019 V1 版“美国国家综合癌症网络非小细胞肺癌指南”在多方面增加了大量的全新内容, 其主要集中在治疗方案的进展等方面。本文对该指南的新增或修改内容进行了初步的阐述, 主要从肺结节的处理原则、病理诊断及分子病理、分子靶向治疗、免疫治疗、化疗、放疗等 6 个方面的更新要点进行解读。

关键词: 非小细胞肺癌 (NSCLC); 美国国家综合癌症网络 (NCCN); 指南解读

中图分类号: R734.2; R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1672-9188(2019)01-0001-05

DOI: 10.13683/j.wph.2019.01.001

1
2019 Vol.40 No.1

Interpretation of the updated “National Comprehensive Cancer Network Guidelines for non-small cell lung cancer” (2019 V1 Ed.)

ZENG Da-xiong, HUANG Jian-an*

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, First Affiliated Hospital of Suzhou University, Suzhou 215006, China)

Abstract: Based on the clinical data of a large number of randomized controlled trials published from 2017 to 2018, the 2019 V1 edition of national comprehensive cancer network guidelines for non-small cell lung cancer (NSCLC) adds a lot of new contents in many aspects, mainly focusing on the progress of treatment programs. This paper describes the revised guideline contents, and the discussion focuses on six areas, including the treatment principle of pulmonary nodules, pathological diagnosis and molecular pathology, molecular targeted therapy, immunotherapy, chemotherapy, and radiotherapy.

Key words: non-small cell lung cancer (NSCLC); national comprehensive cancer network (NCCN); interpretation of guideline

“美国国家综合癌症网络 (NCCN) 非小细胞肺癌 (NSCLC) 指南”是目前广泛关注的指南之一, 每年都会根据最新的临床研究数据进行不定期的更新。自 NCCN 2018 V1 版发布以来, 已经多次进行了局部更新, 目前已经更新至 2018 V6 版 (以下简称 2018 版指南), 且近日更新了 2019V1 版 (以下简称 2019 版指南)。相对于 NCCN 2017 V9 版 (以

下简称 2017 版指南), 基于 2017-2018 年发表的多项大规模的随机对照研究 (RCT) 临床研究数据结果, 2018 版指南及 2019 版指南均在多方面增加了大量的全新内容, 其中最重要部分主要集中在治疗方案的进展, 包含分子靶向药物的选择、靶向耐药后的选择、免疫治疗、化疗方案的联合等方面。本文基于 2017 版指南, 对目前 2018 版及 2019 版指南的新增或修改内容进行初步的阐述, 主要从肺部结节的处理原则、病理诊断及分子病理、分子靶向治疗、免疫治疗、化疗、放疗等 6 个方面的更新要点进行解读, 以期全面了解目前 NCCN 诊治的最新要点提供参考。

收稿日期: 2018-11-03; 修回日期: 2018-11-26

作者简介: 曾大雄, 副主任医师, 擅长慢性阻塞性肺病、支气管哮喘及肺血管疾病的诊治。

通讯作者: 董建安, 主任医师, 教授, 博士生导师, 擅长肺部感染、呼吸衰竭、气道阻塞性疾病和肺部肿瘤等肺部疾病的诊治。

1 肺部结节处理原则

参照 2017 年 Fleischner 学会指南^[1], 2018 版指南修改了部分实性结节的描述, 增加了关于实性和亚实性结节的处理原则, 同时根据判断结果细化了不同类型结节的处理流程(表 1、2)。

2018 版指南对孤立的实性结节部分子项修改了描述。“实性成分持续 $< 6\text{ mm}$ ”修改为“持续存在且 $< 6\text{ mm}$ ”, “实性成分持续 $\geq 6\text{ mm}$ ”修改为“持续存在且 $\geq 6\text{ mm}$ ”。

对于 $< 6\text{ mm}$ 实性结节的随访, 如无危险因素, 不建议随访; 如有危险因素, 推荐 12 个月时随访复查。对于 $6 \sim 8\text{ mm}$ 的实性结节, 无论是否存在危险因素, 均推荐 $6 \sim 12$ 个月、 $18 \sim 24$ 个月时随访复查。而 8 mm 以上的实性结节, 无论是否存在危险因素, 均推荐 3 个月随访复查, 或 PET-CT、或微创活检。总体来讲, 8 mm 以下实性结节的随访复查时间较 2017 版均有延迟, 而 8 mm 以上的实性结节的随访时间和处理措施比 2017 版指南意见更为积极。

对于纯磨玻璃结节(GGN), 2018 版指南修改以 6 mm 大小为界限进行分别处理。对于 $< 6\text{ mm}$ 的纯 GGN, 可无需随访; 对于 $\geq 6\text{ mm}$ 的纯 GGN, 推荐 $6 \sim 12$ 个月随访复查, 如无变化, 在随后的 5 年内, 每两年随访复查 CT 即可。上述随访复查的时间

较 2017 版指南有较大的不同。

对于部分实性结节, 2018 版指南的处理流程也进行了一定的更新。对于实性成分 $< 6\text{ mm}$ 的结节, 不推荐常规随访; 对于实性成分 $\geq 6\text{ mm}$ 的结节, 在 $6 \sim 12$ 个月随访复查, 若无变化且实性成分 $< 6\text{ mm}$, 推荐每年复查胸部 CT 共 5 年; 若实性成分 $\geq 6\text{ mm}$ 则建议进一步行 PET-CT 或微创活检。

2 病理诊断及分子病理

2018 版指南对病理诊断做了较多更新, 建议针对标本获取来源及种类来确定不同的评估目标, 并重申组织学分型和分子分型在个体化精准治疗中的重要地位。手术标本主要应用于明确组织学类型、确定分期参数, 包括肿瘤大小、侵犯程度、足够的手术切缘以及淋巴结是否转移等。初始诊断的小活检或细胞学标本应主要应用于明确诊断并留存组织用于分子分型。而小标本或细胞学标本(靶向治疗进展后获得)主要目的为确认病理组织学类型。此外, 2018 版指南对标本的处理原则也比较详细, 例如甲醛固定石蜡包埋标本适于多种分子分析, 但经酸脱钙液预处理过的骨转移活检标本却不适合用来分子检测。目前很多分子病理实验室也接受细胞学标本如直接涂片或涂片标本。

对于接受超声支气管镜/超声内镜检查分期的

表 1 实性结节的处理原则

Table 1 Treatment principles of solid tubercle

结节性质		结节大小		
		$< 6\text{ mm}(100\text{ mm}^3)$	$\geq 6\text{ mm}(100 \sim 250\text{ mm}^3)$	$> 8\text{ mm}(> 250\text{ mm}^3)$
单个结节	低危	不常规随访	第 $6 \sim 12$ 个月复查CT, 可考虑第 $18 \sim 24$ 个月复查CT	可考虑第3个月复查CT、PET-CT或活检
	高危	选择性在第12个月复查CT	第 $6 \sim 12$ 个月复查CT, 第 $18 \sim 24$ 个月复查CT	
多个结节	低危	不常规随访	第 $3 \sim 6$ 个月复查CT, 可考虑第 $18 \sim 24$ 个月复查CT	第 $3 \sim 6$ 个月复查CT, 可考虑第 $18 \sim 24$ 个月复查CT
	高危	选择性在第12个月复查CT	第 $3 \sim 6$ 个月复查CT, 第 $18 \sim 24$ 个月复查CT	

表 2 亚实性结节的处理原则

Table 2 Treatment principles of subreal solid tubercle

结节性质	结节大小	
	$< 6\text{ mm}(100\text{ mm}^3)$	$> 8\text{ mm}(> 250\text{ mm}^3)$
单个GGN	不常规随访	第 $6 \sim 12$ 个月复查CT, 每2年复查直至5年
单个部分实性结节	不常规随访	第 $3 \sim 6$ 个月复查CT, 若无变化且实性成分 $< 6\text{ mm}$, 每年复查CT直至5年
多个结节	第 $3 \sim 6$ 个月复查CT, 若稳定2年及4年时复查CT	第 $3 \sim 6$ 个月复查CT, 后续的处理基于最可疑的结节

患者,如当时不能获得快速细胞学判读,则可能需要一个单独的程序进行评估。同时推荐纵隔镜下的纵隔淋巴结分期优先选择在术前进行(同次麻醉),而不应作为独立的操作,以减少患者的痛苦及创伤。2019 版指南更强调了纵隔镜的检查,对于临床上[PET 和/(或)CT]纵隔恶性肿瘤阳性,而支气管内超声引导下经支气管壁针吸活检术(EBUS-TBNA)阴性的患者,应在手术切除前接着行纵隔镜检查。如果临床上怀疑前纵隔淋巴结转移的患者,经胸壁针吸活检(TTNA)和前纵隔切开术可额外提供这些淋巴结区活检的入路。如果由于靠近主动脉而无法行 TTNA,在电视胸腔镜(VATS)下活检也是一种选择。

2018 版指南专门增加了分子病理的章节,对组织标本的采集、检测方法及内容等进行了详细阐述,即 NSCLC 的分子和生物标志物的评估原则。2018 版指南强调应用微创技术获取样本的同时应尽量获取足够的组织进行分子检测。推荐肿瘤的检测标本主要为甲醛固定的石蜡包埋组织,但越来越多的实验室已接受其他类型的标本,比如细胞学涂片等。在 2019 版指南中,对于接受表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)治疗进展的患者,考虑到血检的敏感性和方便性,首先建议基于血浆标本的 T790M 突变检测,如果检测结果为阴性,强烈建议进行重新活检取材行基于组织的检测。这一推荐也提高了血检的临床地位。

此外,更新的指南还对程序性细胞死亡蛋白配体 1(PD-L1)的免疫组化染色(IHC)检测结果的临床意义及局限性进行了阐述。虽然 PD-L1 的 IHC 检测阳性 NSCLC 更倾向于从一线免疫治疗获益,但临床实践中,多种多样的抗体给检测标准制定带来一定困难。目前,美国食品药品监督管理局(FDA)批准的 IHC 检测 PD-L1 表达 50% 及 1% 分别为派姆单抗一线和二线治疗的界值^[2-3]。在 2019 版指南中更新了免疫治疗相关指标的监测内容。在晚期初治的 NSCLC 的治疗分群时,除了进行基因检测外,PD-L1 的检测推荐力度从 2A 级升至 1 级。也将后续所有人群的治疗分为三大类:①基因突变靶向治

疗患者;② PD-L1 $\geq 50\%$ 免疫治疗群;③靶向免疫均不受益的传统放化疗患者。这些改进充分肯定了免疫治疗在一线中的治疗地位。此外,虽然肿瘤突变负荷(TMB)的监测目前仍有一定的弊端(如评价标准不完全统一等),但 2019 版指南仍首次将 TMB 与其他驱动基因 *MET14*、*RET*、人表皮生长因子受体 2(*HER2*)作为有临床价值的标记物进行 2A 类推荐,以便于较好地识别适合免疫治疗肺癌患者。

3 分子靶向治疗

关于 1 代 EGFR-TKI 治疗后的进展,对 T790M 突变且 PD-L1 $\geq 50\%$ 的患者不再推荐后续的首选免疫治疗(派姆单抗)。而对于脑膜转移进展的患者,基于 BLOOM 研究奥希替尼在脑膜转移 NSCLC 中的有效性^[4],指南推荐无需进行 T790M 突变检测可考虑直接应用奥希替尼治疗,或厄洛替尼冲击治疗。既往研究提示二线免疫治疗对有驱动基因变异的患者效果欠佳,因此无论 PD-L1 表达状态,不作推荐^[5-6]。

基于 FLAURA 临床研究的结果,EGFR 突变发现于一线化疗前,奥希替尼的推荐证据等级由 2A 类更改为 1 类,且优先推荐。FLAURA 临床研究入组了 556 例未经治疗的 EGFR 阳性的晚期 NSCLC 患者^[7],随机分配到奥希替尼(一日 80 mg)组或吉非替尼(一日 250 mg)/厄洛替尼(一日 150 mg)组。研究结果显示,与吉非替尼/厄洛替尼组相比,奥希替尼组无进展生存期(PFS)显著延长(18.9 个月对 10.2 个月),持续缓解时间延长(17.2 个月对 8.5 个月),脑转移风险减少(6%对 15%),3 级及以上不良反应减少(34%对于 45%)。对于一直争论的奥希替尼一线治疗后的选择,2019 版指南也给出了推荐:后续治疗取决于进展是否有症状,包括:①局部治疗;②继续使用奥希替尼;③对于 NSCLC(非鳞癌)和 NSCLC(鳞癌),可考虑系统治疗(如顺铂联合培美曲塞或者吉西他滨)。

不再推荐克唑替尼用于治疗病情仍进展的 PD-L1 阳性的 *ALK* 融合基因阳性的 NSCLC 患者选择免疫治疗。推荐的治疗选择包括赛立替尼、阿来替尼、布加替尼^[8]。对于脑转移进展的患者,如果

考虑进行全脑放射治疗(WBRT),应在放疗前更换ALK抑制剂。对于赛立替尼或阿来替尼治疗进展后的选择,推荐3种处理方法:①无症状的患者,推荐继续口服赛立替尼或阿来替尼的同时给予进展部位的局部治疗;②有症状的孤立病灶或仅有脑转移进展患者,可考虑局部治疗,同时继续口服赛立替尼或阿来替尼,之后若脑转移持续进展则改为细胞毒治疗;③有症状的多病灶进展患者,建议直接更换为细胞毒治疗。

2018版指南专门增加一节内容,对晚期NSCLC的靶向治疗的一线及后续治疗提出了推荐意见。本节多种药物的推荐基于2017年的多项RCT结果。主要包括:①EGFR突变的NSCLC患者,一线治疗为阿法替尼、厄洛替尼、吉非替尼、达克替尼及奥希替尼,后续治疗为奥希替尼;②ALK重排的NSCLC患者,一线治疗为阿来替尼(优先推荐)、赛立替尼及克唑替尼,后续治疗为赛立替尼、阿来替尼及布加替尼;③ROS1重排的NSCLC患者,一线治疗为赛立替尼及克唑替尼;④BRAF V600E突变NSCLC患者,一线治疗为达拉菲尼/曲美替尼;⑤PD-L1阳性NSCLC患者,一线治疗为派姆单抗,后续治疗为阿特珠单抗、纳武单抗及派姆单抗。需要注意的是,指南更新的备注中提出,阿法替尼联合西妥昔单抗可以考虑作为TKI耐药后的治疗,此方案用于一代/二代TKI耐药后T790M突变阴性的患者,以及奥希替尼耐药后的一种用药选择。

4 免疫治疗

基于KEYNOTE-189^[9]和KEYNOTE-021^[10]的临床研究结果,对全身状况良好(PS评分为0~1分)的晚期腺癌、大细胞癌、病理类型不确定的NSCLC患者,新增加了“派姆单抗+顺铂/卡铂+培美曲塞”作为一线治疗选择(推荐证据等级由2A类更改为1类)。同时,对于初始接受“派姆单抗+顺铂(或卡铂)+培美曲塞”联合治疗后,添加“派姆单抗+培美曲塞”作为一种继续维持治疗的选择(1类证据)。KEYNOTE-189临床研究入组616例未经治疗且不携带EGFR突变或ALK重排的转移性NSCLC(非鳞癌)患者,随机分配接受培美曲塞和含铂化疗联合派姆

单抗(试验组)或安慰剂(对照组)。3个疗程后,试验组和对照组分别接受派姆单抗联合培美曲塞或安慰剂联合培美曲塞维持治疗。结果,试验组和对照组的1年总生存率分别为69.2%和49.4%,PFS分别为8.8和4.9个月,3级或以上的不良反应发生率分别为67.2%和65.8%。KEYNOTE-021临床研究入组123例未经化疗且不携带EGFR突变或ALK重排的NSCLC(非鳞癌)患者,随机接受培美曲塞+卡铂+派姆单抗联合治疗(试验组)和培美曲塞+卡铂联合治疗(对照组),4个疗程后,试验组和对照组分别接受派姆单抗联合培美曲塞或培美曲塞单药维持治疗。试验组和对照组的PFS分别为13.0和8.3个月,总生存期(OS)在10.6个月的随访后无差异,3级或以上的不良反应发生率分别为39%和26%。

基于KEYNOTE-407临床研究结果,对于晚期NSCLC(鳞癌)患者的治疗,增加了“派姆单抗+卡铂+紫杉醇”作为一线治疗选择(2A类证据)^[11]。对于初始接受“派姆单抗+卡铂+紫杉醇”联合治疗的患者,增加“派姆单抗”作为维持治疗的选择之一(2A类证据)。KEYNOTE-407临床研究入组了559例初治的转移性鳞癌,随机接受派姆单抗+卡铂+紫杉醇/白蛋白紫杉醇联合治疗(试验组)或安慰剂+卡铂+紫杉醇/白蛋白紫杉醇联合治疗(对照组)。4个疗程后,试验组和对照组分别接受派姆单抗和安慰剂。结果,试验组和对照组的平均PFS分别为6.4和4.8个月,总生存期分别为15.9和11.3个月。

对于PD-L1≥50%的初治晚期NSCLC患者,如果想使用免疫治疗作为一线治疗,除了要满足EGFR/ALK阴性外,指南又添加了新的备注:即患者不能具有与免疫治疗相冲突的特征,如有活动性或之前记录在案的自身免疫性疾病,或正在使用免疫抑制药物,或患者具有不适合免疫治疗的突变基因。

5 化疗

针对腺癌、大细胞癌、组织学亚型不明确的NSCLC患者的细胞毒治疗,新增“阿特珠单抗+卡铂+紫杉醇+贝伐单抗”作为一线治疗选择(1类证据)。对于初始接受“阿特珠单抗+卡铂+紫杉醇+

贝伐单抗”联合治疗后,添加“阿特珠单抗和/(或)贝伐单抗”作为一项继续维持治疗的选择(1类证据)。该更改是基于 IMpower-150 临床研究^[12],该 III 期临床研究入组了 1 202 例 NSCLC(非鳞癌)患者,其中 *EGFR* 突变或 *ALK* 重排的患者均为经 TKI 治疗进展或不耐受者。所有患者随机接受阿特珠单抗+卡铂+紫杉醇联合治疗(ACP 组),阿特珠单抗+贝伐单抗+卡铂+紫杉醇联合治疗(ABCP 组)和贝伐单抗+卡铂+紫杉醇联合治疗(BCP 组)。4~6 个疗程后 ACP 组、ABCP 组和 BCP 组分别行阿特珠单抗、阿特珠单抗+贝伐单抗、贝伐单抗维持治疗。ABCP 组较 BCP 组 OS 显著延长(19.2 个月对 14.7 个月)和 PFS(8.3 个月对 6.8 个月)。

6 放疗

放疗方面,基于根治性放化疗对比调强放疗(IMRT)治疗 III 期 NSCLC 的前瞻性临床研究(RTOG 0617)的结果,显示,IMRT 可减少近 60% 的放射性肺炎发生率(3.5% 对 7.9%),但患者的生存率和肿瘤控制情况与三维适形放疗(3D-CRT)相当,且 IMRT 组纳入的 III B 期 NSCLC 患者例数更多、治疗剂量更大^[13],因此指南推荐 IMRT 优于 3D-CRT 治疗 III 期 NSCLC。

7 小结

总之,2019 版指南相对于 2017 版指南进行了较多更新,主要内容集中在分子靶向治疗、免疫治疗等方面。当然,目前尚有诸多 NSCLC 诊治过程中的热点问题并无明确结论,因此也未体现在目前的指南当中,如分子靶向治疗在术后辅助治疗中的地位、免疫治疗与一线化疗或放疗的联合等。期待目前进行的一些高质量的 RCT 的数据能够提供更多的循证医学证据。

参考文献:

- [1] MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, *et al.* Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: from the Fleischner society 2017[J]. *Radiology*, 2017, 284(1): 228-243.
- [2] Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, *et al.* Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-

small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1823-1833.

- [3] 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[J]. *Lancet*, 2016, 387(10027): 1540-1550.
- [4] Yang JC, Kim DW. Osimertinib for patients (pts) with leptomeningeal metastases (LM) from EGFR-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC): updated results from the BLOOM study[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(15 Suppl): 2020-2020.
- [5] Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, *et al.* Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(2): 123-135.
- [6] Gainor JF, Shaw AT, Sequist LV, *et al.* EGFR mutations and ALK rearrangements are associated with low response rates to PD-1 pathway blockade in non-small cell lung cancer: a retrospective analysis[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(18): 4585-4593.
- [7] Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, *et al.* Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2): 113-125.
- [8] Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, *et al.* Brigatinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer: a randomized, multicenter phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(22): 2490-2498.
- [9] Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, *et al.* Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(22): 2078-2092.
- [10] Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, *et al.* Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(11): 1497-1508.
- [11] Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, *et al.* Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(21): 2040-2051.
- [12] Socinski M, Jotte R, Cappuzzo F, *et al.* Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(24): 2288-2301.
- [13] Chun SG, Hu C, Choy H, *et al.* Impact of intensity-modulated radiation therapy technique for locally advanced non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the NRG oncology RTOG 0617 randomized clinical trial[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(1): 56-62.

(责任编辑: 赵绪韬)