

《ESMO 2012 版临床实践指南: 鼻咽癌, 转移性非小细胞肺癌, 支气管和胸腺神经内分泌肿瘤, 胃肠道间质瘤》解读

陈炎¹ 陈亚蓓¹ 陶荣芳²

1.安徽省明光市中医院内科,安徽明光 239400;2.安徽省明光市医院内科,安徽明光 239400

[摘要] 本文总结了 ESMO 2012 版鼻咽癌、转移性非小细胞肺癌、支气管和胸腺神经内分泌肿瘤、胃肠道间质瘤的诊断、治疗和随访临床实践指南。

[关键词] 鼻咽癌; 非小细胞肺癌; 神经内分泌肿瘤; 胃肠道间质瘤

[中图分类号] R734.2 [文献标识码] A [文章编号] 1673-9701(2013)16-0034-03

Interpretation on Nasopharyngeal cancer, metastatic non-small-cell lung cancer, neuroendocrine bronchial and thymic tumors, gastrointestinal stromal tumors, 2012 ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

CHEN Yan¹ CHEN Yabei¹ TAO Rongfang²

1.Medical Department, Mingguang Hospital of TCM, Mingguang, Mingguang 239400, China; 2.Department of Internal Medicine, the Hospital of Mingguang City in Anhui Province, Mingguang 239400, China

[Abstract] This paper summarized the 2012 ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of nasopharyngeal cancer, metastatic non-small cell lung cancer, neuroendocrine bronchial and thymic tumors, gastrointestinal stromal tumors.

[Key words] Nasopharyngeal cancer; Non-small cell lung cancer; Neuroendocrine tumors; Gastrointestinal stromal tumors

本文就第 37 届欧洲肿瘤内科学会(The European Society for Medical Oncology, ESMO)年会更新公布的鼻咽癌、转移性非小细胞肺癌、支气管和胸腺神经内分泌肿瘤、胃肠道间质瘤指南,发表于《肿瘤内科学年鉴》[Annals of Oncology, 2012, 23 (Supplement 7): vii139-vii173],共 4 部分进行解读。指南全文计 23 页,由 17 位国际著名学者代表 ESMO 工作组执笔,查阅参考文献 134 篇写就。

1 鼻咽癌(NPC)^[1]

1.1 概况

NPC 在欧洲是罕见的,每年平均粗发病率为 1.1 每 100 000 人。欧洲范围内占 4760,全国每年新发病例男性高于女性。相对存活率在成人 1 年为 76%,5 年为 50%。性别之间无差异。年龄对生存的影响是显著的,5 年生存率年轻组(15~45 岁)为 72%,老年组(65~74 岁)为 36%。

1.2 诊断

诊断的确定是通过内镜引导下对原发鼻咽肿瘤穿刺活检。组织学类型应根据世界卫生组织(WHO)的分类。因为患者的首发症状常是颈部淋巴结肿大,并常因接受颈(淋巴结)活检和(或)颈淋巴结切除而获得诊断。但这样做可能会降低治愈率和对晚期预后的不利影响,因而是不可取的。

1.3 分期及评估

鼻咽癌临床分期根据国际抗癌联盟(UICC)和美国癌症联合委员会(AJCC)分期系统。原发肿瘤(T)T1、T2、T3、T4,区域淋巴结(N)N1、N2、N3、N3a、N3b,远处转移(M)M0、M1,确定基本情况,再最后评定国际 TNM 分期。TNM 分期,解剖阶段/预后组,0 期、I 期、II 期、III 期、IV A 期、IV B 期、IV C 期。分期程序应根据病史、体格检查,包括颅神经检查、全血细胞计数、血清生化指标(包括肝功能试验)、胸部 X 线、鼻咽镜检查、计算机断层扫描(CT)或鼻咽部、颅底和颈部磁共振成像(MRI)判定。

1.4 治疗

①早期—I 期:单独放疗。②中间期—II 期:同步放化疗(I,B)。③晚期—III 期、IV A 期、IV B 期:同步放化疗+/-辅助化疗(I,A)。④有问题的放疗—IV A 期、IV B 期:诱导化疗继之同步放化疗(II,B)。(注:括号内为证据水平,用 I~V 表示,推荐等级用 A~E 表示)

2 转移性非小细胞肺癌(NSCLC)^[2]

2.1 概况

原发性肺癌是常见的仅次于非黑色素皮肤癌的恶性肿瘤,居全球人类癌症死亡的首位。自 20 世纪 60 年代以来,它一直是男性癌症死亡率的最重要的原因,相当于 20 世

纪90年代以来乳腺癌作为女性癌症死亡率的最重要原因。肺癌在世界范围内患病率和死亡率仍在增加。在发达国家男性中由于吸烟人数的减少,后者已经开始下降,在大多数欧洲国家和美国已达到女性的水平。预计2012年在欧盟女性肺癌死亡人数将增加。非小细胞肺癌(NSCLC)占肺癌的80%~85%,在过去的二十年里小细胞肺癌的发病率不断下降。吸烟是肺癌的主要病因,占肺癌病例的80%。肺癌的发病率在不同国家所观察到的变化在很大程度上反映了烟草的消耗水平。男性粗发病率在2/100 000~80/100 000,女性为1/100 000~39/100 000。除烟草外还有几个其他已知的危险因素包括暴露于石棉、砷、氡和非烟草相关的多环芳香烃和室内空气污染(如以煤为燃料的炉灶和烹饪油烟对室内空气的污染)认为与女性非吸烟相关性肺癌高度相关。在美国没有吸烟史的女性肺癌的患病率估计为19%,男性为9%。近来注意到非小细胞肺癌患者比例的增加与不吸烟者的增加有关,特别是在亚洲国家。这些新的流行病学资料导致了非吸烟相关的肺癌被认为是一种独特的疾病实体,其特定的肿瘤分子生物学和基因特性有待进一步认可。

2.2 诊断

病理诊断应根据世界卫生组织(WHO)和国际肺癌研究协会(IASLC)的分类。检测的材料应足够进行组织病理和分子诊断以便进行个体化的治疗。疾病进展时应考虑再次活检。应进行表皮生长因子受体(EGFR)/KRAS突变的分析。EML4-ALK融合基因,致使在2号染色体上的反转,已被确定为致癌驱动程序,必须行ALK重排的常规测试。

2.3 分期及评估

完整的病史记录,体检,常规血液学,肾脏和肝脏功能,骨生化试验,胸部和上腹部CT扫描,中枢神经系统CT扫描或磁共振成像,骨扫描,PET CT扫描可提供最高的灵敏度和纵隔淋巴结和远处转移的评估建议。先进行肿瘤(T)-淋巴结(N)-转移(M)评估,T(TX、T1、T1a、T1b、T2、T2a、T2b、T3、T4);N(N1、N2、N3);M(M1、M1a、M1b)。再进行TNM分期(0期、I A期、I B期、II A期、II B期、III A期、III B期、IV期)。

2.4 NSCLC IV期的治疗

NSCLC IV期指任何阶段的T和任何阶段的N,肿瘤有远处转移(M1)的,即转移性NSCLC。治疗策略应考虑到组织学、分子病理学、年龄、合并症以及患者的喜好,并应在一个多学科肿瘤协作组讨论决定。

①全身性治疗:非小细胞肺癌中的任何阶段,为提高疗效,应竭力鼓励戒烟。a.在非鳞癌亚组和第三代治疗方案的患者,包括选择吉西他滨和紫杉醇类顺铂[I,B]。b.对于非鳞状癌患者培美曲塞优于吉西他滨[II,B]。培美曲塞的使用应仅限于非鳞状非小细胞肺癌中的任何患者。c.对于非鳞状非小细胞肺癌的患者,在排除禁忌症后可给予贝伐单抗联合紫杉醇,卡铂方案[I,A]。d.贝伐单抗和其他铂类化疗药物的组合,可考虑在符合条件的非鳞状非小细胞肺癌患者[I,A]。e.非铂类为基础的与第三代药物联合化疗,只有在铂治疗禁忌时考虑[I,A]。对大多数患者来说

推荐4个周期的化疗,最多6个周期[II,B]。f.单药化疗可选吉西他滨,长春瑞滨和紫杉醇类。铂类为基础的组合也可以被视为一种替代[II,B]。②老年患者:单药化疗是临幊上老年晚期非小细胞肺癌(NSCLC)一线的标准治疗。联合化疗具有一定的生存优势。首选以铂类为基础的化疗[I,B]。③TKI的使用:表皮生长因子受体基因突变的患者应给予表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(厄洛替尼或吉非替尼)。④脑转移瘤的治疗:顺铂为基础的一线化疗及早期的放射治疗[II,B]。⑤微创治疗在IV期非小细胞肺癌中的作用:a.气道阻塞或阻塞性感染:内镜减积激光,冷冻治疗,或支架置入术可能有帮助[III,C]。b.咯血:内镜检查支气管或血管内栓塞治疗[III,C]。c.非小细胞肺癌相关的上腔静脉受压:血管内支架置入术可能是有用的[II,B]。d.复发性胸腔积液胸膜固定术:首选硬化剂是滑石粉,其他如博莱霉素或四环素[II,B]。

3 支气管和胸腺神经内分泌肿瘤^[3]

3.1 概况

肺的神经内分泌肿瘤(NETs)包括一组异构的从分化较好的支气管NETs至恶性程度高分化差的小细胞肺癌(SCLC)和大细胞神经内分泌癌(LCNEC)。虽然在过去的30年肺NETs有所增加但其发病率是低的。这主要是由于检测手段和诊断标准的改进。在所有的NETs 25%分布在呼吸道。包括典型类癌(TCS)1%~2%,非典型类癌(ACS)的只有肺肿瘤的0.1%~0.2%。根据自2003年监测,流行病学和最终结果程序(SEER)数据库资料,发病率为1.57/10万人。

SCLC是最常见的支气管NET,占侵入性肺癌的15%~20%。LCNEC占可手术切除肺癌的1.6%~3%。胸腺NET的患病率占所有NETs总数的3%。在上述的SEER数据库,报告胸腺NETs发病率是0.02/100万人口每年。他们构成所有胸腺肿瘤的5%。支气管和胸腺NETs,可能是多发性内分泌腺瘤病1型综合征(MEN-1,5%~15%)的一部分。诊断为支气管NETs的平均年龄是64岁,胸腺NETs是59岁。该评论被限制在典型/非典型NETs和胸腺NETs。

3.2 诊断

①支气管NET:临床症状:咯血,咳嗽,反复肺部感染,喘鸣,类癌综合征-库欣综合征罕见。②胸腺NET:临床症状:胸部不适,喘鸣,上腔静脉综合征,皮质醇增多症,肢端肥大症。③病理:病理组织学,免疫组织化学(嗜铬粒蛋白A,突触素,CD56,Ki-67)。④生物化学(特异性):对嗜铬粒蛋白A,P-NSE,U-5HIAA,[AU-皮质醇,对促肾上腺皮质激素,对GHRH,IGF-1]。⑤影像学:多层螺旋CT扫描,¹¹¹In-DTPA-(铟-111-DTPA-)显像(Octreoscan[®]),PET:68Ga-DOTATATE FDG。⑥支气管镜检查。⑦遗传筛查:可疑时进行MEN-1基因筛查。

3.3 分期及评估

肺的神经内分泌肿瘤(NETs)AJCC分期:原发肿瘤(T)TX、T0、T1、T1a、T1b、T2、T2a、T2b、T3、T4;区域淋巴结(N)NX、N0、N1、N2;远处转移(M)M0、M1、M1a、M1b。

3.4 治疗

①局限病变的治疗：支气管NETs的主要治疗方法是手术切除。手术方法取决于肿瘤大小、位置和组织类型。支气管镜激光切除支气管腔内肿瘤应作为对于不能手术者的次要的选择或术前解除呼吸道梗阻方法。手术可选择肺叶切除或袖状切除术(Ⅲ,A)。②晚期/转移性病变的治疗：尽管现有的化疗方案疗效很差但对转移性支气管和胸腺NETs仍然是采用细胞毒性药物与手术切除相结合的方法(Ⅲ,A)。化疗药物可选择酪氨酸激酶抑制剂(如舒尼替尼)和mTOR抑制剂依维莫司；替莫唑胺单独或联合卡培他滨；或可选用贝伐单抗(Ⅲ,B)；顺铂和依托泊苷(Ⅲ,B)。

4 胃肠道间质瘤^[4]

4.1 概况

胃肠道间质瘤(GIST)是一种罕见的肿瘤，估计发病率为1.5/100 000/年。这仅包括临床肉眼能发现的胃肠道间质瘤，更多的微小病变需通过病理检查才能发现。中位数年龄是60~65岁左右。在儿童更是罕见，儿童胃肠道间质瘤代表一个特殊的亚组，女性居多，常伴有KIT/血小板衍生生长因子α(PDGFRα)突变以及淋巴结转移。与几个综合征有关：①Carney三联症：包括胃间质瘤，副神经节瘤，肺软骨瘤，这可能发生在不同的年龄，因此很难排除野生型婴幼儿GISTs的可能。②1型多发性神经纤维瘤：一般为野生型GISTs，主要分布在小肠的胃肠道间质瘤，也有可能有多中心的特点。③Carney-Stratakis综合征：琥珀酸脱氢酶亚基B(SDHB)，SDH亚基C(SDHC)及SDH亚基D(SDHD)突变导致的胃肠道间质瘤和副神经节瘤。

4.2 诊断

检测<2 cm大小的食管-胃或十二指肠结节，内镜活检可能是困难的，腹腔镜开腹切除以获得组织学诊断可能是唯一的方法。许多小结节，诊断为胃肠道间质瘤，为低风险的，其临床意义尚不清楚。因此，对于这些患者可行超声内镜评估，每年随访，对于肿瘤增大或出现症状的应给予切除。病理诊断依赖于胃肠道间质瘤的形态和免疫组化(CD117和(或)DOG1)。CD117阴性的胃肠道间质瘤(在5%左右)有一定的比例。KIT和PDGFRα基因的突变分析

可以证实的胃肠道间质瘤的诊断。

4.3 分期及评估

因TNM分类有些限制，故不推荐。广泛使用的风险分类是武装部队病理学研究所的分类，其中包括原发肿瘤部位，核分裂和肿瘤的大小3个局限性GISTs的预后因素。据之将GISTs分为8期即：1期、2期、3a期、3b期、4期、5期、6a期、6b期。

4.4 治疗

①局限性病变：局限性GISTs的标准治疗是对临床淋巴结阴性的行手术完全切除[Ⅲ,A]。②转移性病变：在局部晚期不能手术和已转移的患者，伊马替尼是标准的治疗[Ⅲ,A]。标准剂量为伊马替尼每日400 mg[Ⅰ,A]。然而，资料显示，KIT外显子9突变的患者在更高的剂量即每日800 mg时可取得更佳的无进展生存期(PFS)[Ⅲ,A]。已被完全切除的有残留转移性病灶的患者用伊马替尼预后良好，但这是由于手术或患者的选择有待证明。

[参考文献]

- [1] A.T.C.Chan, V. Grégoire, J-L Lefebvre, et al. Nasopharyngeal cancer, EHNS -ESMO -ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Annals of Oncology, 2012, 23(Supplement 7):83-85.
- [2] S. Peters1, A.A. Adjei2, C. Gridelli, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Annals of Oncology, 2012, 23(Supplement 7):56-64.
- [3] K. öberg1, P. Hellman2, P. Ferolla, et al. Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Annals of Oncology, 2012, 23(Supplement 7):120-123.
- [4] The ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Annals of Oncology, 2012, 23(Supplement 7):49-55.

(收稿日期：2013-03-18)

·编读往来·

医学名词术语

医学名词应使用全国科学技术名词审定委员会公布的名词。尚未通过审定的学科名词，可选用最新版《医学主题词表(MeSH)》、《医学主题词注释字顺表》、《中医药主题词表》中的主题词。尚未有通用译名的名词术语，于正文内第一次出现时应注明原词或注释。中西药名以最新版《中华人民共和国药典》和中国药典委员会编写的《中国药品通用名称》为准，不应使用商品名。中医名词术语按GWT16751.1-1997《中医临床诊疗术语疾病部分、证候部分、治法部分》执行，经络针灸学名词术语按GB/T 16751.2-1997《经穴部位》和GB/T16751.3-1997《耳穴名称与部位》执行。中药应采用正名，药典未收入者应附注拉丁文。

神经内分泌肿瘤,胃肠道间质瘤》解读

作者: 陈炎, 陈亚蓓, 陶荣芳, CHEN Yan, CHEN Yabei, TAO Rongfang

作者单位: 陈炎, 陈亚蓓, CHEN Yan, CHEN Yabei (安徽省明光市中医院内科, 安徽明光, 239400), 陶荣芳, TAO Rongfang (安徽省明光市医院内科, 安徽明光, 239400)

刊名: 中国现代医生

CHINA MODERN DOCTOR

年, 卷(期): 2013, 51(16)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zwkjzlm1-yyws201316012.aspx