

2021 版：IV期原发性肺癌中国治疗指南(最全版)

原发性肺癌(以下简称肺癌)是中国发病率和死亡率最高的恶性肿瘤。国家癌症中心 2019 年发布的数据显示，2015 年中国新发肺癌病例约为 78.7 万例，发病率为 57.26/10 万，位于恶性肿瘤发病率第 1 位；其中男性 52.0 万例，发病率为 73.90/10 万，居恶性肿瘤第 1 位；女性 26.7 万例，发病率为 39.78/10 万，居恶性肿瘤第 2 位。2015 年中国肺癌死亡人数约为 63.1 万例，死亡率为 45.87/10 万，位于恶性肿瘤死亡的第 1 位。

国际肺癌研究协会(International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC)2015 年制定了第八版肺癌 TNM 分期。美国医疗保险监督、流行病学和最终结果数据库显示，在初诊时约 57%的肺癌患者已经发生了远处转移。因此，IV期患者的治疗是肺癌治疗体系的重要组成部分，也是近年来肺癌治疗领域研究进展最多的部分。病理诊断是肺癌诊断的金标准，基于遗传特征的分子分型使IV期肺癌的治疗步入了个体化分子靶向治疗时代，2015 年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)发表了新的肺肿瘤组织学分类。与 2004 年版分类相比，其中一项最主要的变化就是在IV期肺癌患者的个体化治疗策略中强调了分子遗传学的作用。近年来以细胞程序性死亡受体 1(programmed cell death 1, PD-1)和程序性死亡受体配体 1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)为靶点的免疫检查点抑制剂开辟了肺癌的免疫治疗，取得了令人瞩目的成果。

为了及时反映国内外IV期肺癌治疗的新进展，进一步规范和提高我国IV期肺癌的治疗水平，改善患者的预后，中国医师协会肿瘤医师分会和中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科分会组织专家对《IV期原发性肺癌中国治疗指南(2020年版)》的部分内容进行了更新。

一、临床表现

IV期肺癌患者可出现刺激性干咳、咯血、胸痛、发热和气促等。当肿瘤在胸内蔓延侵及周围组织时，可导致喉返神经压迫、上腔静脉阻塞综合征、霍纳氏综合征、胸腔积液和心包积液等病理性改变导致的临床症状。远处转移至脑、骨、肝、肾上腺及其他器官时，可引起相应器官转移的临床表现。另外，部分患者可出现副肿瘤综合征，包括库欣综合征、抗利尿激素分泌异常综合征、高钙血症、类癌综合征和继发增殖性骨关节病等，甚至有少数患者以恶液质状态为首表现。

二、体格检查

除肺癌局部侵犯和远处转移导致的体征外，部分IV期肺癌患者可出现杵状指(趾)、男性乳腺增生、皮肤黝黑或皮炎、共济失调和声音嘶哑等征象。体检发现声带麻痹、上腔静脉阻塞综合征和霍纳氏综合征等表现时，需警惕肺癌局部侵犯及转移。如患者出现皮下结节和锁骨上淋巴结肿大等需除外远处转移；出现下肢不对称性肿胀或压痛需注意是否存在下肢深静脉血栓，并警惕肺栓塞的发生。

三、辅助检查

(一)实验室检查

1. 一般检查：

患者在治疗前，应行血常规、肝肾功能等实验室检查，必要时行甲状腺功能 and 心肌标志物检查，以评估患者的身体状况以及是否适于采取相应的治疗措施。对于行有创检查或手术治疗的患者，还需行凝血功能检测以及甲、乙、丙型肝炎、梅毒、艾滋病检查，以明确是否存在相应传染性疾病的病原携带或疾病状态。

2. 肿瘤标志物：

肺癌相关的血清肿瘤标志物包括癌胚抗原、糖类抗原(carbohydrate antigen, CA)125、CA153、细胞角蛋白片段 19 和鳞状上皮细胞癌抗原等，小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)具有神经内分泌特点，与促胃泌素释放肽前体、神经元特异性烯醇化酶、肌酸激酶 BB 以及嗜铬蛋白 A(CgA)等相关，可作为监测治疗反应和早期复发的辅助指标，联合检测可提高其在临床应用中的灵敏度和特异度。

3. 血清表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)

基因突变检测：

与肿瘤组织比较，循环肿瘤 DNA(circulating tumor DNA,

ctDNA)中 EGFR 基因突变检测具有高度特异性。IGNITE、IPASS 和 IFUM 研究中的特异度分别为 100%、99.8%和 97.2% ;但灵敏度相对较低 , 分别为 43.1%、65.7%和 49.6%。欧洲药品管理局 2014 年 9 月 25 日批准 , 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 , 以明确可能从吉非替尼治疗中获益的非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC)患者。中国食品药品监督管理局 (Chinese Food and Drug Administration, CFDA)于 2015 年 2 月 13 日批准吉非替尼说明书进行更新 , 在推荐所有 NSCLC 患者的肿瘤组织均应进行 EGFR 基因突变检测基础上 , 补充了如果肿瘤标本不可评估 , 可使用从血液(血浆)标本中获得的 ctDNA 进行评估 , 以明确最可能从吉非替尼治疗中受益的 NSCLC 患者。因此 , 血液(血浆)标本检测 ctDNA 评估 EGFR 基因突变状态是选择表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)治疗的补充检测手段。

(二)影像检查

肺癌的影像检查方法主要包括 X 线胸片、计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、超声、核素显像和正电子发射计算机断层扫描 (positron emission tomography/computed tomography, PET-CT)等方法 , 主要用于IV期肺癌诊断、分期、再分期、疗效监测和预后评估等。

1 . 胸部 X 线检查 :

胸部 X 线由于分辨率低，容易造成误诊和漏诊，因此，目前不推荐胸部 X 线作为IV期肺癌治疗前后的常规检查方法。

2 . 胸部 CT 检查 :

胸部 CT 对于IV期肺癌诊断、分期、疗效评价及治疗后随诊具有重要意义，是肺癌最主要和最常用的影像检查方法。无禁忌证的患者一般应予静脉碘对比增强，以区别肿瘤病灶与邻近的血管和软组织、观察大血管受侵等。建议用螺旋 CT 常规以 5 mm 层厚扫描；若需要行大血管、气道、肺病变多平面重组和三维重建以及药物临床试验需要精确疗效评估，建议加做 \leq 1.25 mm 连续层厚重建(CT 薄层重建)。对于疗效评估，常规需要在固定的窗宽和窗位(如肺窗或者纵隔窗)测量病灶。

3 . MRI 检查 :

MRI 特别适用于判定脑、脊髓有无转移。另外，MRI 检查可用于判定胸壁或纵隔是否受侵；显示肺上沟瘤与臂丛神经及血管的关系。对于禁忌注射碘造影剂的患者，MRI 是观察纵隔、肺门大血管受侵情况及淋巴结肿大的首选检查方法。

4 . 超声检查 :

超声主要用于发现腹部实性重要器官以及腹腔、腹膜后淋巴结有无转移，也用于双侧锁骨上淋巴结的检查；超声还常用于胸腔积液和心包积液抽取时的定位、超声引导下的胸腔或心包积液穿刺引流，亦可用于引导穿刺活检(有肺气或骨骼遮挡不适合)。

5 . 放射性核素骨扫描检查 :

放射性核素骨扫描是用于判断肺癌骨转移的常规检查。当骨扫描检查提示骨可疑转移时，对可疑部位进行 MRI、CT 或 PET-CT 等检查验证，并判断局部转移病变增生或破坏改变及程度。

6 . PET-CT 检查：

PET-CT 是肺癌诊断、分期与再分期、疗效评价和预后评估的有效方法。

(三)内窥镜检查

内窥镜检查可获取细胞学和组织学诊断，主要包括支气管镜检查、经支气管针吸活检术(transbronchial needle aspiration, TBNA)、超声支气管镜引导的 TBNA、经支气管肺活检术、支气管镜下冷冻活检、电磁导航支气管镜、纵隔镜检查 and 胸腔镜检查。

(四)重要脏器功能检查

1 . 骨髓造血功能：

大多数化疗药物会对骨髓造血功能产生不良反应，主要表现为中性粒细胞减少、血小板减少和贫血，在化疗前应该进行血常规检查，以了解骨髓造血功能，根据检查结果决定患者是否可以进行化疗。在化疗过程中应定期监测血常规，根据血常规变化给予适当的治疗，并调整化疗药物的给药剂量和治疗周期。靶向治疗和免疫治疗药物也会对骨髓造血功能产生不同程度的影响，同样也应予以重视。

2 . 心脏功能：

心肌标志物、心电图、超声心动图和放射性核素心脏扫描是监测心脏功能的常用检查方法。化疗药物、靶向治疗药物和免疫检查点抑制剂均有可能导致心脏功能损伤，所以IV期肺癌患者，尤其是既往有心脏基础疾病的肺癌患者，应该在治疗开始前进行心脏功能检查，根据检查结果决定患者是否可以进行治疗。在治疗过程中应定期监测心脏功能，根据心功能变化给予相应的处理，并对治疗方案进行调整。

3 . 肺脏功能：

外周血氧饱和度、动脉血气分析和肺功能检查是评估肺脏功能的常用检查方法。由于原发疾病的影响，IV期肺癌患者往往会存在一定程度的肺脏功能损伤，对于已经有咳嗽、喘憋或呼吸困难等呼吸道症状的患者，肺脏功能损伤程度较无症状者更加明显。在抗肿瘤治疗开始前进行肺脏功能检查可以帮助医师了解患者的残存肺脏功能，根据检查结果决定患者是否可以进行治疗，治疗过程中监测肺脏功能可以帮助医师了解治疗药物对肺脏功能的损害程度，从而及时调整治疗方案。

4 . 肝肾功能：

肝酶、血清白蛋白、血肌酐、内生肌酐清除率和尿蛋白等是评估肝肾功能的常用指标。多种类型的抗肿瘤药物均可引起患者肝肾功能的损伤，在抗肿瘤治疗开始前应该进行血生化及尿常规检查来了解患者肝肾功能，根据检查结果决定患者是否可以进行治疗。在治疗过程中应定期监测肝肾功能，根据肝肾功能检查结果变化给予适当的治疗，并调整治疗药物的剂量和治疗周期。

5 . 内分泌功能：

甲状腺功能、肾上腺功能、垂体功能和胰腺功能等相关检查是评估内分泌功能的常用指标。免疫检查点抑制剂，如 PD-1 抑制剂、PD-L1 抑制剂或细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(CTLA-4)抑制剂等抗肿瘤单克隆抗体均可引起患者全身内分泌器官的损伤，导致内分泌激素的分泌异常，引起相应的症状。在开始应用免疫检查点抑制剂治疗前，应该进行甲状腺功能、肾上腺功能、垂体功能和胰腺功能等相关检查，了解患者内分泌功能，根据检查结果决定患者是否可以进行免疫检查点抑制剂治疗。在治疗过程中应定期监测上述指标，根据检查结果调整治疗方案，如患者内分泌功能出现异常，应进行相应处理。

(五)其他检查技术

痰和肺泡灌洗液及浆膜腔积液细胞学检查、经胸壁肺内肿物及纵隔肿瘤穿刺针吸活检术、胸腔穿刺术、胸膜活检术、浅表淋巴结和皮下转移结节活检术是IV期肺癌诊断的重要方法。

四、病理诊断

(一)标本固定标准

使用 4%甲醛固定液，避免使用含有重金属的固定液，固定液量应大于等于所固定标本体积的 10 倍，常温固定。标本从离体到固定时间不宜超过 30 min。活检标本直接放入固定液，支气管镜活检标本的固定时间为 6 ~ 24 h，手术切除标本的固定时间为 12 ~ 48 h。

不同类型细胞学标本制片固定应采用 95%乙醇固定液，时间不宜少于 15 min，或采用非妇科液基细胞学固定液，固定时间和方法可按说明书进行操作；所有细胞学标本应尽量制作甲醛固定石蜡包埋细胞学蜡块。将细胞学标本离心沉淀置于包埋盒中，后续操作同组织学标本制作蜡块流程。

(二)标本大体描述及取材要求

活检标本核对无误后将送检组织全部取材。

(三)取材后标本处理原则和保留时限

取材剩余组织保存在标准固定液中，并始终保持充分的固定液量和甲醛浓度，以备在病理诊断报告签发后接到临床反馈信息时复查大体标本或补充取材。剩余标本处理的时限建议在病理诊断报告签发 1 个月后，未接到临床反馈信息，未发生因外院会诊意见分歧而要求复审等情形后，由医院自行按相关流程处理。

(四)组织病理诊断

小的组织标本用于肺癌病理诊断主要解决有无肿瘤及肿瘤类型，对于形态不典型的病例或晚期不能手术的患者，病理诊断需结合免疫组化染色尽可能进行亚型分类，尽量避免使用非小细胞肺癌-非特殊类型的诊断。

(五)病理报告内容

临床信息包括姓名、性别、年龄、病历号、送检科室、病变部位、活检方式或手术方式、相关肿瘤史和治疗史。大体描述内容包括标本类型、肿瘤大小、与支气管或胸膜的关系、其他伴随病变或多发病变、切缘。诊断内容包括肿瘤部位、组织学亚型。

(六)免疫组化和特殊染色

腺癌与鳞状细胞癌鉴别的免疫组化标志物宜选用 TTF-1、Napsin-A、P40 和 CK5/6；神经内分泌肿瘤标志物宜选用 CD56、Syn、CgA、Ki-67 和 TTF-1，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志物明确为阳性，阳性细胞数应>10%肿瘤细胞量才可诊断神经内分泌肿瘤；细胞内黏液物质的鉴别宜进行黏卡、AB-PAS 特殊染色；可疑累及胸膜时应进行弹力纤维特殊染色确认。

(七)分子病理检测

对于IV期 NSCLC 中的肺腺癌或含腺癌成分的其他类型肺癌，应在诊断的同时常规进行 EGFR 基因突变和间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)融合基因及 c-ros 原癌基因 1 酪氨酸激酶(c-ros oncogene 1 receptor tyrosine kinase, ROS1)融合基因检测。如有必要可进行转染时发生重排(rearranged during transfection, RET)融合基因、鼠类肉瘤病毒癌基因(kisten ratsarcoma riral oncogene homolog, KRAS)、鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌同源体 B(v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B, BRAF)基因 V600E、人类表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)基因突变、神经营养型受体

酪氨酸激酶(neurotrophic receptor kinase, NTRK)融合基因、MET 基因
高水平扩增及 MET 基因 14 号外显子跳跃缺失突变等分子检测。

1 . EGFR 基因突变检测：

推荐所有病理诊断为肺腺癌、含有腺癌成分的 NSCLC 患者进行 EGFR 基因突变检测，建议对于小的组织标本诊断或不吸烟的鳞癌患者也进行检测。

(1)EGFR 基因突变检测的标本和处理方法：手术切除和活检的组织标本是最常见的用于 EGFR 基因突变检测的标本类型，建议优先选择组织标本进行检测，规范处理的组织标本可以满足检测要求。原发灶和转移灶的组织标本均可用于 EGFR 基因突变检测，细胞学标本也可以用于检测。

应规范不同标本的处理方法，组织标本的固定应使用 4%甲醛固定液，避免使用酸性及含有重金属离子的固定液。活检组织标本一般固定 6~24 h，手术切除标本需固定 12~48 h。

肿瘤组织切片应由病理医师审阅复核，评估肿瘤细胞含量，必要时在显微镜下定位标出肿瘤组织区域，进行人工切割刮取组织，以保证有足量的肿瘤细胞提取 DNA。对于肿瘤细胞数量不达标的样本应重新采集。

(2)EGFR 基因突变检测方法：目前，检测 EGFR 基因突变最常用的方法是扩增阻遏突变系统(amplification refractory mutation system, ARMS)。建议使用权威机构批准上市的 EGFR 基因突变检测试剂盒。

二代测序(next generation sequencing, NGS)技术可以对IV

期 NSCLC 患者的肿瘤组织或血液进行多基因检测，其临床应用不仅能节省检测样本，还能够提高检测效率。但由于 NGS 成本较高、技术相对复杂，同时缺乏质控和行业规范，因此限制了该技术的临床常规使用。

检测应包括患者的基本个人信息、病历号、病理诊断、标本类型、肿瘤细胞含量(如肿瘤细胞数量或百分比)、检测方法和检测结果，同时标明标本接收日期和报告日期，由检测员和另一位有经验的医师审核并出具报告。检测结果中 EGFR 基因突变类型应采用国际通用的人类基因组变异协会命名法则命名。

(3)第一代和第二代 EGFR-TKI 耐药后的分子病理检测：第一代、第二代 EGFR-TKI 治疗失败的患者，在条件允许的情况下应再次进行肿瘤组织活检，明确病变组织学类型，如果病理为 NSCLC，建议进行 EGFR T790M 基因突变检测。对于无法获取肿瘤组织的患者，可用外周血提取 ctDNA 行 EGFR T790M 基因突变检测，常用方法包括 ARMS、Super-ARMS 法和 NGS 等。当没有 EGFR T790M 基因突变的证据时，可进行其他耐药相关基因的检测，如 MET 基因扩增和 HER-2 基因扩增等。

2 . ALK 融合基因检测：

推荐所有病理诊断为肺腺癌、含有腺癌成分的 NSCLC 患者进行 ALK 融合基因检测。

ALK 融合基因检测的标本类型：肿瘤原发或转移部位的组织或细胞学标本均可进行 ALK 融合基因检测，标本处理的要求与 EGFR 基因突变检测相同。

无论采用哪种标本类型，均应保证足够的肿瘤细胞，尽量排除非肿瘤组织和细胞。石蜡组织切片厚度一般为 $(5 \pm 1)\mu\text{m}$ 。

ALK 融合基因检测方法：目前用于 ALK 融合基因的检测方法主要有荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH)、免疫组织化学 (immunohistochemistry, IHC) 和逆转录 - 聚合酶链反应 (reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR) 等。FISH 能特异和灵敏地检测出 ALK 融合基因，是目前检测 ALK 融合基因的经典方法，在克唑替尼上市时被美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准为 ALK 融合基因阳性 NSCLC 的伴随诊断方法。FISH 探针包括分离探针和融合探针，分离探针与克唑替尼疗效显示较好的相关性。RT-PCR 能够灵敏地检测出已知类型的融合基因。CFDA 批准的 IHC 技术平台与 FISH 具有高度的检测一致性。

分离探针标记的 FISH 技术、经权威机构批准的 RT-PCR 及 IHC 技术平台均可用于 ALK 融合基因的检测，其他 IHC 检测平台可成为 ALK 融合基因的初筛手段，建议以 FISH 或 RT-PCR 方法确认。

在检测报告中需要注明检测方法、检测平台，FISH 法需要注明肿瘤细胞数及阳性细胞比例。对患者和标本等信息的要求同 EGFR 基因突变检测部分。

3 . ROS1 融合基因检测：

推荐所有腺癌或含有腺癌成分的晚期 NSCLC 患者，应在诊断时常规进行 ROS1 融合基因检测。对于小活检标本或不吸烟的鳞状细胞癌患者也应进行 ROS1 融合基因检测。

ROS1 融合基因检测方法：与 ALK 融合基因检测类似，目前用于 ROS1 融合基因的检测方法有 3 种：FISH、RT-PCR 和 IHC。但 ROS1 IHC 结果不能直接指导临床用药。ROS1 IHC 检测结果阳性的患者，需进一步进行 RT-PCR 或 FISH 检测确认。ROS1 融合基因检测的具体方法详见《ROS1 阳性非小细胞肺癌诊断病理专家共识》。

4 . BRAF 基因突变检测：

BRAF 基因中一个特定位点(BRAF V600E)的突变导致了第 600 位氨基酸的改变，对于这部分患者，联合应用 BRAF 抑制剂和 MEK 抑制剂的疗效较好。

BRAF 基因突变检测方法：目前用于 BRAF 基因突变检测的常用方法有 3 种，RT-PCR、Sanger 测序法(要求最大程度的肿瘤富集)和 NGS 法。尽管一些学者已经使用并验证了上述方法，但还需要更加广泛的验证。

5 . KRAS 基因突变检测：

KRAS 基因突变中，最常见的突变位点是第 12 号外显子。存在 KRAS 基因突变的 NSCLC 患者预后较差，且 EGFR-TKI 的疗效也降低。

KRAS 基因突变检测方法：目前用于 KRAS 基因突变检测的常用方法有 3 种，直接测序法、RT-PCR 和 NGS 法。

6 . NTRK 融合基因检测 :

NTRK 基因家族包括 NTRK1、NTRK2 和 NTRK3 , 当 NTRK 基因与另外 1 个不相关的基因融合在一起 , TRK 蛋白将处于持续活跃状态 , 引发下游信号通路永久性级联反应。

NTRK 融合基因检测方法 : 与我们熟知的 ALK、ROS1 基因融合的检测方法类似 , 目前可用于 NTRK 融合基因的检测方法有 4 种 , 分别为 FISH、RT-PCR、IHC 和 NGS , NGS 可以检测到大范围的变化 , 但是基于 DNA 的 NGS 可能对 NTRK1 和 NTRK3 融合基因的检测能力相对不足。

7 . PD-L1 表达检测 :

多项临床研究结果显示 , PD-L1 表达水平与 PD1/PD-L1 抑制剂治疗的疗效相关。PD-L1 检测标本类型可分为手术切除和活检标本 , 目前推荐的 PD-L1 检测方法为 IHC。IHC 方法检测 PD-L1 表达水平在临床推广及应用方面存在一定困难 , 例如 , 不同 PD-1/PD-L1 抑制剂需要不同的 PD-L1 IHC 试剂盒进行检测 ; 不同的 PD-L1 IHC 检测试剂盒评价标准、阈值、检测平台有所差异等。目前 , FDA 批准的 PD-L1 试剂盒包括 : Dako 公司研发的 22C3 和 28-8 , 以及 Ventana 公司研发的 SP263 和 SP142。2019 年 8 月 30 日 , 国家药品监督管理局 (National Medical Products Administration , NMPA) 批准 Dako 公司的 PD-L1 IHC 22C3 检测试剂盒上市 , 这是在中国批准上市的首个 PD-L1 检测试剂盒。肺癌免疫治疗中的 PD-L1 检测可以参考《非小细胞肺癌 PD-L1 免疫组织化学检测规范中国专家共识》。

进行分子病理检测时，肿瘤组织标本的处理和质量控制均应由有经验的病理科医师负责，所有标本均应在尽量短的时间内进行检测，在进行切片时应有措施避免不同病例的病理组织间的交叉污染。

五、分期

1 . NSCLC :

目前，NSCLC 的分期采用 IASLC 2015 年第八版分期标准。第八版分期标准中IV期肺癌的定义为：任何 T，任何 N 和 M1a/b/c。M1a 包括胸膜播散(恶性胸腔积液、心包积液或胸膜结节)以及对侧肺叶出现孤立性癌结节；M1b 包括远处单个器官的孤立转移(包括单个非区域淋巴结的转移)；M1c 包括远处单个或多个器官多发转移。

2 . SCLC :

目前，SCLC 的分期可采用美国退伍军人肺癌协会提出的的局限期和广泛期分期方法。广泛期为病变超出同一侧胸腔，包括恶性胸腔积液、心包积液及远处转移。近年来 IASLC 建议，SCLC 同时采用 NSCLC 的 TNM 分期，广泛期患者均为IV期(任何 T，任何 N，M1a/b/c)，或者 T3~4(T3：肿瘤最大径>5 cm 且≤7 cm；直接侵犯以下任何一个器官：胸壁、膈神经、心包；同一肺叶出现孤立性癌结节；符合以上任何一个条件即为 T3。T4：肿瘤最大径>7

cm；无论大小，侵犯以下任何一个器官：纵隔、膈肌、心脏、大血管、喉返神经、隆突、气管、食管、椎体；同侧不同肺叶内孤立癌结节)由于肺部多发癌结节或肿瘤(癌结节)体积太大而不能包含在一个可接受的照射野中。

六、治疗

(一)治疗原则

IV期肺癌应采用以全身治疗为主的综合治疗原则，根据患者的病理类型、分子遗传学特征和机体状态制定个体化的治疗策略，以期最大程度地延长患者生存时间、控制疾病进展速度、提高生活质量。

1 . IV期 NSCLC 的治疗：

IV期 NSCLC 的治疗原则是以全身治疗为主的综合治疗。在一线治疗前应首先获取肿瘤组织，明确病理诊断和分子分型，根据检测结果决定治疗方案。近 20 年来靶向治疗使IV期 NSCLC 进入了基于驱动基因变异的个体化精准治疗时代，显著改善了患者的治疗效果和生活质量，近几年免疫检查点抑制剂治疗使IV期 NSCLC 的长期生存得到了显著改善。

(1)一线治疗

①驱动基因阳性IV

期 NSCLC 患者：对于 EGFR 基因敏感突变阳性的患者，推荐 EGFR-TKIs 治疗，如吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼、阿法替尼、达克替尼或奥希替尼。对于 ALK 融合基因阳性的患者，推荐 ALK-TKIs 治疗，如阿来替尼或克唑替尼。2020 年 5 月 22 日，美国 FDA 批准布加替尼用于 ALK 融合基因阳性患者的一线治疗，但中国尚未上市。对于 ROS-1 融合基因阳性的患者，推荐克唑替尼治疗。2019 年 8 月 23 日，美国 FDA 批准恩曲替尼用于 ROS1 融合基因阳性晚期 NSCLC 的一线治疗，但中国尚未上市。由于各种原因，一线治疗无法使用上述相应靶向药物的患者，应当选择含铂两药方案化疗，对于无抗血管生成药物治疗禁忌证的患者，可以考虑化疗联合贝伐珠单抗(非鳞癌)或重组人血管内皮抑素治疗。

②驱动基因阴性IV期 NSCLC 患者：EGFR 基因敏感突变阴性、ALK 融合基因阴性及 ROS1 融合基因阴性的 NSCLC 患者，美国东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体力状况(performance status, PS)评分为 0~1 分，如果 PD-L1 肿瘤比例评分(tumor proportion score, TPS) $\geq 50\%$ ，一线推荐帕博利珠单抗单药治疗，对于非鳞 NSCLC 患者，也可选择帕博利珠单抗联合培美曲塞和铂类药物化疗，对于鳞状 NSCLC 患者，也可选择帕博利珠单抗联合紫杉醇或紫杉醇(白蛋白结合型)和铂类药物化疗；如果 PD-L1 TPS 为 1%~49%，推荐帕博利珠单抗联合含铂两药方案化疗，也可选择帕博利珠单抗单药治疗；如果 PD-L1 TPS $< 1\%$ ，推荐帕博利珠单抗联合含铂两药方案化疗。另外，无论 PD-L1 是否表达，驱动基因阴性IV期非鳞 NSCLC 患者也可一线使用卡瑞利珠单抗联合培美

曲塞和铂类药物化疗。2019年12月3日，FDA批准阿特珠单抗联合白蛋白紫杉醇和卡铂用于无EGFR或ALK基因变异的非鳞NSCLC患者的一线治疗，但阿特珠单抗在中国尚无一线治疗NSCLC的适应证。若由于各种原因无法一线应用帕博利珠单抗单药或联合含铂两药方案化疗，或卡瑞利珠单抗联合含铂两药化疗，应当采取含铂两药方案化疗；对不适合铂类药物治疗的患者，可考虑非铂类两药联合方案化疗。ECOG

PS 评分为 2 分的患者应考虑给予非铂单药化疗。对于合适的患者，可以考虑化疗联合贝伐珠单抗或重组人血管内皮抑素治疗。一线治疗结束无进展的非鳞 NSCLC 患者可考虑培美曲塞或贝伐珠单抗维持治疗。ECOG PS 评分 ≥ 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。

(2) 二线治疗

① 驱动基因阳性 IV 期 NSCLC 患者：EGFR 基因敏感突变的患者，如果一线和维持治疗时没有应用 EGFR-TKIs，二线治疗时应优先应用 EGFR-TKIs；对于一线应用吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼、阿法替尼和达克替尼治疗后耐药且伴 EGFR T790M 基因突变的患者，首选奥希替尼或阿美替尼；对于一线应用奥希替尼治疗后进展的患者，可再次进行基因检测以明确耐药机制，根据检测结果选择相应靶向药物或者全身化疗。

ALK 融合基因阳性的患者，如果一线应用克唑替尼治疗后续进展，二线治疗可选择阿来替尼、塞瑞替尼、恩莎替尼。2020 年 11 月 19 日，NMPA 批准了恩莎替尼用于治疗此前接受过克唑替尼治疗后续进展的或者对克唑替尼不耐受的 ALK 融合基因阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的上市申请。2017 年 4 月 28 日，美国 FDA 批准布加替尼用于克唑替尼耐药后 ALK 融合基因阳性 NSCLC 患者的二线治疗适应证，但布加替尼在中国尚未上市；如果一线应用阿来替尼治疗后续进展，二线治疗推荐应用全身化疗，同时应尽可能再次取样本进行基因检测，根据不同的耐药突变制定治疗策略。2018 年 11 月 2 日，美国 FDA 批准了劳拉替尼用于第二代 ALK-TKIs 一线治疗、或第一和第二代 ALK-TKIs 均耐药的 ALK 融合基因阳性 NSCLC 的后线治疗适应证，但劳拉替尼尚未在中国上市。

ROS1 融合基因阳性的患者，一线治疗应用克唑替尼后续进展者，二线治疗建议全身化疗。对于应用 EGFR-TKI、ALK-TKI 或 ROS1-TKI 发生寡进展或中枢神经系统进展的患者，可继续应用原靶向药物并联合局部治疗。

②驱动基因阴性IV期 NSCLC 患者：对于 EGFR 基因敏感突变阴性、ALK 融合基因阴性和 ROS1 融合基因阴性、一线接受含铂方案化疗后续进展的患者，二线治疗推荐纳武利尤单抗单药或其他化疗方案。

(3)三线治疗

①驱动基因阳性IV期 NSCLC 患者：对于 EGFR 基因敏感突变、ALK 融合基因阳性或 ROS1 融合基因阳性的患者，如果一、二线治疗未接受相应靶向

药物治疗，三线治疗推荐接受相应靶向药物治疗；如果接受过相应标准靶向药物治疗且接受过 2 种系统化疗后出现进展或复发，三线治疗推荐应用安罗替尼。

②驱动基因阴性IV期 NSCLC 患者：对于 EGFR 基因敏感突变阴性、ALK 融合基因阴性及 ROS1 融合基因阴性，既往接受过至少 2 种系统化疗后出现进展或复发的患者，三线治疗推荐安罗替尼。

③对于 ECOG PS 评分为 0~2 分的患者，积极的三线治疗或可带来获益，在综合评估潜在的治疗风险和获益后，可给予二线治疗未用的治疗方案，如纳武利尤单抗单药治疗或多西他赛或培美曲塞单药治疗。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。

如要下载或阅读全文，请访问：

<https://d.book118.com/896011021125010233>