



中国胸心血管外科临床杂志

Chinese Journal of Clinical Thoracic and Cardiovascular Surgery

ISSN 1007-4848, CN 51-1492/R

《中国胸心血管外科临床杂志》网络首发论文

题目：2024 年第 5 版《NCCN 肿瘤临床实践指南：非小细胞肺癌》更新解读
作者：罗国庆，卢潇，李定慧，彭敏，李宁，耿庆
收稿日期：2024-05-16
网络首发日期：2024-06-13
引用格式：罗国庆，卢潇，李定慧，彭敏，李宁，耿庆. 2024 年第 5 版《NCCN 肿瘤临床实践指南：非小细胞肺癌》更新解读[J/OL]. 中国胸心血管外科临床杂志. <https://link.cnki.net/urlid/51.1492.R.20240612.0855.002>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

2024 年第 5 版《NCCN 肿瘤临床实践指南：非小细胞肺癌》更新解读



罗国庆¹, 卢潇¹, 李定慧¹, 彭敏², 李宁¹, 耿庆¹

1. 武汉大学人民医院 胸外科 (武汉 430060)

2. 武汉大学人民医院 肿瘤科 (武汉 430060)

【摘要】 肺癌是全球癌症相关死亡的主要原因, 尤其是非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC)。随着低剂量螺旋 CT 普及和人们体检意识提高, 肺结节检出人数增多, 对规范化的诊疗指南需求更大。2024 年 4 月 23 日, 美国国家综合癌症网络发布第 5 版 NSCLC 临床实践指南。与 2023 年第 5 版指南相比, 2024 年第 5 版更新内容主要集中于诊断评估、围手术期全身治疗、晚期 NSCLC 治疗和分子标志物检测等方面。本文将对其进行解读, 旨在为我国的肺癌诊治提供最新指导方案及参考。

【关键词】 非小细胞肺癌; NCCN 指南; 免疫治疗; 靶向治疗; 指南解读

Interpretation of the updated NCCN clinical practice guidelines in oncology: Non-small cell lung cancer (version 5. 2024)

LUO Guoqing¹, LU Xiao¹, LI Dinghui¹, PENG Min², LI Ning¹, GENG Qing¹

1. Department of Thoracic Surgery, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, 430060, P. R. China

2. Department of Oncology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, 430060, P. R. China

Corresponding authors: LI Ning, Email: md.lining@whu.edu.cn; GENG Qing, Email: gengqingwhu@whu.edu.cn

【Abstract】 Lung cancer is the leading cause of cancer-related deaths worldwide, especially non-small cell lung cancer (NSCLC). With the popularization of low-dose CT and the improvement of people's awareness of physical examinations, the number of detected pulmonary nodules is gradually increasing, and there is a greater demand for standardized diagnostic and treatment guidelines. On April 23, 2024, the National Comprehensive Cancer Network updated its clinical practice guidelines for NSCLC to the version 5. Compared with the version 5 in 2023, the version 5 in 2024 updates focus on diagnostic evaluation, perioperative systemic therapy, treatment of advanced NSCLC, and molecular marker testing, which will be interpreted in this article with the aim of providing the latest guidance and reference for the diagnosis and treatment of lung cancer in China.

【Key words】 Non-small cell lung cancer; NCCN guidelines; immunotherapy; targeted therapy; guideline interpretation

肺癌的高发病率和高死亡率造成全球负担。到 2024 年, 美国估计将诊断出 234 580 例新发肺癌和支气管癌患者 (男 116 310 例、女 118 270 例), 并有 125 070 例 (男 65 790 例、女 59 280 例) 因其死亡^[1]。同样肺癌是我国第一大癌, 死亡率与发病率均居癌症榜首, 2022 年我国肺癌新发 1 060 600 例, 粗发病率为 75.13/10 万, 因肺癌死亡 733 300 例, 粗死亡率为 51.94/10 万^[2]。令人欣慰的是, 近年来肺

癌治疗取得了显著进步, 包括新辅助全身治疗、靶向治疗等, 肺癌患者的生存率也逐渐提高^[3]。美国国家综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 每年发布的各种恶性肿瘤临床实践指南得到了全球临床医师的认可和遵循。非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 是肺癌的主要类型, 对全球疾病发病率和死亡率有着极其重要的影响。2024 年 4 月 23 日, NCCN 发布第 5 版《NCCN 肿瘤临床实践指南: 非小细胞肺癌》^[4] (以下简称新版《指南》), 其较于 2023 年第 5 版 (以下简称旧版《指南》) 更新内容主要集中于诊

DOI: 10.7507/1007-4848.202405046

通信作者: 李宁, Email: md.lining@whu.edu.cn; 耿庆, Email: gengqingwhu@whu.edu.cn



断评估、围手术期全身治疗、晚期 NSCLC 治疗和分子标志物检测等方面(下文所述的“肺癌”、“疾病”或“患者”等名词均指的是 NSCLC, 不包括小细胞肺癌)。本文将对新版《指南》的更新内容进行解读, 旨在为我国的肺癌诊治提供最新指导方案及参考。

1 诊断评估

新版《指南》建议对低度怀疑癌症的肺结节进一步复查监测, 对低剂量螺旋 CT (low-dose computed tomography, LDCT) 扫描中发现的高度可疑结节进行诊断评估决定治疗方案。对于诊断评估部分, 新版《指南》的更新主要集中于诊断步骤、术前活检、治疗前评估、临床评估。

1.1 诊断步骤

对于疑似 I ~ III 期的肺癌患者, 最佳诊断步骤应由多学科(包括胸部放射科、介入放射科、胸外科和肺科)评估后决定。侵入性最小且检出率最高的活检通常作为最优选择, 最好对可达到最高分期的部位进行活检(如对于疑似淋巴结转移的患者, 对疑似转移淋巴结或纵隔淋巴结进行活检, 而不是对原发肺部病变进行活检)。因此, 在临床高度怀疑晚期肿瘤的情况下, 最好进行氟代脱氧葡萄糖 (FDG)-PET/CT 成像来选择诊断性活检部位。新版《指南》在诊断步骤部分进行了更新: (1) 将“外周型肺结节”更新为“无论是外周型还是中央型肺结节”, 这些患者均可能从导航支气管镜检查(包括机器人)、径向支气管内超声或经胸壁穿刺肺活检受益; (2) 将“第 1 次胸腔穿刺术的阴性胸膜细胞学结果不能排除胸膜受累”更新为“胸腔穿刺术的阴性胸膜细胞学结果不能排除胸膜受累”; 若胸腔积液为淋巴细胞渗出物且胸腔积液细胞学结果阴性, 在开始治疗之前需要考虑进行胸腔镜评估(删除了重复进行胸腔穿刺术)。对于胸腔穿刺术的更新是基于其结果假阴性率高的考虑。

1.2 术前活检

新版《指南》对术前活检进行部分更新。对于高度怀疑恶性的 I A 期肺癌患者不需要进行术前活检, 因为活检会延长时间、增加成本和操作风险, 并且也可能不会用于治疗决策。存在以下情况者则需进行术前活检: (1) 通过微创活检诊断为非肺癌的可能性较高, 如真菌引起的肉芽肿结节; (2) 怀疑为 I B 期及以上的肺癌患者^[5], 因为可能需要术前活检用于决定术前新辅助治疗的方案; (3) 术中诊断存在困难或风险较大; (4) 进行立体定向

消融性放疗 (stereotactic body radiation therapy, SABR) 前需明确诊断。此外, 新版《指南》新增对于疑似 NSCLC 患者进行术前活检的常规诊断方法——左前纵隔切开术(张伯伦手术程序)。

1.3 治疗前评估

对于 I B ~ III A 期 NSCLC 患者的治疗前评估, 旧版《指南》通过纵隔淋巴结阴性或阳性分类进行治疗, 新版《指南》在此部分将这一概念舍弃, 根据淋巴结有无转移来进行分类: 将纵隔淋巴结阴性类别更新为无淋巴结转移类别, 而纵隔淋巴结阳性类别则更新为 N1 或 N2 淋巴结转移类别。这使得分类更为精细, 便于通过 N0、N1 或 N2 类别来进行分期从而进一步指导治疗。

1.4 临床评估

对于存在浸润的 II B 和 III A 期 NSCLC 患者, 新版《指南》在进行临床评估时将“侵犯近端气道或纵隔”改为“侵犯气管/隆突或纵隔”, 使得概念更为明晰。

2 治疗

2.1 手术治疗

在进行任何治疗前, 均需要经过胸外科评估肿瘤的可切除性。对于 (1) 侵犯胸壁、气管/隆突或纵隔; (2) T3, N0 ~ 1; (3) 评估后可切除的浸润 T4, N0 ~ 1; (4) 评估后可切除的 III A 期 (T4, N0 ~ 1) NSCLC 患者, 新版《指南》将手术切除作为此类患者的首选治疗方案, 删除了手术切除前需进行新辅助治疗的推荐。是因为考虑到此类患者肿瘤的可切除性以及新辅助全身治疗的非必要性。此类肿瘤患者手术切除后, 辅助治疗对于手术疗效的巩固及预防复发极其重要。手术切除后切缘阴性以及手术切除后切缘阳性并再次行手术后的患者, 新版《指南》新增了术后的辅助治疗。

对纵隔进行活检是疑似淋巴结转移患者的重要检查。新版《指南》对于纵隔淋巴结活检结果后的分类处理进行了较大改动。新版《指南》较旧版《指南》将纵隔活检结果进行了新分类, 分为 4 类: ① T1, N0; ② T2a ~ 3, N0; ③ T1 ~ 3, N1, M0; ④ 浸润 T3, N2, M0 和非浸润 T1 ~ 3, N2, M0。新版《指南》针对每种分类的诊疗计划进行了更新: (1) 对于①②③类患者, 手术切除(手术探查切除+纵隔淋巴结清扫或系统性淋巴结采样)仍是重要的治疗方法, 需要注意的是, 手术切除前①类患者无需行新辅助治疗, 而②③类患者则推荐行新辅助治疗再行手术切除并增加了术后

表 1 适合免疫检查点抑制剂患者的新辅助治疗方案^[4]

方案	具体药物使用
纳武单抗方案*	
铂类双药化疗方案	第 1 d 卡铂 AUC 5 或 AUC 6, 第 1 d 紫杉醇 175 mg/m ² 或 200 mg/m ² (任何 NSCLC 类型) 第 1 d 顺铂 75 mg/m ² , 第 1 d 培美曲塞 500 mg/m ² (非鳞状细胞癌) 第 1 d 顺铂 75 mg/m ² , 第 1 d 和第 8 d 吉西他滨 1000 mg/m ² 或 1250 mg/m ² (鳞状细胞癌) 第 1 d 顺铂 75 mg/m ² , 第 1 d 紫杉醇 175 mg/m ² 或 200 mg/m ² (任何 NSCLC 类型)
不适用于顺铂疗法的患者的化疗方案	第 1 d 卡铂 AUC 5 或 AUC 6, 第 1 d 培美曲塞 500 mg/m ² (非鳞状细胞癌) 第 1 d 卡铂 AUC 5 或 AUC 6, 第 1 d 和第 8 d 吉西他滨 1000 mg/m ² 或 1250 mg/m ² (鳞状细胞癌)
帕博利珠单抗方案*	
以顺铂为基础的化疗方案	第 1 d 顺铂 75 mg/m ² , 第 1 d 和第 8 d 吉西他滨 1000 mg/m ² (鳞状细胞癌) 第 1 d 顺铂 75 mg/m ² , 第 1 d 培美曲塞 500 mg/m ² (非鳞状细胞癌)

*: 纳武单抗 360 mg 和铂类双联化疗, 每 3 周 1 次, 共 3 个周期; #: 帕博利珠单抗 200 mg 和顺铂为基础的双联疗法, 每 3 周 1 次, 共 4 个周期, 术后继续使用单药帕博利珠单抗作为辅助治疗; AUC: 药物血药浓度下的曲线下面积; NSCLC: 非小细胞肺癌

的辅助治疗; 若①②③类患者无法行手术, ①②类患者新版《指南》推荐放疗和 SABR 治疗, 并且对于高危 (如分化差的肺神经内分泌肿瘤) 的Ⅱ期 (T2b ~ 3, N0) 患者, 新版《指南》增加了放疗或 SABR 治疗后辅助治疗; 对无法行手术的③类患者新增了同步放化疗 (1 类推荐), 并以德瓦鲁单抗进行巩固治疗 (作为Ⅲ期 NSCLC 的 1 类推荐、Ⅱ期 NSCLC 的 2A 类推荐)。德瓦鲁单抗的使用是基于 PACIFIC 3 期临床研究^[6], 与安慰剂相比, 德瓦鲁单抗显著改善经同步放化疗后无进展的不可切除Ⅲ期患者的生存率、无进展生存期 (progression-free survival, PFS)、总生存期 (overall survival, OS)。(2) 对于经全身治疗±放疗后无明显进展从而行手术的④类患者, 新版《指南》新增了术后辅助治疗。

2.2 围手术期全身治疗

自 2022 版 NCCN NSCLC 指南起已将新辅助治疗、辅助治疗和术后系统治疗统称为围手术期全身治疗, 新版《指南》在以上方面均有所更新。

2.2.1 新辅助全身治疗 新版《指南》对新辅助全身治疗新增了部分建议, 而对治疗方案未行改动。由于在术后环境中, 明显的合并症和术后恢复不完全常常使患者难以耐受辅助治疗, 因而新版《指南》建议所有患者接受新辅助治疗评估, 并重点考虑淋巴结阳性或肿瘤≥4 cm 且无免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 禁忌证。ICI 的禁忌证包括既往或活动期自身免疫性疾病和/或当前使用免疫抑制剂 (如糖皮质激素); 此外, 表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 外显子 19 缺失或外显子 21

L858R 突变、间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 重排等致癌驱动基因阳性已被证明与 ICI 获益有限密切相关^[5]。在使用新辅助免疫治疗时需要考虑这些标志物。因此新版《指南》推荐部分早期 NSCLC 患者进行分子标志物检测。对于ⅠB ~ ⅢA、ⅢB 期 (T3, N2) NSCLC 患者, 新版《指南》建议将程序性死亡受体配体-1 (programmed cell death ligand-1, PD-L1) 状态、ALK 重排和 EGFR 突变作为新辅助治疗前的分子标志物检测, 用以评估患者是否适合免疫治疗。

对于肿瘤≥4 cm 或淋巴结阳性且无 ICI 禁忌证的患者推荐纳武单抗 (或帕博利珠单抗)+化疗 (表 1)。若患者具有 ICI 禁忌证, 则选用另一方案 (表 2)。

2.2.2 辅助治疗 对于手术完全切除的 NSCLC 患者, 辅助化疗可以提高早期患者的生存率并预防复发^[7]。新版《指南》更新了辅助化疗的适应证: (1) 高危 [低分化肿瘤、血管侵犯、楔形切除、内脏胸膜受累和淋巴结状态未知 (Nx)] 的切缘阴性ⅡA 期 (T2b, N0); (2) ⅡB 期 (T1abc ~ T2a, N1); (3) ⅡB 期 (T3, N0; T2b, N1); (4) ⅢA 期 (T1 ~ 2, N2; T3, N1); (5) 切缘阴性的ⅢB 期 (T3, N2)。删除了对ⅠB 期 (T2a, N0) NSCLC 患者进行辅助化疗的建议。对于辅助化疗方案未改动 (表 3)。

2.2.3 术后系统治疗 新版《指南》将“继既往的新辅助或辅助全身治疗后的系统治疗”标题调整为“术后系统治疗”, 并在该部分有重要更新: (1) 针对 ALK 重排阳性的靶向治疗, 新增阿来替尼

表 2 不适合免疫检查点抑制剂患者的新辅助治疗方案^[4]

方案	具体药物使用
首选(非鳞状细胞癌)	第 1 d 顺铂 75 mg/m ² , 第 1 d 培美曲塞 500 mg/m ² , 每 21 d 1 次, 共 4 个周期
首选(鳞状细胞癌)	第 1 d 顺铂 75 mg/m ² , 第 1 d 和第 8 d 吉西他滨 1 250 mg/m ² , 每 21 d 1 次, 共 4 个周期
	第 1 d 顺铂 75 mg/m ² , 第 1 d 多西他赛 75 mg/m ² , 每 21 d 1 次, 共 4 个周期
其他推荐	第 1 d 和第 8 d 顺铂 50 mg/m ² , 第 1, 8, 15 和 22 d 长春瑞滨 25 mg/m ² , 每 28 d 1 次, 共 4 个周期
	第 1 d 顺铂 100 mg/m ² , 第 1, 8, 15 和 22 d 长春瑞滨 30 mg/m ² , 每 28 d 1 次, 共 4 个周期
	第 1 d 顺铂 75 ~ 80 mg/m ² , 第 1 d 和第 8 d 长春瑞滨 25 ~ 30 mg/m ² , 每 21 d 1 次, 共 4 个周期
	第 1 d 顺铂 100 mg/m ² , 第 1 ~ 3 d 依托泊苷 100 mg/m ² , 每 28 d 1 次, 共 4 个周期
不适用于顺铂疗法患者的化疗方案	第 1 d 卡铂 AUC 6, 第 1 d 紫杉醇 200 mg/m ² , 每 21 d 1 次, 共 4 个周期
	第 1 d 卡铂 AUC 5, 第 1 d 和第 8 d 吉西他滨 1 000 mg/m ² , 每 21 d 1 次, 共 4 个周期(鳞状细胞癌)
	第 1 d 卡铂 AUC 5, 第 1 d 培美曲塞 500 mg/m ² , 每 21 d 1 次, 共 4 个周期(非鳞状细胞癌)

AUC: 药物血药浓度下的曲线下面积

表 3 辅助化疗方案^[4]

方案	具体药物使用
首选(非鳞状细胞癌)	第 1 d 顺铂 75 mg/m ² , 第 1 d 培美曲塞 500 mg/m ² , 每 21 d 1 次, 共 4 个周期
首选(鳞状细胞癌)	第 1 d 顺铂 75 mg/m ² , 第 1 d 和第 8 d 吉西他滨 1 250 mg/m ² , 每 21 d 1 次, 共 4 个周期
	第 1 d 顺铂 75 mg/m ² , 第 1 d 多西他赛 75 mg/m ² , 每 21 d 1 次, 共 4 个周期
其他推荐	第 1 d 和第 8 d 顺铂 50 mg/m ² , 第 1, 8, 15 和 22 d 长春瑞滨 25 mg/m ² , 每 28 d 1 次, 共 4 个周期
	第 1 d 顺铂 100 mg/m ² , 第 1, 8, 15 和 22 d 长春瑞滨 30 mg/m ² , 每 28 d 1 次, 共 4 个周期
	第 1 d 顺铂 75 ~ 80 mg/m ² , 第 1, 8, 15 和 22 d 长春瑞滨 25 ~ 30 mg/m ² , 每 21 d 1 次, 共 4 个周期
	第 1 d 顺铂 100 mg/m ² , 第 1 ~ 3 d 依托泊苷 100 mg/m ² , 每 28 d 1 次, 共 4 个周期
不适用于顺铂疗法患者的化疗方案	第 1 d 卡铂 AUC 6, 第 1 d 紫杉醇 200 mg/m ² , 每 21 d 1 次, 共 4 个周期
	第 1 d 卡铂 AUC 5, 第 1 d 和第 8 d 吉西他滨 1 000 mg/m ² , 每 21 d 1 次, 共 4 个周期
	第 1 d 卡铂 AUC 5, 第 1 d 培美曲塞 500 mg/m ² , 每 21 d 1 次, 共 4 个周期(非鳞状细胞癌)

AUC: 药物血药浓度下的曲线下面积

用于Ⅱ~ⅢA期或ⅢB期(T3,N2)NSCLC且ALK重排阳性患者的术后靶向治疗(1类推荐)。阿来替尼于2024年4月18日获美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于ALK阳性NSCLC(肿瘤≥4 cm或淋巴结阳性)成人患者肿瘤切除术后的辅助治疗,给药方案为:1次600 mg,每日2次,服用24个月。这一更新是基于ALINA(NCT03456076)3期临床试验^[8],该研究证实术后的ALK阳性NSCLC患者中,与铂类化疗相比,阿来替尼辅助治疗可显著延长无病生存期(disease-free survival, DFS),这是首个获批ALK阳性NSCLC术后辅助治疗适应证的ALK抑制剂;(2)针对EGFR突变阳性的靶向治疗,对于完全切除的ⅠB~ⅢA期或ⅢB期(T3,N2)且EGFR(外显

子19缺失或外显子21L858R)突变阳性、既往接受过辅助化疗或不适合接受铂类化疗的NSCLC患者,推荐服用奥希替尼每日1次80 mg,并且基于ADAURA3期临床试验^[9],新版《指南》在此部分新增了奥希替尼的推荐持续服用时间为3年;(3)基于KEYNOTE-6713期临床试验^[10],新版《指南》调整帕博利珠单抗适用于“既往接受过新辅助帕博利珠单抗+化疗后完全切除的Ⅱ~ⅢA期或ⅢB(T3,N2)期NSCLC患者”;(4)新版《指南》新增“一般情况下,围手术期治疗应作为单一方案进行,不建议更改免疫治疗”。

2.3 晚期非小细胞肺癌治疗

2.3.1 晚期非小细胞肺癌靶向治疗 新版《指南》基于临床试验在靶向治疗部分新增了治疗方案,具

体体现在 EGFR 突变、KRAS 突变、ROS1 重排的靶向治疗。

EGFR 突变靶向治疗部分,值得注意的是,ICI 半衰期较长,奥希替尼作为 EGFR 突变靶向治疗的重要药物,当其联合或序贯 ICI 时肺炎不良事件在前 3 个月内的发生率较高。新版《指南》在此部分的更新具体体现在:(1)对于 EGFR 外显子 19 缺失或 21 L858R 突变的非鳞状细胞癌 NSCLC 晚期患者,一线治疗新增“奥希替尼+培美曲塞+(顺铂或卡铂)”方案(1 类推荐)。本次获批是基于 Flaura2 3 期临床试验^[11],结果表明携带 EGFR 突变的局部晚期或转移性 NSCLC 患者使用奥希替尼联合化疗方案的中位 PFS 为 25.5 个月,较奥希替尼单药治疗(16.7 个月)改善了 8.8 个月。(2)埃万妥单抗是一种双特异性抗体,可靶向 EGFR 及 MET^[12],对于 EGFR(外显子 19 缺失或 21 L858R 突变)突变阳性且奥希替尼耐药的局部晚期或转移性 NSCLC 患者,MARKET-2 3 期临床试验^[13]结果证实,埃万妥单抗+卡铂+培美曲塞较培美曲塞+卡铂方案能够明显延长此类患者的 PFS。因此,新版《指南》新增“埃万妥单抗+卡铂+培美曲塞”(1 类推荐)到奥希替尼耐药后续治疗首选方案中。(3)PAPILLON 3 期临床试验^[14]旨在评估埃万妥单抗联合化疗(卡铂-培美曲塞)与单独化疗在未经治疗的 EGFR 外显子 20 插入突变晚期 NSCLC 患者中的疗效和安全性。结果提示与单独化疗相比,埃万妥单抗联合化疗可使此类患者中位 PFS 由 6.7 个月延长至 11.4 个月,并使患者疾病进展或死亡风险降低 60% 以上。基于此研究结果,FDA 已批准埃万妥单抗联合化疗一线治疗 EGFR 外显子 20 插入突变的局部晚期或转移性 NSCLC 患者。因此,新版《指南》将“埃万妥单抗+卡铂+培美曲塞”(1 类推荐)新增到 EGFR 外显子 20 插入突变一线治疗的首选治疗方案中。

KRAS 突变靶向治疗部分。KRAS 突变与 EGFR 突变、ALK 重排等不同,其患病率与吸烟有关^[15]。北美人群中大约 25% 的肺腺癌患者存在 KRAS 突变^[16],我国肺腺癌患者中 KRAS 突变率为 8.3%^[17]。KRAS 突变位点中 G12C 最常见,KRAS G12C 突变是一种激活突变,导致下游致癌途径的激活增加^[18]。对于具有 KRAS G12C 突变的晚期 NSCLC 患者,新版《指南》不建议将靶向药物作为一线治疗选择,而是将此类患者的一线治疗方案调整为“以 PD-L1 状态(PD-L1 $\geq$ 1% 或 PD-L1<1%)为根据”的系统治疗。此改动是基于 Mazieres 等^[5]

的研究结果,该研究证实 KRAS 突变的晚期 NSCLC 患者的 PFS 与 PD-L1 表达之间呈正相关,表明相较于其他基因突变,KRAS 突变对 ICI 存在更强的响应。

约 1%~2% 的 NSCLC 患者会发生 ROS1 基因重排,并且多种推荐用于治疗 ALK 阳性的靶向药物也适用于 ROS1 重排^[19]。瑞普替尼是新一代 ROS1 和 ALK TKI,经 FDA 批准用于治疗局部晚期或转移性 ROS1 重排阳性的 NSCLC 患者^[20],TRIDENT-1 临床试验^[21]证实了其效果。对于 ROS1 重排阳性患者,新版《指南》更新具体表现在:(1)对于 ROS1 重排阳性的晚期患者,将瑞普替尼新增到一线治疗的首选治疗方案中;(2)对于经一线治疗进展的无症状 ROS1 重排阳性的患者,将瑞普替尼(之前未使用)或劳拉替尼添加至后续治疗方案中;(3)对于经一线治疗进展有脑部症状的 ROS1 重排阳性患者,将恩曲替尼(之前接受过克唑替尼或塞瑞替尼治疗)或瑞普替尼(之前接受过克唑替尼或塞瑞替尼或恩曲替尼治疗)或劳拉替尼添加至后续治疗方案中;(4)对于经一线治疗进展多处病变的 ROS1 重排阳性患者,将瑞普替尼(之前未使用)或劳拉替尼添加至后续治疗方案中。

2.3.2 晚期非小细胞肺癌其他治疗 在晚期 NSCLC 患者系统治疗(后线或进展治疗)部分,对于组织学分型为腺癌、大细胞癌、分型困难 NSCLC [NSCLC not otherwise specified (NSCLC NOS),体力状态评分 0~2 分]和鳞状细胞癌的 NSCLC 患者,新版《指南》新增了德曲妥单抗到其他推荐方案中并严格规定适应证:德曲妥单抗仅适用于 HER2 过表达[免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)3+]的肿瘤患者。德曲妥单抗是一类 HER2 靶向抗体偶联药物(antibody drug conjugate, ADC),基于 3 项 II 期多中心临床试验的疗效结果:DESTINY-PanTumor02^[22]、DESTINY-Lung01^[23]和 DESTINY-CRC02^[24],2024 年 4 月 5 日美国 FDA 加速批准其用于既往行系统治疗且无令人满意的替代治疗方案的不可切除或转移性 HER2 阳性(IHC 3+)实体瘤成人患者。

新版《指南》对西米普利单抗更为重视,具体体现在:(1)对于晚期腺癌、大细胞癌、NSCLC NOS 患者,无论其 PD-L1 状态如何,均将“西米普利单抗+培美曲塞+(卡铂或顺铂)”(1 类推荐)从其他推荐方案中提升至首选治疗方案;(2)对于晚期肺鳞状细胞癌患者,无论其 PD-L1 状态如何,均将“西米普利单抗+紫杉醇+(卡铂或顺铂)”(1 类

推荐)从其他推荐方案中提升至首选治疗方案。将“西米普利单抗联合化疗”提升至首选治疗方案是基于EMPOWER-Lung 3临床试验^[25]结果,该研究显示对于无EGFR、ALK或ROS1基因突变的晚期NSCLC患者(无论其PD-L1表达状态如何),西米普利单抗联合化疗组的中位OS为21.9个月,相较于安慰剂联合化疗组的中位OS 13个月,改善了8.9个月。这无疑体现了西米普利单抗联合化疗对于晚期NSCLC患者治疗的显著疗效。

此外,晚期患者的转移性疼痛严重影响其生活质量,新版《指南》指出,与传统分割姑息性放疗相比,SABR/立体定向放疗可以更好地控制脊柱或非脊柱转移的疼痛和肿瘤,这尤其适用于预期生存期较长的患者^[26]。为晚期NSCLC患者的疼痛缓解、生活质量改善提供了新的选择。

3 分子标志物的检测

如前所述,许多分子标志物会影响治疗的选择。除组织活检外,一些实验室提供分子改变测试,检查外周循环中的核酸,最常见的是经过处理的血浆。新版《指南》在此部分的更新主要集中在血浆中循环DNA的检测。

新版《指南》删除了血浆“游离DNA(cell-free DNA, cfDNA)”这一概念,更新使用“循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)”。新版《指南》补充道:除了晚期或转移性疾病外,不常规建议在其他情况下进行ctDNA检测;对于I~III期,首选基于组织的检测;通过基于组织的检测,局限于胸部的转移性疾病可能具有更高的检出率。新版《指南》指出ctDNA和组织检测具有非常高的特异性,然而ctDNA和组织检测的假阴性率也较高,某些情况下需要两种检测方法互补以提高检出率。

4 小结

NSCLC在我国发病率及死亡率很高,严重威胁群众身体健康,并造成大量医疗负担。本次新版《指南》中诊断评估的更新使医务人员诊断效率更高,围手术期全身治疗的更新将指导肺癌术前术后治疗,晚期NSCLC患者治疗的更新(尤其是靶向治疗)为晚期患者带来了福音,分子标志物检测的更新使基因检测更为规范。

利益冲突:无。

作者贡献:罗国庆、卢潇、李定慧参与选题和设计,撰

写文章;李宁、彭敏参与文章内容调整、修改及润色;耿庆负责本文总体设想及大纲设计。

参考文献

- 1 Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(1): 12-49.
- 2 Zheng RS, Chen R, Han BF, *et al.* Cancer incidence and mortality in China, 2022. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2024, 46(3): 221-231.
- 3 Herbst RS, Garon EB, Kim DW, *et al.* Five year survival update from KEYNOTE-010: Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, programmed death-ligand 1-positive advanced NSCLC. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(10): 1718-1732.
- 4 NCCN. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Non-small cell lung cancer version 5.2024. URL: <https://www.nccn.org/>.
- 5 Mazieres J, Drilon A, Lusque A, *et al.* Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: Results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol*, 2019, 30(8): 1321-1328.
- 6 Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, *et al.* Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med*, 2020, 382(1): 41-50.
- 7 Bradbury P, Sivajohanathan D, Chan A, *et al.* Postoperative adjuvant systemic therapy in completely resected non-small-cell lung cancer: A systematic review. *Clin Lung Cancer*, 2017, 18(3): 259-273.
- 8 Wu YL, Dziadziuszko R, Ahn JS, *et al.* Alectinib in resected ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2024, 390(14): 1265-1276.
- 9 Wu YL, Tsuboi M, He J, *et al.* Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2020, 383(18): 1711-1723.
- 10 Wakelee H, Liberman M, Kato T, *et al.* Perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2023, 389(6): 491-503.
- 11 Planchard D, Jänne PA, Cheng Y, *et al.* Osimertinib with or without chemotherapy in EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med*, 2023, 389(21): 1935-1948.
- 12 Syed YY. Amivantamab: First approval. *Drugs*, 2021, 81(11): 1349-1353.
- 13 Passaro A, Wang J, Wang Y, *et al.* Amivantamab plus chemotherapy with and without lazertinib in EGFR-mutant advanced NSCLC after disease progression on osimertinib: Primary results from the phase III MARIPOSA-2 study. *Ann Oncol*, 2024, 35(1): 77-90.
- 14 Zhou C, Tang KJ, Cho BC, *et al.* Amivantamab plus chemotherapy in NSCLC with EGFR exon 20 insertions. *N Engl J Med*, 2023, 389(22): 2039-2051.
- 15 Slebos RJ, Hruban RH, Dalesio O, *et al.* Relationship between K-ras oncogene activation and smoking in adenocarcinoma of the human lung. *J Natl Cancer Inst*, 1991, 83(14): 1024-1027.
- 16 Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC, *et al.* Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *J Clin Oncol*, 2005, 23(25): 5900-5909.
- 17 朱玲玲,王艇,伍娟,等. 2023年第3版《NCCN肿瘤临床实践

- 指南: 非小细胞肺癌》更新解读. 中国肺癌杂志, 2023, 26(6): 407-415.
- 18 Skoulidis F, Li BT, Dy GK, *et al.* Sotorasib for lung cancers with KRAS p. G12C mutation. *N Engl J Med*, 2021, 384(25): 2371-2381.
- 19 Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, *et al.* Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2014, 371(21): 1963-1971.
- 20 Drilon A, Ou SI, Cho BC, *et al.* Repotrectinib (TPX-0005) is a next-generation ROS1/TRK/ALK inhibitor that potently inhibits ROS1/TRK/ALK solvent-front mutations. *Cancer Discov*, 2018, 8(10): 1227-1236.
- 21 Drilon A, Camidge DR, Lin JJ, *et al.* Repotrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2024, 390(2): 118-131.
- 22 Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, *et al.* Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-expressing solid tumors: Primary results from the DESTINY-PanTumor02 phase II trial. *J Clin Oncol*, 2024, 42(1): 47-58.
- 23 Smit EF, Felip E, Uprety D, *et al.* Trastuzumab deruxtecan in patients with metastatic non-small-cell lung cancer (DESTINY-Lung01): Primary results of the HER2-overexpressing cohorts from a single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2024, 25(4): 439-454.
- 24 Raghav KPS, Siena S, Takashima A, *et al.* Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients (pts) with HER2-overexpressing/amplified (HER2+) metastatic colorectal cancer (mCRC): Primary results from the multicenter, randomized, phase 2 DESTINY-CRC02 study. *J Clin Oncol*, 2023, 41: 3501.
- 25 Gogishvili M, Melkadze T, Makharadze T, *et al.* Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: A randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. *Nat Med*, 2022, 28(11): 2374-2380.
- 26 Leichenring J, Horak P, Kreutzfeldt S, *et al.* Variant classification in precision oncology. *Int J Cancer*, 2019, 145(11): 2996-3010.

收稿日期: 2024-05-16 修回日期: 2024-05-27

本文编辑: 董敏, 刘雪梅