



NCCN

National Comprehensive
Cancer Network®

NCCN肿瘤学临床实践指南（NCCN指南®）

非小细胞肺癌

版本2021.5-2021.6.15

NCCN.org

关于NCCN患者指南®可在www.NCCN.org/Patients免费获取

继续

本指南由邱立新医生团队编译

仅供个人学习使用，严禁用于商业，请于下载后24小时删除

版权归© 2021 National Comprehensive Cancer Network, Inc公司所有



***David S. Ettinger,MD/Chair †**

约翰·霍普金斯大学的西德尼·金梅尔综合癌症中心

***Douglas E. Wood,MD/Vice Chair ¶**

弗雷德·哈钦森癌症研究中心/西雅图癌症护理联盟

Dara L. Aisner,MD,PhD ≠

科罗拉多大学癌症中心

Wallace Akerley,MD † H犹他大学亨茨曼癌症研究所

Jessica R. Bauman,MD ‡ †

福克斯蔡斯癌症中心

Ankit Bharat,MD ¶

罗伯特H. 西北大学鲁里综合癌症中心

Debora S. Bruno,MD,MS †

病例综合癌症中心/大学医院赛德曼癌症中心和克利夫兰诊所陶西格癌症研究所

Joe Y. Chang,MD,PhD §

德克萨斯大学MD安德森癌症中心

Lucian R. Chirieac,MD ≠

达娜·法伯/布里格姆和妇女癌症中心

Thomas A. D'Amico,MD ¶

杜克癌症研究所

Thomas J. Dilling,MD,MS §

莫菲特癌症中心

Jonathan Dowell,MD †

犹他州西南西蒙斯综合癌症中心

Scott Gettinger,MD † ¶

耶鲁癌症中心/斯米洛癌症医院

Travis E. Grotz,MD ¶

梅奥诊所癌症中心

Matthew A. Gubens,MD,MS †

加州大学旧金山分校海伦迪勒家庭综合癌症中心

Aparna Hegde,MD †

UAB的O'Neal综合癌症中心

Mark Hennon,MD ¶

罗斯威尔公园综合癌症中心

Rudy P. Lackner,MD ¶

弗雷德帕梅拉巴菲特癌症中心

Michael Lanuti,MD ¶

麻省总医院癌症中心

Ticiana A. Leal,MD †

威斯康星大学卡朋癌症中心

Jules Lin,MD ¶

密歇根大学罗杰斯癌症中心

Billy W. Loo,Jr.,MD,PhD §

斯坦福癌症研究所

Christine M. Lovly,MD,PhD †

范德比尔特英格拉姆癌症中心

Renato G. Martins,MD,MPH †

弗雷德·哈钦森癌症研究中心/西雅图癌症护理联盟

Erminia Massarelli,MD †

希望之城国家医疗中心

Daniel Morgensztern,MD †

巴尼斯犹太医院和华盛顿大学医学院SITMAN癌症中心

Thomas Ng,MD ¶

田纳西大学健康科学中心

Gregory A. Otterson,MD †

俄亥俄州立大学综合癌症中心-詹姆斯癌症医院和索洛夫研究所

Jose M. Pacheco,MD †

科罗拉多大学癌症中心

Sandip P. Patel,MD ‡ † ¶

加州大学圣地亚哥癌症中心

Gregory J. Riely,MD,PhD † ¶

斯隆凯特林癌症纪念中心

Steven E. Schild,MD §

梅奥诊所癌症中心

Theresa A. Shapiro,MD,PhD

约翰·霍普金斯大学西德尼·金梅尔综合癌症中心

Aditi P. Singh,MD †

宾夕法尼亚大学阿布拉森癌症中心

James Stevenson,MD †

病例综合癌症中心/大学医院赛德曼癌症中心和克利夫兰诊所陶西格癌症研究所

Alda Tam,MD φ

德克萨斯大学MD安德森癌症中心

Tawee Tanvetyanon,MD,MPH †

莫菲特癌症中心

Jane Yanagawa,MD ¶

加州大学洛杉矶分校琼森综合癌症中心

Stephen C. Yang,MD ¶

约翰·霍普金斯大学的西德尼·金梅尔综合癌症中心

NCCN

Kristina Gregory,注册护士,护理学

硕士,癌症注册护士

Miranda Hughes,PhD

‡ 血液学/血液肿瘤学

¶ 外科/外科肿瘤学

⊕ 内科学

▫ 诊断/介入放射学

† 肿瘤学

* 讨论组写作委员会

≠ 病理

¥ 患者宣传

§ 放射肿瘤学/放射疗法

继续

NCCN指南小组信息公示



本指南由邱立新医生团队编译

名誉主编：邱立新
复旦大学附属肿瘤医院

总主编：唐敏
重庆市人民医院

总主编：崔伟
广东省人民医院

主编：任俊伟
烟台心舒医药科技有限公司

主编：李国苗
四川省内江市第二人民医院

副主编：徐朋朋
武警医学特色中心

副主编：周悦乔
海南省琼海市人民医院

副主编：陈慧敏
南京市江北人民医院

编委

(排名不分先后)

杨玉梅
武汉科技大学天佑医院

朱悦
大连医科大学附属第二医院

李若然
徐州市人民医院

罗兰英
赣州市肿瘤医院

付颖鑫
上海好望角医院

张琦
徐州市人民医院

张传龙
中国中医科学院广安门医院

蒲海宏
哈尔滨医科大学附属肿瘤医院

王启船
南阳市第二人民医院

徐琳琳
广西梧州市红十字会医院

何正兵
益阳市中心医院

汤镇
三峡大学附属仁和医院

葛舒童
中日友好医院

程国丽
日照市中医医院

朱筱慧
南京医科大学第四附属医院

李若然
徐州市人民医院

陈家宁
苏州市第九人民医院

陈亚伟
无锡臻和生物科技有限公司

李涛
高州市人民医院

杨彬
浙江省新昌县人民医院

罗兰英
赣州市肿瘤医院

游亚飞
吴鹭龄

翁玲
唐甜

步玉晴
杨斌

田开放



扫描或长按识别下方二维码或添加复旦肿瘤邱立新医生微信号

qiuyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生

即可免费参与/获得

万份肿瘤PPT库

事半功倍的思维导图版各种最新指南

最新版本各大种类指南（如NCCN中文版）、专家共识

pd1免疫治疗不良反应处理技巧

各种病历和知情同意书模版

机器人智能化派发权威资料或回复问题

万名肿瘤专业医生互帮互助

全国各地顶级专家网络多学科会诊

协作开展临床试验和真实世界研究

培训SCI论文和科普文章写作

基因检测综合解读和协助制定治疗方案

患者双向转诊或方便就医或全程管理

协助医生个人品牌运营和患者全程管理

事半功倍地批量管理患者

.....



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

肿瘤治疗新技术新方法日新月异，瞬间手里的资料已被更新或再版。“单打独斗”的时代已经过去，靠个人去收集最新资料，着实困难。为了给广大医生同行节约宝贵时间。我们几位医生为大家搜集了众多肿瘤相关资料，合成“肿瘤资料库”。资料库涵盖了2021各大版本指南及最新解读、最新各大瘤种专家共识、规范、PD1免疫治疗相关最新资料及不良反应处理共识、NCCN指南（中英文）、ASCO、ESMO精品幻灯、众多优秀专家讲课的精品幻灯等，并且在陆续更新中。希望能帮助到大家。大家一起学习，掌握新知识、新方案，更好的为肿瘤患者服务。“独乐乐，不如众乐乐”，也请大家帮转发给更多需要这些资料的同行朋友。“众人拾柴火焰高”，也希望更多的医生朋友加入我们，分享新资料，努力保持资料库更新。做到在这里总能找到你需要的资料。

肿瘤医生同行互帮互助群

20肿瘤医生同行互帮互助群	10肿瘤医生同行互帮互助群	1肿瘤医生同行互帮互助群
13肿瘤医生同行互帮互助群	30肿瘤医生同行互帮互助群	12肿瘤医生同行互帮互助群
19肿瘤医生同行互帮互助群	29肿瘤医生同行互帮互助群	27肿瘤医生同行互帮互助群
17肿瘤医生同行互帮互助群jrcg	36肿瘤医生同行互帮互助群	4肿瘤医生同行互帮互助群
16肿瘤医生同行互帮互助群	18肿瘤医生同行互帮互助群zxy	7肿瘤医生同行互帮互助群
11肿瘤医生同行互帮互助群	2肿瘤医生同行互帮互助群	8肿瘤医生同行互帮互助群
23肿瘤医生同行互帮互助群	24肿瘤医生同行互帮互助群	33肿瘤医生同行互帮互助群
34肿瘤医生同行互帮互助群	9肿瘤医生同行互帮互助群	15肿瘤医生同行互帮互助群
31肿瘤医生同行互帮互助群	21肿瘤医生同行互帮互助群	6肿瘤医生同行互帮互助群
32肿瘤医生同行互帮互助群	5肿瘤医生同行互帮互助群	3肿瘤医生同行互帮互助群
35肿瘤医生同行互帮互助群	25肿瘤医生同行互帮互助群	14肿瘤医生同行互帮互助群

群内医生同行50000+

欢迎各位医生同道扫码入群和大家一起讨论肿瘤相关问题！



163群



165群



166群



167群

肿瘤医生同行互帮互助群内利用AI技术，24小时在线自动派发指南共识，最新NCCN指南（中英文版）、各版本指南思维导图版、万份肿瘤PPT库等。



扫描或长按识别下方二维码或添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuyisheng222或13918529955申请入群



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN NSCLC专家组成员

指南更新摘要

肺癌预防和筛查（PREV-1）

临床表现和风险评估（DIAG-1）

初步评估和临床分期（NSCL-1）

评估和治疗：

- IA期（T1abc, N0）（NSCL-2）
- IB期（外围T2a, N0）， I期（中心T1abc-T2a, N0）， II期（T1abc-2ab, N1; T2b, N0）、IIIB期（T3、N0）和IIIA期（T3、N1）（NSCL-3）
- IIIB期（T3侵犯, N0）和IIIA期（T4外侵, N0-1; T3, N1; T4, N0-1）（NSCL-5）
- IIIA期（T1-2, N2）； IIIB期（T3, N2）； 孤立性肺结节（IIB、IIIA、IV期）（NSCL-8）
- 多原发肺癌（N0-1）（NSCL-11）
- IIIB期（T1-2, N3）； IIIC期（T3, N3）（NSCL-12）
- IIIB期（T4, N2）； IIIC期（T4, N3）； IVA、M1a：胸腔或心包积液（NSCL-13）
- IVA期、M1b（NSCL-14）

根治性治疗完成后的监测（NSCL-16）

复发和转移的治疗（NSCL-17）

晚期或转移性疾病的系统性全身治疗（NSCL-18）

病理评估原则（NSCL-A）

外科治疗原则（NSCL-B）

放射治疗原则（NSCL-C）

图像引导热消融治疗原则（NSCL-D）

新辅助和辅助治疗的系统性全身治疗方案（NSCL-E）

同步放化疗方案（NSCL-F）

癌症生存护理（NSCL-G）

分子和生物标志物分析原则（NSCL-H）

识别转移性NSCLC患者新疗法的新的生物标记物（NSCL-I）

晚期或转移性疾病的靶向治疗或免疫治疗（NSCL-J）

晚期或转移性疾病的系统性全身治疗（NSCL-K）

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。

选择免费的最先进的靶向治疗或免疫治疗临床试验项目利器，全国在线查找临床试验，请单击此处：
<http://www.lcsyxm.cn/RCTS>。

或扫码下方二维码：



NCCN证据和共识类别：除非特别说明，所有建议均为2A类。

见NCCN证据和共识分类。

NCCN推荐类别：所有推荐方案都认为是适当的。

分期 (ST-1)

NCCN®指南是作者对当前治疗方法的认可，对证据和共识的总结。任何应用或参考NCCN指南的临床医生，均应根据患者具体临床情况，使用独立的医学判断，来确定患者的护理或治疗方案。国家综合癌症网络®（NCCN）对其内容、使用或应用不作任何形式的声明或保证，并对其以任何方式的应用或使用不承担任何责任。NCCN指南®版权归国家综合癌症网络所有。未经NCCN明确书面许可，不得以任何形式复制NCCN指南和本指南中的插图。©2021.



NCCN NSCLC指南从2021.4版到2021.5版的更新包括：

NSCL-18

- 生物标记物检测
 - ▶ 增加了KRAS

NSCL-19

- 修改了以下内容：**敏化**EGFR突变阳性（如，外显子19缺失或L858R）（也适用于NSCL-20、NSCL-21、NSCL-22）
- 增加以下内容
 - ▶ EGFR外显子20插入突变阳性
 - ▶ KRAS G12C突变阳性

NSCL-23

- EGFR外显子20插入突变阳性增加了新的一页，包括埃万妥单抗-vmjw（译者注:JNJ-6372或Rybrevant）作为以铂类为基础的化疗±免疫治疗后进展患者的后续治疗选择。这是2A类推荐。
- 添加以下脚注：（也适用于NSCL-24）
 - ▶ 脚注pp: 适用于体能状态0-2分的患者；最佳支持治疗适用于体能状态3-4分的患者。
 - ▶ 脚注bbb: 初始治疗期间的监测：2个周期后的反应评估，然后每2-4个周期或有临床指针的时候对已知疾病部位进行CT检查，增强或不增强扫描。在指南规范范围内进行CT扫描的时间是一个临床决策。
 - ▶ 脚注ccc: 一般来说，在维持治疗之前进行4个周期的初始全身治疗（如，卡铂或顺铂）。然而，如果患者对治疗耐受性良好，可以考虑继续至6个周期。
 - ▶ 脚注ddd: 后续治疗期间的监测：每6-12个周期对已知疾病部位进行CT检查，增强或不增强扫描。在指南规范范围内进行CT扫描的时间是一个临床决策。

NSCL-24

- 增加了KRAS G12C突变阳性的新页面，包括sotorasib（译者注：AMG 510）作为以铂类为基础的化疗±免疫治疗后进展患者的后续治疗选择。这是2A类建议。

NSCL-J

- EGFR外显子20插入突变阳性；后续治疗
 - ▶ 埃万妥单抗-vmjw（译者注:JNJ-6372或Rybrevant）在NCSL-J 2/2中添加了参考文献10
- KRAS G12C突变阳性；后续治疗
 - ▶ sotorasib（译者注：AMG 510）在NSCL-J 2/2中添加了参考文献11

更多肿瘤资料添加**复旦肿瘤邱立新医生**微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN NSCLC指南从2021.4版到2021.5版的更新包括：

NSCL-31

- PD-L1表达≥达-L且分子标记物检测为阴性患者的一线治疗
增加西米普利单抗为首选治疗方案，1类。

NSCL-J 1/2

- PD-L1JLINK 一线治疗
添加西米普利单抗参考文献

NSCL-J 2/2

- 增加了参考文献48。

NCCN NSCLC指南从2021.2版到2021.3版的更新包括：

NSCL-3

- 脚注q修改：考虑 I B - IIIA期患者对术后标本进行EGFR突变检测或活组织检测。
(也适用于NSCL-6、NSCL-7)

NSCL-4

- I B - IIIA 期，切缘阴性：考虑术后口服奥希替尼。（也适用于NSCL-E）

NSCL-6

- T3-4、N0-1；辅助治疗：建议更改为包括“和奥希替尼”（也适用于NSCL-7）
- 脚注w补充：适用于EGFR突变阳性，既往接受过辅助化疗或无资格接受以铂类为基础的化疗的NSCLC患者。（也适用于NSCL-7）

NSCL-29

- 一线治疗
 - ▶ 增加特泊替尼为首选的治疗方案。

NSCL-31

- 一线治疗
 - ▶ 腺癌，大细胞癌，NSCLC NOS：纳武单抗+伊匹木单抗+培美曲塞二钠+（卡铂或顺铂）。
 - ◊ 2A类更改为1类（也适用于NSCL-32）
 - ▶ 鳞状细胞癌：纳武单抗+伊匹木单抗+紫杉醇+卡铂（也适用于NSCL-32）
 - ◊ 2A类更改为1类（也适用于NSCL-32）

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN NSCLC指南从2021.2版到2021.3版的更新包括：

NSCL-H 2/5

- EGFR基因突变

► 第2点修改：考虑加入对诊断性活检或手术后切除标本进行EGFR突变的分子检测，以确保EGFR突变结果可用于IIA-IIIA期 II B-IIIA期或高危阶段 I B-II A NSCLC患者的辅助治疗决策。

NSCL-J 1/2

- MET外显子14跳跃突变；一线治疗/后续治疗。
添加了特泊替尼参考文献。

NSCL-J 2/2

- 增加参考文献32，更新参考文献46

NSCL-K 1/5

- 晚期或转移性疾病的系统性全身治疗

初始治疗方案；腺癌，大细胞癌，NSCLC NOS (PS 0-1)

◊ 纳武单抗 /伊匹木单抗 /培美曲塞二钠 / (卡铂或顺铂)；2A类变更为1类

脚注c修改：PD-1/PD-L1抑制剂治疗的禁忌症可能包括：活跃的或先前记录的自身免疫性疾病和/或目前使用的免疫抑制剂，或存在癌基因（例如，EGFR[外显子19缺失，外显子21的p.L858R点突变]，ALK重排，RET重排），这些可能预示着不能从治疗中获益(也适用于NSCL-K 2/5)

脚注d修改：如果PD-1/PD-L1抑制剂治疗后进展，则不建议使用改用其他的PD-1/PD-L1抑制剂(也适用于NSCL-K 2/5、NSCL-K 4/5)

NSCL-K 2/5

- 晚期或转移性疾病的系统性全身治疗

初始治疗方案；鳞状细胞癌 (PS 0-1)

◊ 纳武单抗 /伊匹木单抗 /培美曲塞二钠 /卡铂；2A类变更为1类

NSCL-K 5/5

- 更新了参考文献6。

NCCN NSCLC指南从2021.1版到2021.2版的更新包括：

NSCL-23

- 劳拉替尼增加为晚期或转移性ALK重排阳性NSCLC患者首选的一线治疗方案。这是1类证据推荐。

NSCL-F

- 剂量调整：度伐利尤单抗每2周静脉注射10 mg/kg或每4周静脉注射1500 mg（体重为 $\geq 30\text{kg}$ 的患者），最多12个月（III期为1类；II期为2A类）

NSCL-J 1/2

- ALK重排阳性；一线治疗

劳拉替尼添加了参考文献。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN NSCLC指南从2020.8版到2021.1版的更新包括：

DIAG-2

- 脚注j修改：在进行任何非手术治疗之前，患者需要对肺癌进行组织确认。如果在没有组织确认的情况下考虑经验性治疗，建议进行至少包括介入性放射科、胸部手术科和介入性肺病科在内的多学科评估，以确定活组织检测的最安全和最有效的方法，或当组织检查太危险或太困难时，提供一个一致意见，使患者可以在没有组织确认的情况下继续治疗(IJsseldijk MA, et al. J Thorac Oncol 2019;14:583-595.)（也适用于DIAG-3；添加了与NSCL-2、NSCL-3脚注n相同的脚注）

DIAG-3

- 孤立的纯毛玻璃结节； ≥ 1 毫米：

在6-12个月进行CT检查，以确认实性成分没有增大或改变，然后每2年进行一次CT检查，直到5年

DIAG-A1/3

- 脚注1补充：患者需要在肺叶切除术、双叶切除术或全肺切除术前对NSCLC（NSCLC）进行组织确认。如果术前或术中组织诊断存在风险或不可靠，建议进行至少包括介入性放射科、胸部手术科和介入性肺病科在内的多学科评估，以确定活组织检测的最安全和最有效的方法，或当组织检查太危险或太困难时，提供一个一致意见，使患者可以在没有组织确认的情况下进行解剖切除。

NSCL-2

- 纵隔淋巴结阴性；医学上不可手术：根治性RT，最好包括立体定向消融放射治疗（SABR）（也适用于NSCL-3）
- 脚注m修改：图像引导热消融治疗（如冷冻消融、微波消融、射频消融）是特定患者的一种选择，也可能是未接受SABR或根治性RT的特定患者的一种选择。参见图像引导热消融治疗原则（NSCL-D）(也适用于NSCL-15、NSCL-17、NSCL-21、NSCL-22、NSCL-24和NSCL-25；加上NSCL-11)

NSCL-3

- 身体状况不能耐受手术；N1，根治性放化疗后的度伐利尤单抗维持：度伐利尤单抗是III期NSCLC的1类证据和II期NSCLC的2A类证据。
- 脚注Q补充：I B - IIIA期患者可以考虑外科手术组织或标本做EGFR突变检测。（也适用于NSCL-6、NSCL-7）

NSCL-4

- I b-IIIA期，切缘阴性：考虑将奥希替尼增加为治疗选择。
- 脚注w补充：适用于EGFR突变阳性，既往接受过辅助化疗或不适合接受以铂类为基础的化疗的NSCLC患者。

NSCL-6

- 肺上沟瘤；再次手术评估后无法切除：根治性精确RT+化序 放化疗

NSCL-10

- 脚注aa修改：不同细胞类型的病变（如鳞状细胞癌、腺癌）通常可能是不同的原发肿瘤。这种分析结果可能受到小活检样本的限制。然而，相同细胞类型的病变不一定是转移。单侧对侧多发肺结节，临床、影像或病理特征均提示为同时发生的原发性肺癌（例如，长期无病生存、磨玻璃成分、不同组织学特征），这些结节局部治疗可控，并符合局部治疗的条件，应被视为可能是单原发癌，见NSCL-11。

NSCL-11

- 脚注dd在多学科背景下增加了介入肿瘤科。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN NSCLC指南从2020.8版到2021.1版的更新包括：

NSCL-13

- IVA期, M1a; 预处理评估
 - ▶ 增加: FDG PET/CT扫描 (如果之前未做)
 - ▶ 增加: 脑部增强MRI检查
 - ▶ 增加: 分子检测 (也适用于NSCL-14)

NSCL-14

修改了体能级别名称: PS 0-1更改为PS 0-2, PS 2-4更改为PS 3-4。

NSCL-15

- T1-3, N1: 首选放化疗。

脚注hh修改: 通常为RT (包括SABR) 或手术切除。图像引导热消融治疗 (如冷冻消融、微波消融、射频消融) 可能是未接受放疗或手术患者的一种选择。

NSCL-16

- 脑部MRI检查明确为增强型。

NSCL-18

- 鳞状细胞癌: 包括从不吸烟, 小活检组织和混合的组织病理学切除。

• 脚注nn更新: Paik PK, et al. Mol Cancer Ther 2012;11:2535-2540. Lam VK, et al. Clin Lung Cancer 2019;20:30-36.e3; Sands JM, et al. Lung Cancer 2020;140:35-41.

• 删除脚注: 在鳞状细胞癌患者中, 观察到的EGFR突变发生率为2.7%, 且突变的真实发生率低于3.6%。EGFR这种突变的频率并不能证明对所有肿瘤标本进行常规检测是合适的。Forbes SA, Bhama G, Bamford S, et al. The catalogue of somatic mutations in cancer (COSMIC). Curr Protoc Hum Genet 2008;chapter 10:unit 10.11.

NSCL-19

- 检测结果从第NSCL-18移至第NSCL-19。
- 可测量的分子标记物检测结果类别中的分子标记列表合并为阴性。

NSCL-20

- 厄洛替尼+贝伐珠单抗从2B类推荐改为2A类推荐。它也从“在特定情况下推荐”改为“在其他推荐”。

NSCL-21

- 孤立性病变改为有限转移(也适用于NSCL-22、NSCL-24、NSCL-25)
- 脚注uu补充: 有限的数量尚未确定, 但临床试验包括3到5个转移瘤(也适用于NSCL-22、NSCL-24、NSCL-25)

NSCL-22

- 脚注zz修改: 进展的CNS疾病或软脑膜疾病可考虑使用奥希替尼 (无论T790M状态如何)。在Bloom研究中, 对软脑膜疾病患者服用160毫克的奥希替尼。

NSCL-23

- 布加替尼从其他推荐更改为首选。

NSCL-26

- 后续治疗: 添加恩曲替尼。
- 脚注eee补充: 恩曲替尼可能对脑转移患者更好。
- 脚注fff补充: 恩曲替尼主要用于克唑替尼治疗后出现中枢神经系统进展的患者。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN NSCLC指南从2020.8版到2021.1版的更新包括：

NSCL-27

- 作为一种治疗选择，单药达拉非尼被删除。
- 威罗非尼从“其他推荐”改为“特定情况下使用”

NSCL-29

脚注tt补充：提防停止TKI药物治疗后部分患者出现的“闪烁”现象。如果闪烁现象发生，重新启动TKI治疗(也适用于NSCL-30)

NSCL-31

• 一线治疗

- ▶ 纳武单抗+伊匹木单抗从2A类变更为1类。（也适用于NSCL-32）
- ▶ 阿替利珠单抗从2A类变更为1类。

• 继续维持治疗

- ▶ 添加纳武单抗+伊匹木单抗(也适用于NSCL-32)

NSCL-33

- 页面名称说明PD-L1<1%，分子标记物阴性，包括腺癌、大细胞癌、NSCLC NOS和鳞状细胞癌。
- 初始治疗期间监测和后续治疗期间监测的内容作为脚注添加说明。
- NSCL-A 1/4
- 病理评价；第2项，第2小项，删除以下内容：
 - ▶ AJCC、国际抗癌联盟（UICC）和国际肺癌研究协会（IASLC）建议在手术切除过程中至少切除六个淋巴结，其中三个淋巴结来自N1站，三个淋巴结来自N2站（即每站的代表性淋巴结），以便准确分期。

NSCL-A 2/4

• NSCLC分类；腺癌

- ▶ 删除这句话后，对破折号第3条进行了修改：在以5%了修改：的增幅进行全面的组织学分型后，根据其主要类型对肿瘤进行分类。
- ▶ 新增破折号第5条：更多信息请参考美国病理学家学会协议。

NSCL-B 1/4

• 评估；修改第6条：外科医生不应仅仅因为吸烟而拒绝对患者进行手术，因为手术为早期肺癌患者提供了延长生存期的主要治疗机会。

NSCL-C 1/10

• 一般原则；补充第6条：强VEGF抑制剂与之前或随后开始的剂量加强的RT（SABR或根治性加速分割放疗）相互作用，涉及近端支气管树、肺门血管或食管，可导致严重毒性。肿瘤内科治疗和肿瘤放射治疗在治疗策略上的精心配合是非常重要的，包括全身治疗的强VEGF抑制剂和局部放疗剂量和分次的选择和排序，特别是对于转移性疾病患者。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN NSCLC指南从2020.8版到2021.1版的更新包括：

NSCL-C 3/10

- 早期NSCLC；第3条修改：对于没有建立SABR治疗计划的医院，要求更加适度的大分割或剂量加强的常规分割3D-CRT方案，不是首选方案，当不能转诊进行SABR治疗时，则可以考虑。
- 淋巴结阴性早期NSCLC的SABR；第2条，第1项的最后一句修改：在RTOG 0813前瞻性研究中研究了5次分割放疗方案的最大耐受剂量，评估了5次分割放疗方案的毒性，初步结果表明，50 Gy分5次照射未发生高级别毒性。

NSCL-C 4/10

局部晚期NSCLC常规分割RT；第1条；第2句修改：两个三期随机临床试验发现，与ENI相比，IFI的生存率得到了提高，可能是因为它提高了剂量。

NSCL-C 5/10

- 晚期/转移性NSCLC（IV期）；第2条，第3句修改：在两个随机II期临床试验中，一个试验显著提高了PFS和OS...
- 晚期/转移性NSCLC的姑息性放疗；第2条补充：在一项随机II期试验中，与标准的30 Gy/10f分割相比，12相比，与标准的单次立体定向RT能更好地控制疼痛和非脊柱骨转移的局部控制，并且对预期生存期较长的患者可能是有益的。

NSCL-C 8/10

表5：脚注*修改：根据NCCN成员机构的一致调查，这些限制代表了一般情况下不应超过的剂量。

NSCL-C 9和NSCL-C 10

- 参考文献41更新。
- 增加了以下参考文献：29、34、74、106。
- NSCL-D
- 新增图像引导热消融治疗原则页。
- NSCL-E
- 添加以下内容：既往辅助化疗或不适合以铂类为基础化疗
- 奥希替尼每日80毫克
 - ▶ 对于接受既往辅助化疗或不符合以铂类为基础化疗资格的 I B至III期EGFR突变阳性NSCLC患者，考虑奥希替尼治疗。
- 增加参考文献10。

NSCL-F

- 度伐利尤单抗建议修改为包括II期患者，2A类证据。
- 脚注€注补充：对于上沟肿瘤患者，建议在放射治疗的同时进行2个周期，术后再进行2个周期。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;25:313-318.

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

NCCN NSCLC指南从2020.8版到2021.1版的更新包括：

NSCL-H 2/5

- EGFR: 第2点增加

▶ 考虑增加对诊断性活检或手术后切除样本进行EGFR突变的分子检测，以确保EGFR突变结果可用于 I B期至IIIA期NSCLC患者的辅助治疗决策。

- 删除部分：

EGFR的一些突变与EGFR TKI治疗缺乏反应性有关，包括大多数EGFR外显子20插入和p.T790M。

▶ 大多数EGFR外显子20插入突变预示着对临床可达到的TKIs耐药水平。罕见的EGFR外显子20插入变体，p.A763_Y764ins FQEA，是一种例外情形，它与EGFR TKI治疗的反应性相关。因此，EGFR外显子20插入的内容必须包括在特定序列改变检测中。

▶ p.T790M的发现通常与EGFR TKI初始治疗后的复发有关，这是一种已知的耐药机制。如果在进行TKI治疗之前确定存在p.T790M，应考虑进行遗传咨询，因为种系p.T790M与家族性肺癌易感性相关，需要进行进一步检测。

- 增加一节：

EGFR外显子20（EGFRex20）突变是一个异质性群体，其中一些突变对靶向治疗有反应，需要详细了解具体的改变。

◊ EGFR p.T790M是最常见的一种突变，是作为对第一代和第二代EGFR TKI的抵抗机制而产生的。在第一代或第二代TKI（p.T790M为主要耐药机制）进展的患者中，第三代TKI通常有效。如果在没有EGFR TKI治疗的情况下观察到p.T790M，则需要进行遗传咨询和可能的种系基因检测。

◊ 大多数其他EGFRex20改变是一组不同的框内重复或插入突变。

- 这些通常与EGFR TKI治疗缺乏反应有关，但有部分例外：

p.A763_Y764insFQEA与TKI治疗敏感性相关

p. A763_Y764insLQEA可能与TKI治疗的敏感性有关

因此，EGFRex20 插入突变的特定序列是非常重要的，一些检测致力于识别那些缺乏明确EGFRex20 插入序列。在这种情况下，需要进一步的检测以明确EGFRex20的插入。

NSCL-H 3/5

- ALK基因重排；菱形第2点修改：ALK重排的存在与口服ALK TKIs的反应性有关，最近的研究表明阿来替尼在一一线治疗中比克唑替尼更有效。

NSCL-H 4/5

- 分子靶点的分析；增加了以下内容：

MET（间充质上皮转化）外显子14（METex14）跳跃变异：MET是一种受体酪氨酸激酶。外显子14缺失的突变可能发生在NSCLC中。METex14的丢失会导致失调和信号传导不当。

◊ METex14跳跃突变的存在与口服MET-TKIs的反应性相关。

◊ 广泛的分子改变导致METex14跳跃。

◊ 检测方法：METex14跳跃突变的主要检测方法是NGS，基于RNA的NGS在检测方面有所改进。IHC不是检测METex14跳跃

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN NSCLC指南从2020.8版到2021.1版的更新包括：

NSCL-H 4/5

- 分子靶点的分析；增加了以下内容：

- ▶ RET（在转染过程中重排）基因重排：RET是一种受体酪氨酸激酶，可在NSCLC中重排，导致通过RET激酶结构域的失调和信号传导不当。
常见的融合伴侣有KIF5B、NCOA4和CCDC6；但，也有许多其他的融合伴侣被发现。
 - ▶ RET重排的存在与口服RET-TKIs的反应性有关。
 - ▶ 检测方法：可以采用FISH分离探针方法；但是，它可能检测不到某些融合。尽管标记实时逆转录酶PCR分析法不太可能检测到与新的融合伴侣，但仍可在某些情况下使用。基于RNA的方法具有很高的特异性，基于RNA的NGS比基于DNA的NGS更适合用于融合检测。

- NTRK1/2/3节，增加以下内容：

- ▶ 新增第4项子条目：NTRK1/2/3的点突变通常是非激活的，目前还没有进行与靶向治疗相关的研究。

- 新增第2项：如果在开始治疗之前不能完全完成对所有生物标志物的完整评估，那么如果可以对原发病灶进行取样和检测，则考虑在第一线治疗进展时重复分子检测组合试验或选择性的生物标志物检测。

NSCL-H 5/5

- 无浆细胞/循环肿瘤DNA检测

- ▶ 第6亚条；菱形第2项修改：在最初诊断环境中，如果在病理确认NSCLC诊断后没有足够的材料进行分子分析，则只有在计划对所有未确定致癌因素的患者进行后续组织分析时，才应使用无细胞/循环肿瘤DNA（参见NSCL-18，了解具有可用靶向治疗方案的致癌驱动因素）

NSCL-I

- MET扩增高表达：添加卡马替尼作为一种可用的靶向药物，对基因驱动具有促进作用。
- ERBB2(HER2)突变：添加了Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki（译者注：Enhertu或DS-8201）作为一种可用的靶向药物，对基因驱动具有促进作用。
- 删除肿瘤突变负荷作为免疫生物标记物，包括以下可用的免疫治疗药物。

- ▶ 删除纳武单抗+伊匹木单抗

- ▶ 删除纳武单抗

- 增加了参考文献3和5。

NSCL-K 1/5

- 脚注c修改：PD-1/PD-L1抑制剂治疗的禁忌症可能包括活动性或既往自身免疫性疾病和/或目前使用的免疫抑制剂，或存在癌基因（如EGFR[外显子19缺失，外显子21中p.L858R点突变]，ALK重排），这可能预示着无法获益（也适用于NSCL-K 第2页，共5页）

NSCL-K 3/5

- 将维持治疗方案从治疗方案中移除。

NSCL-K 4/5

- 将后续全身治疗方案从治疗方案中移除。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



肺癌的预防和筛查

- 肺癌是一种独特的疾病，因为其主要致病因素是由某行业制造和推广的具有成瘾性的产品（译者注：如香烟等）。大约85%至90%的病例是由主动或被动（二手）吸烟引起的。降低肺癌死亡率需要有效的公共卫生政策来防止吸烟，美国食品和药物管理局（FDA）对烟草产品的监督以及其他烟草控制措施。
- 持续吸烟与第二原发性癌症、治疗并发症、药物相互作用、其他与烟草有关的疾病、生活质量下降和生存率降低有关。
- 普通外科医生关于主动吸烟(http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/2004/pdfs/executivesummary.pdf)和被动吸烟报告表明，此二者都会导致肺癌。证据表明，与吸烟者生活在一起，接触二手烟会使患肺癌的风险增加20%至30%(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44324/>)。应告知每个人吸烟和接触烟草烟雾会有害健康、成瘾和危及生命，并应在适当的政府层面考虑采取有效的立法、管理、行政或其他措施，以保护所有人不接触烟草烟雾(www.who.int/tobacco/framework/final_text/en/)。
- 使这一问题进一步复杂化的是，肺癌致癌物还含有高度成瘾性物质尼古丁。降低肺癌死亡率需要广泛实施医疗保健研究和质量机构（AHRQ）指南，(<http://www.ahrq.gov/professionals/clinicians-providers/guidelines-recommendations/tobacco/index.html>)以发现、劝告和治疗尼古丁成瘾患者。目前或既往吸烟的患者有患肺癌的重大风险；这些患者尚无可预防的化学药物。如果可能，应鼓励这些患者参加化学预防试验。
- 建议在部分高危吸烟者和既往吸烟者中使用低剂量CT（LDCT）进行肺癌筛查（参见NCCN肺癌筛查指南）。
- 参见NCCN戒烟指南。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为对任何癌症患者的最佳治疗都是临床试验。尤其鼓励患者参与临床试验。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号:[qiyisheng222](#)或[13918529955](#)



复旦肿瘤邱立新医生



临床表现

风险评估^b

偶然发现可疑肺癌
结节

- 多学科评估^a
- 戒烟咨询

患者因素

- 年龄
- 吸烟史
- 既往肿瘤病史
- 家族史
- 职业暴露
- 其他肺部疾病（慢性阻塞性肺疾病、慢性阻塞性肺病、肺纤维化）
- 接触传染源（如真菌感染流行区、肺结核）或风险因素或感染史（如免疫抑制、吸入、传染性呼吸道症状）

影像学因素^{c,d}

- 肺结节的大小、形状和密度
- 相关的实质异常（例如，疤痕或怀疑有炎症变化）
- PET成像中的氟脱氧葡萄糖（FDG）亲和力

LDCT肺癌筛查中发现的无症状
高危患者肺结节

参见NCCN肺癌筛查指南

实性结节见随访
(DIAG-2)

亚实性结节见随访
(DIAG-3)

^a 多学科评估，包括胸部外科医生、胸部影像科医生和肺科医生，以确定癌症诊断的可能性和最佳诊断或随访策略。

^b 风险计算可用于量化个体患者和放射学因素，但不能取代在肺癌诊断方面具有丰富经验的多学科诊断团队的评估。

^c 参见诊断评估原则 (DIAG-A 1/3)。

^d 与先前的影像学研究相比，最重要的影像因素是变化或稳定。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

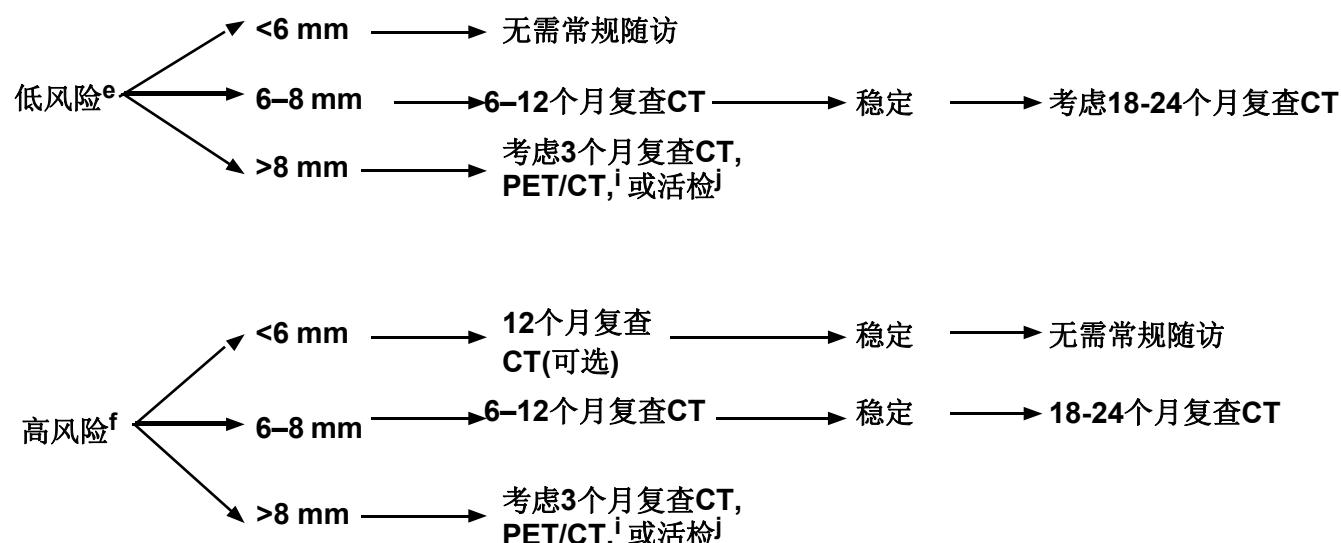
临床试验：NCCN认为对任何癌症患者的最佳治疗都是临床试验。尤其鼓励患者参与临床试验。



发现

偶然发现：胸部CT实性结节

随访^{c,d,g,h}



^c 参见诊断评估原则 (DIAG-A 1/3)。

^d 与先前的影像学相比，最重要的影像因素是变化或稳定。

^e 低风险=吸烟史或其他已知风险因素最少或不存在。

^f 高风险=吸烟史或其他已知风险因素。已知的危险因素包括一级亲属的肺癌史；接触石棉、氡或铀。

^g 非实性（毛玻璃）结节可能需要更长的随访时间才能排除惰性腺癌。

^h 改编自Fleischner学会指南：MacMahon H,Naidich DP,Goo JM,et al. Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: From the Fleischner Society 2017. Radiology 2017;284:228-243.[®]北美放射学会。Fleischner协会指南并未指导增强扫描是否必要或LDCT是否合适。除非有理由增强扫描可以提高诊断分辨率，否则首选LDCT。

ⁱ PET/CT检查颅底至膝盖或全身。阳性PET结果定义为肺结节的标准化摄取值(SUV)大于基线纵隔血池。PET扫描阳性可由感染或炎症引起，包括无肺癌伴局限性感染、存在肺癌伴相关（如梗阻后）感染，肺癌伴相关炎症（如淋巴结、实质、胸膜）。PET扫描假阴性可由小结节、低细胞密度（非实性结节或毛玻璃混浊[GGO]）或肿瘤对FDG的低亲和力（如原位腺癌[以前称为支气管肺泡癌]、类癌）引起。

^j 如果在没有组织确认的情况下考虑经验性治疗，进行至少包括介入放射科、胸外科和介入性肺病科的多学科评估，以确定活组织检测的最安全和最有效的方法，或当组织活检太危险或太困难时，提供一个一致意见，使患者可以在没有组织确认的情况下继续治疗(IJsseldijk MA,et al. J Thorac Oncol 2019;14:583-595.)

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955

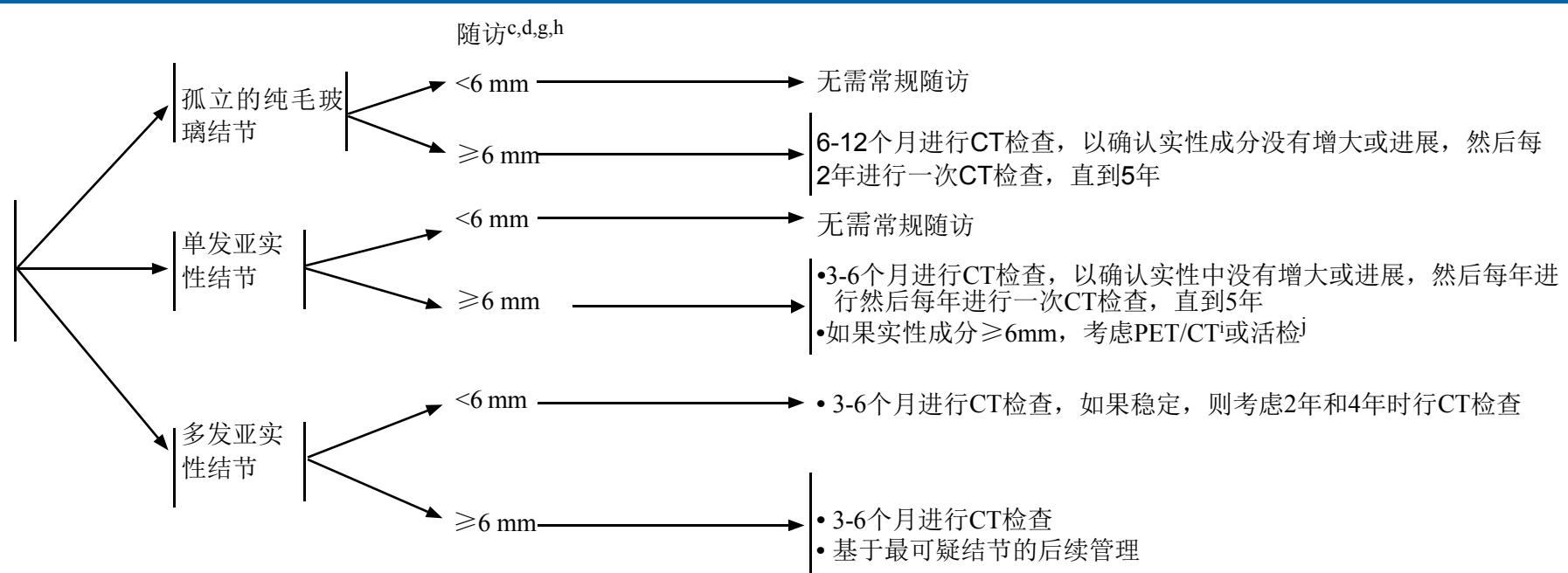


复旦肿瘤邱立新医生



发现

偶然发现：
胸部CT上的
亚实质性结节



^c 参见诊断评估原则 (DIAG-A 第1页, 共3页)。

^d 与先前的影像学相比, 最重要的影像因素是变化或稳定。

^g 非实性(毛玻璃)结节可能需要更长的随访时间才能排除惰性腺癌。

^h 改编自Fleischner学会指南: MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, et al. Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: From the Fleischner Society 2017. Radiology 2017;284:228-243.[®]北美放射学会。Fleischner协会指南并未指导对比剂是否必要或LDCT是否合适。除非增强对比剂能提高诊断分辨率, 否则首选LDCT。

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为, 对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。

ⁱ PET/CT检查颅底至膝盖或全身。阳性PET结果定义为肺结节的标准化摄取值(SUV)大于基线纵隔血池。PET扫描阳性可由感染或炎症引起, 包括无肺癌伴局限性感染、存在肺癌伴相关(如梗阻后)感染, 肺癌伴相关炎症(如淋巴结、实质、胸膜)。PET扫描假阴性可由小结节、低细胞密度(非实性结节或毛玻璃混浊[GGO])或肿瘤对FDG的低亲和力(如原位腺癌[以前称为支气管肺泡癌]、类癌)引起。

^j 如果在没有组织确认的情况下考虑经验性治疗, 进行至少包括介入性放射科、胸部手术科和介入性肺病科的多学科评估, 以确定活组织检测的最安全和最有效的方法, 或者提供一个一致意见, 即活组织检查太危险或太困难, 患者可以在没有组织确认的情况下继续治疗(IJsseldijk MA, et al. J Thorac Oncol 2019;14:583-595.)

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号 qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



诊断评估原则

- 临床高度怀疑 I 期或 II 期肺癌患者 (依据危险因素及影像表现) 手术前不需要活检。
 - ▶ 活检增加时间、经济耗费以及操作过程风险，对于治疗决策可能不必要。
 - ▶ 如果高度怀疑不是肺癌，外科手术前通过粗针活检或者细针针吸活检确定诊断是合适的 (FNA)。
 - ▶ 如果手术中诊断困难或风险很大，手术前活检是合适的。¹
 - ▶ 如果术前没有获得组织病理诊断，那么肺叶切除术、双肺叶切除术或者肺切除术之前，术中诊断（例如楔形切除术、针吸活组织检查）是必要的¹。
- 计划外科手术前应该首先执行支气管镜检查，而不是作为一个独立的操作。
 - ▶ 外科手术前支气管镜检查是必需的(见 NSCL-2)。
 - ▶ 外科手术前单独的支气管镜检查对于治疗决策可能不是必需的，增加时间、经济耗费和操作风险。
 - ▶ 如果中央型肿瘤外科手术前需要活检、手术计划（如可能袖式切除）或者术前气道准备（如清除阻塞物）评估，那么术前支气管镜检查可能是合适的。
- 对于大多数临床分期 I 期或 II 期肺癌患者，推荐进行侵入性纵膈分期(见 NSCL-2)。
 - ▶ 计划给患者行切除术前（麻醉同期），应首先进行侵入性纵膈分期（纵膈镜）作为第一步，而不是作为一个独立的操作，如果现场快速细胞学结果不可得，经支气管超声（EBUS）或经内窥镜超声（EUS）检查分期的患者可能需要独立操作进行评估。
 - ▶ 独立的分期操作增加时间、经济耗费、协调治疗、不便及额外的麻醉风险。
 - ▶ 对于临床高度怀疑N2或N3淋巴结转移性肿瘤或者术中细胞学或者冰冻切片分析不可得时，手术前有创性纵膈分期是合适的。

¹ NSCLC (NSCLC) 肺叶切除术、双肺叶切除术、肺切除术前需要组织学确认。如果术前或术中组织学诊断有风险或者不可靠，推荐至少包括介入放射、胸外科及介入肺科参加的多学科评估决定最安全且最有效的活检方法，或者就活检风险太大或者难度高以及患者没有病理确认能进行解剖切除术达成一致意见。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。



诊断评估原则

- 怀疑非小细胞肺癌（NSCLC）的患者，多种技术手段得到组织学诊断

► 可得的常规诊断工具包括：

- ◊ 痰细胞学
- ◊ 支气管镜活检及经支气管针吸活检(TBNA)
- ◊ 影像引导的经胸针芯活检(首选) 或者FNA
- ◊ 胸腔穿刺术
- ◊ 纵膈镜检查
- ◊ 电视辅助胸腔镜手术(VATS)及开放性外科手术活检

► 其它重要的活检诊断工具包括：

- ◊ EBUS导航活检EUS导航活检
- ◊ 导航支气管镜

- 对于患者个体而言，医生首选诊断策略依赖于肿块尺寸和位置、纵膈或远端疾病的存在、患者特征（如肺解剖和/或其它严重合并症）以及当地经验和专业知识。

► 选择最佳诊断方法考虑的因素包括：

- ◊ 预期诊断率（敏感性）
- ◊ 诊断的准确性包括特异性，特别是阴性诊断研究的可靠性(如，真阴性)
- ◊ 充足的组织标本量供诊断及分子检测
- ◊ 操作的侵入性及风险
- ◊ 评估效率
- 手术的流程和时机
- 手术同时进行分期是有益的，因为避免了额外的活检或者操作。最好对最高分期的病理进行活检（如，对可疑转移或纵隔淋巴结而非肺部病变进行活检）。因而，高度怀疑侵袭性晚期肿瘤，PET检查通常最好在选择诊断活检部位之前进行。

◊ 可用的技术和专业知识

◊ PET影像提供拟活检部位的肿瘤活性

► 对怀疑 I -III期肺癌的最佳诊断步骤，由胸部放射科医生、介入放射科医生和胸外科医生共同决定，他们在胸科肿瘤学方面进行了大量的临床实践。多学科评估应该包括胸部肿瘤内科专家、胸外科专家，他们具有先进的支气管镜诊断技术方面的专业知识。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



诊断评估原则

- ▶ 首选创伤最小且诊断率最高的活组织检查。
 - ◊ 中央性肿块且怀疑支气管内型患者应当进行支气管镜检查。
外周结节（外1/3）患者可能获益于导航支气管镜、径向EBUS或者经胸针吸活检（TTNA）。
 - ◊ 怀疑纵膈淋巴结转移者应经由 EBUS、EUS、导航支气管镜或者纵膈镜活检。
 - 如果需要，EBUS 可到达 2R/2L、4R/4L、7、10R/10L 淋巴结站及其它肺门淋巴结站。
 - 对于临幊上（PET/CT）纵膈淋巴结呈阳性而EBUS-TBNA呈阴性的恶性肿瘤，外科手术前应该进行纵膈镜检查。
 - 如果临幊怀疑5、7、8和9站淋巴结有病变时，EUS导航活检可作为这些区域进一步检查方法。
 - 如果临幊怀疑前纵膈淋巴结（如5、6站淋巴结）有病变时，TTNA和前纵膈切开术（ie，纵隔切开术）可作为进一步检查前纵膈淋巴结（如5、6站淋巴结）的方法。若因临近主动脉而无法行TTNA，则VATS也是一个选择。
 - ◊ EUS也可作为左肾上腺检查的一种可靠方法。
 - ◊ 肺癌合并胸腔积液患者应该进行胸腔穿刺和细胞学检查。细胞学结果阴性导致初始胸腔穿刺未能排除胸膜是否受侵时，则在开始有效治疗前，应考虑再次胸腔穿刺和/或胸腔镜评估胸膜情况。
 - ◊ 怀疑转移性肿瘤有孤立性病灶，如果可能，应该有组织学进行病灶确认。
 - ◊ 怀疑病人有转移性肿瘤，如果可能，应该从转移性病灶之一进行确认（译者注：组织病理学确认）。
 - ◊ 临幊高度怀疑转移性肿瘤多发转移病灶，患者如果活检转移病灶技术难度大或者风险太高，应该活检原发肺部肿块或者纵膈淋巴结。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生

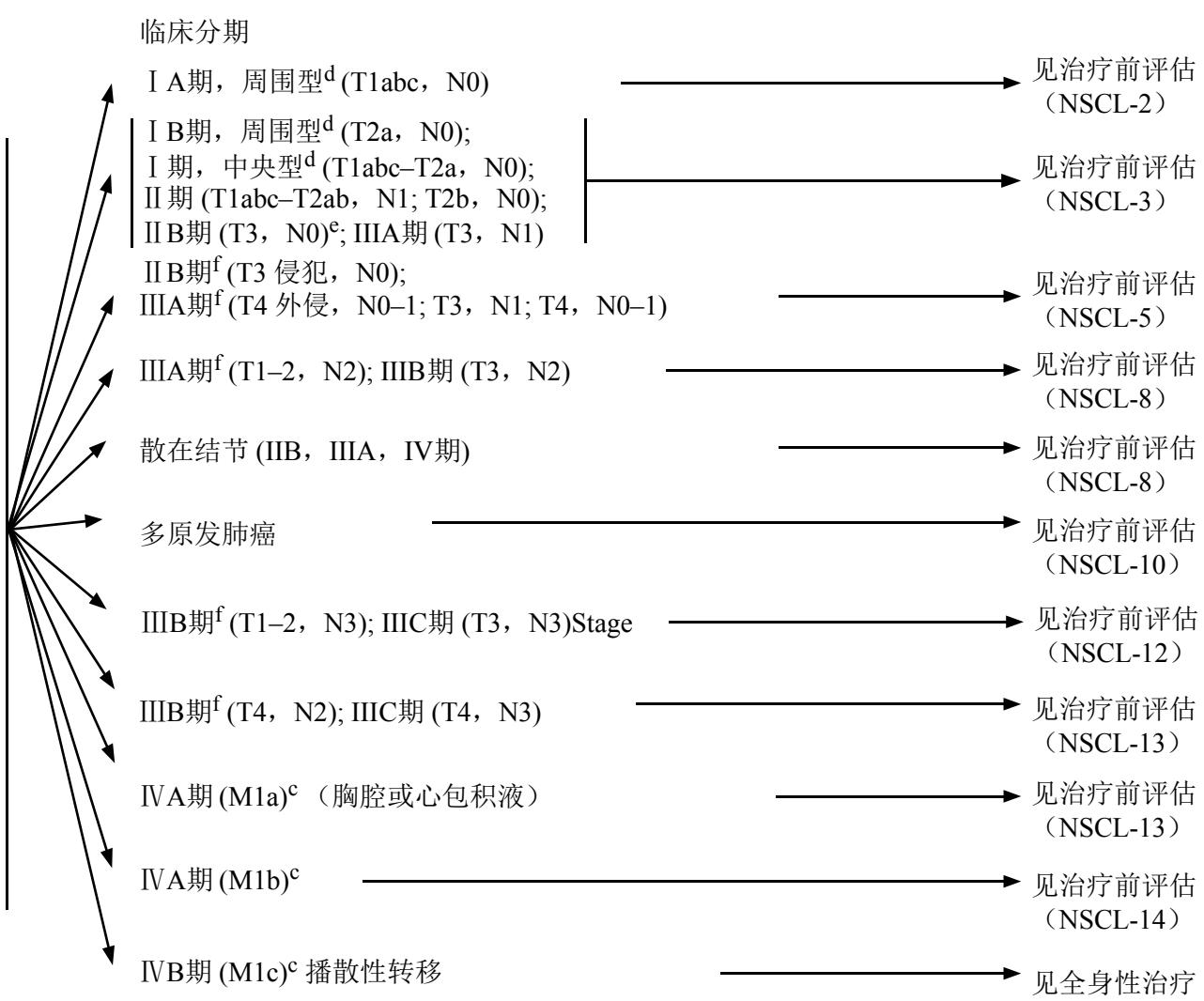


病理诊断

初步评估

- 病理学评估^a
- H&P（包括性能状态+体重下降）^b
- 胸部和上腹部增强CT，包括肾上腺
- 全血细胞计数CBC，血小板
- 生化检查
- 戒烟建议、心理咨询和药物治疗
 使用5A准则：询问、建议、评估、协助、安排
<http://www.ahrq.gov/clinic/tobacco/5steps.htm>
- 综合姑息治疗^c（参见NCCN姑息治疗指南）
- 有关帮助老年人进行最佳评估和管理的工具，请参阅《老年人肿瘤学NCCN指南》。

NSCLC →



^a 见病理学评估原则 (NSCL-A)。

^b 加强体弱或老年患者的评估可以更好地预测治疗方式（尤其是手术）后的并发症。尚未建立较好的体弱评估系统。

^c Temel JS, et al. N Engl J Med 2010;363:733-742.

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。

^d 根据胸部CT：周围型=肺的外三分之一；中央型=肺的内三分之二

^e T3N0与大小或卫星结节有关

^f 对于II B期和III期肿瘤的患者，通常考虑多种治疗模式（多学科综合评估）。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号:
qiuylsheng222或13918529955

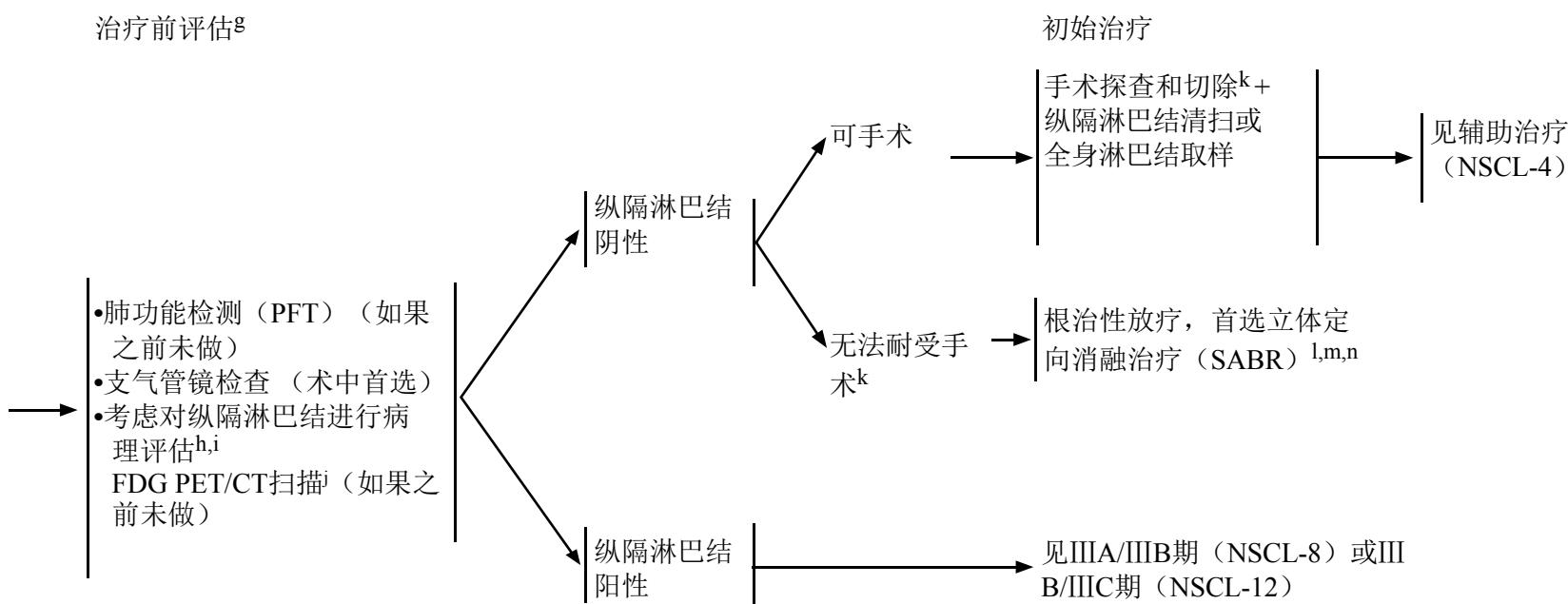


复旦肿瘤邱立新医生

临床分期

治疗前评估^g

I A期
(周围型T1abc, N0)



^g 检查不按优先顺序列出，而取决于临床情况、机构流程和资源的合理使用。

^h 评估方法包括纵隔镜检查、纵隔切开术、EBUS、EUS和CT引导下活检。对于EBUS-TBNA呈阴性而临床(PET和/或CT)呈阳性的恶性(淋巴结)，应在手术切除之前行后续的纵隔镜检查。

ⁱ 当实质性瘤<1 cm、纯非实质性肿瘤<3 cm、CT和PET阴性时，纵隔淋巴结阳性的可能性很小，因此，在这些情况下，手术前纵隔病理学评估是可选的。

^j PET/CT检查需从颅底至膝关节或全身扫描。对PET/CT扫描发现的远处转移需要病理或其他影像学确认。如果PET/CT扫描纵隔淋巴结阳性，则该淋巴结的性质需要病理学证实。

^k 见手术治疗原则(NSCL-B)。

^l 见放射治疗原则 (NSCL-C)。

^m 图像引导的热消融治疗(例如冷冻消融、微波消融、射频消融)对于未接受SABR或根治性放疗的特定患者可能是一种选择。见图像引导的热消融治疗原则(NSCL-D)。

ⁿ 如果在没有组织确认的情况下考虑经验性治疗，进行至少包括介入性放射科、胸外科和介入性肺病科的多学科评估，以确定活组织检测的最安全和最有效的方法，或者提供一个一致意见，即活组织检查太危险或太困难，患者可以在没有组织确认的情况下继续治疗(IJsseldijk MA, et al. J Thorac Oncol 2019;14:583-595.)

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生

临床分期

治疗前评估^g

I B期 (周围型T2a, N0)
I 期 (中央型T1abc-T2a, N0)
II 期 (T1abc-2ab, N1; T2b, N0)
II B期 (T3, N0)
III A期(T3, N1)

- 肺功能检测 (PFT) (如果之前未做)
- 支气管镜检查
- 纵隔淋巴结病理评估^h
- FDG PET/CT扫描^j
(如果之前未做)
脑增强MRI检查 (II期, IIIA期) (I B期[可选])

纵隔淋巴结
阴性
纵隔淋巴结
阳性

手术

初始治疗

手探查和切除^{k,p,q} +
纵隔淋巴结清扫或全身淋
巴结取样

见辅助治疗
(NSCL-4)

N0 → 根治性放疗,
首选SABR^{l,n}

对于高危的IB- II B
期^s, 考虑辅助化疗^r

N1 → 根治性放化疗

度伐利尤单抗^{t,u}
(III期1类, II 期2A类)

见IIIA/IIIB期 (NSCL-8) 或 见
IIIB/IIIC期 (NSCL-12)

^e T3N0与大小或卫星结节有关。

^g 检查不按优先顺序列出, 而取决于临床情况、机构流程和资源的合理使用。

^h 评估方法包括纵隔镜检查、纵隔切开术、EBUS、EUS和 CT 引导下活检。对于EBUS-TBNA呈阴性而临床 (PET 和 / 或 CT) 呈阳性的恶性 (淋巴结), 应在手术切除之前行后续的纵隔镜检查。

^j PET/CT 检查需从颅底至膝关节或全身扫描。对 PET/CT 扫描发现的远处转移需要病理或其他影像学确认。如果PET/CT 扫描纵隔淋巴结阳性, 则该淋巴结的性质需要病理学证实。

^k 见手术治疗原则(NSCL-B)。

^l 见放射治疗原则 (NSCL-C)。

ⁿ 如果在没有组织确认的情况下考虑经验性治疗, 进行至少包括介入性放射科、胸部手术科和介入性肺病科的多学科评估, 以确定活组织检测的最安全和最有效的方法, 或者提供一个一致意见, 即活组织检查太危险或太困难, 患者可以在没有组织确认的情况下继续治疗
(IJsseldijk MA,et al. J Thorac Oncol 2019;14:583-595.)

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为, 对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。

^o 如果无法行MRI, 则行头颅增强 CT。

^p 手术评估后, 有可能接受辅助化疗的患者可用诱导化疗作为替代方案。

^q 对 IB-IIIA 期的手术组织或活检进行 EGFR 突变检测。

^r 见新辅助和辅助治疗的全身治疗方案(NSCL-E)。

^s 高危因素包括低分化肿瘤 (包括肺神经内分泌肿瘤 [不包括分化良好的神经内分泌 肿瘤]) 、血管浸润、楔形切除、肿瘤 >4 cm、脏层胸膜受累和淋巴结状态不明(Nx)。确定辅助化疗治疗时, 这些因素单独一个可能不是指征, 但应予考虑。

^t 联合放疗的化疗方案(NSCL-F)。

^u 不推荐将度伐利尤单抗用于根治性手术切除后的患者。

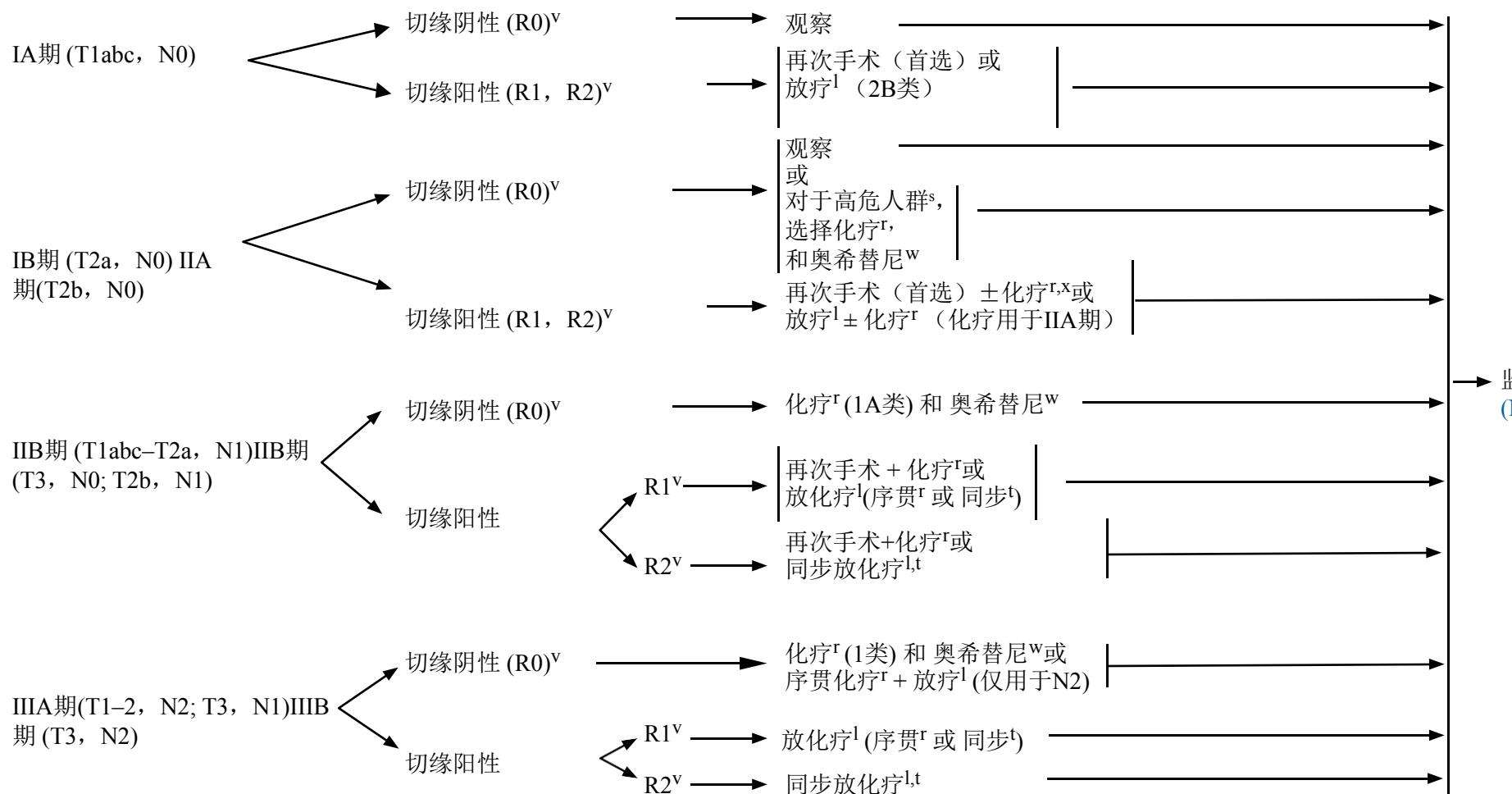
更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



术中发现



^l 见放射治疗原则 (NSCL-C)。

^r 见新辅助和辅助治疗的全身治疗方案 (NSCL-E)。

^s 高危因素包括低分化肿瘤 (包括肺神经内分泌肿瘤 [不包括分化良好的神经内分泌肿瘤])、血管浸润、楔形切除、肿瘤 >4 cm、脏层胸膜受累和淋巴结状态不明 (Nx)。确定辅助化疗治疗时, 这些因素单独一个可能不是指征, 但应予考虑。

^t 见联合放疗的化疗方案 (NSCL-F)。

^v R0=无残留肿瘤, R1=显微残留肿瘤, R2=肉眼残留肿瘤。

^w 对于既往接受过辅助化疗或不适合接受铂类化疗的EGFR突变患者。

^x 评估是否需要辅助化疗时, 肿瘤增大是重要评估变量。

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为, 对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号 qiyisheng222 或 13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



临床分期

治疗前评估

- II期 (T3 浸润, N0)
- IIIA期 (T4 扩散, N0-1; T3, N1; T4, N0-1)

肺功能检测 (如果之前未做)

- 支气管镜检查
- 纵隔淋巴结病理评估^h
- 脑增强MRI检查^o
- 毗邻脊柱或锁骨下血管的上沟病变
- 行脊柱+胸腔入口增强MRI检查
- FDG PET/CT扫描^j (如果之前未做)

临床评估

肺上沟瘤 → 见治疗(NSCL-6)

胸壁 → 见治疗(NSCL-7)

近端气道或纵隔 → 见治疗(NSCL-7)

IIIA期 (T4, N0-1) → 见治疗(NSCL-7)

无法切除的病灶 → 见治疗(NSCL-7)

纵隔淋巴结阳性 → 见IIIA/IIIB期(NSCL-7)

转移性病灶 → 见局限性转移的治疗 (NSCL-14) 或
远处转移的治疗 (NSCL-17)

^h 评估方法包括纵隔镜检查、纵隔切开术、EBUS、EUS和CT引导下活检。对于EBUS-TBNA呈阴性而临床 (PET 和 / 或 CT) 呈阳性的恶性 (淋巴结)，应在检查。

^j PET/CT 检查需从颅底至膝关节或全身扫描。对 PET/CT 扫描发现的远处转移需要病理或其他影像学确认。如果PET/CT 扫描纵隔淋巴结阳性，则该淋巴结

^o 如果无法行MRI，则行头颅增强 CT。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号 qiyuisher222 或 13918529955



注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。

临床表现

初始治疗

辅助治疗

肺上沟瘤 (T3
浸润, N0-1)

术前同步放化疗^{l,t}

手术^{k,q} + 化疗^r 和
奥希替尼^w

监测
(NSCL-16)

肺上沟瘤 (T4
扩散, N0-1)

可能切除^k → 术前同步放化
疗^{l,t}

再次评估手术可能
性, 包括胸部CT,
平扫或增强±
PET/CT

可切除

手术^{k,q} + 化疗^r 和
奥希替尼^w

监测 (NSCL-
16)

无法切除

完全根治性放化疗^{l,t}

监测 (NSCL-
16)

无法切除^k → 根治性同步放化疗^{l,t}

度伐利尤单抗^{t,u}
(1类)

监测(NSCL-
16)

^k 见手术治疗原则 (NSCL-B)。

^l 见放射治疗原则 (NSCL-C)。

^q 对 IB-IIIA 期的手术组织或活检进行 EGFR 突变检测。

^r 见新辅助和辅助治疗的全身治疗方案(NSCL-E)。

^t 见同步放化疗方案(NSCL-F)。

^u 不推荐将度伐利尤单抗用于根治性手术切除后的患者。

^w 用于既往接受过辅助化疗或不适合接受铂类化疗的EGFR突变阳性的NSCLC患者。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。



临床表现

初始治疗

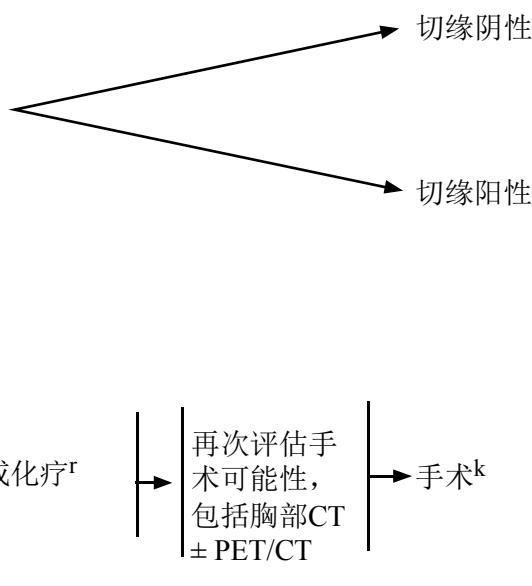
辅助治疗

胸壁、近端气管或纵隔(T3浸润, N0-1 可切除的 T4扩散, N0-1)

IIIA期 (T4, N0-1)

IIIA期 (T4, N0-1)
无法切除

手术^{k,q}
(首选)
或
同步放化疗^{l,t}或化疗^r



^k 见手术治疗原则 (NSCL-B)。

^l 见放射治疗原则 (NSCL-C)。

^q 对 IB-IIIA 期的手术组织或活检进行 EGFR 突变检测。

^r 见新辅助和辅助治疗的全身治疗方案(NSCL-E)。

^t 见同步放化疗方案(NSCL-F)。

^u 不推荐将度伐利尤单抗用于根治性手术切除后的患者。

^v R0=无残留肿瘤, R1=显微残留肿瘤, R2=肉眼残留肿瘤。

^w 用于既往接受过辅助化疗或不适合接受铂类化疗的EGFR突变阳性的NSCLC患者。

^y 如果初始治疗已采用放化疗，则考虑放疗局部加量照射。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号 qiyisheng222 或 13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



临床分期

治疗前评估

IIIA期 (T1-2, N2)
IIIB期 (T3, N2)

- 肺功能检测（如果之前未做）
- 支气管镜检查
- 纵隔淋巴结病理评估^h
- FDG PET/CT扫描^j（如果之前未做）
- 脑增强MRI检查^o

分散的肺结节(IIB、
IIIA、IV期)

- 肺功能检测（如果之前未做）
- 支气管镜检查
- 纵隔淋巴结病理评估^h
- 脑增强MRI检查^o
- FDG PET/CT扫描^j（如果之前未做）

纵隔活检结果和可切除性

N2, N3 淋巴结阴性

见治疗
T1-3, N0-1 (NSCL-9)

N2 淋巴结阳性, M0

见治疗(NSCL-9)

N3 淋巴结阳性, M0

见IIIB期 (NSCL-12)

转移性疾病

见有限转移灶的治疗 (NSCL-14)
或 远处转移的治疗 (NSCL-17)

分散的肺结节, 同一肺叶
(T3, N0-1) 或 同侧非原发
肺叶 (T4, N0-1)

见治疗 (NSCL-10)

IVA期 (N0, M1a):
对侧肺 (孤立肺结节)

见治疗(NSCL-10)

胸外转移性疾病

见有限转移灶的治疗 (NSCL-14)
或 远处转移的治疗 (NSCL-17)

^h 评估方法包括纵隔镜检查、纵隔切开术、EBUS、EUS和CT引导下活检。对于EBUS-TBNA呈阴性而临床 (PET 和 / 或 CT) 呈阳性的恶性 (淋巴结)，应在手术切除之前行后续的纵隔镜检查。

^j PET/CT 检查需从颅底至膝关节或全身扫描。对 PET/CT 扫描发现的远处转移需要病理或其他影像学确认。如果 PET/CT 扫描纵隔淋巴结阳性，则该淋巴结的性质需要病理学证实。

^o 如果无法行MRI，则行头颅增强 CT。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号 qiyisheng222 或 13918529955



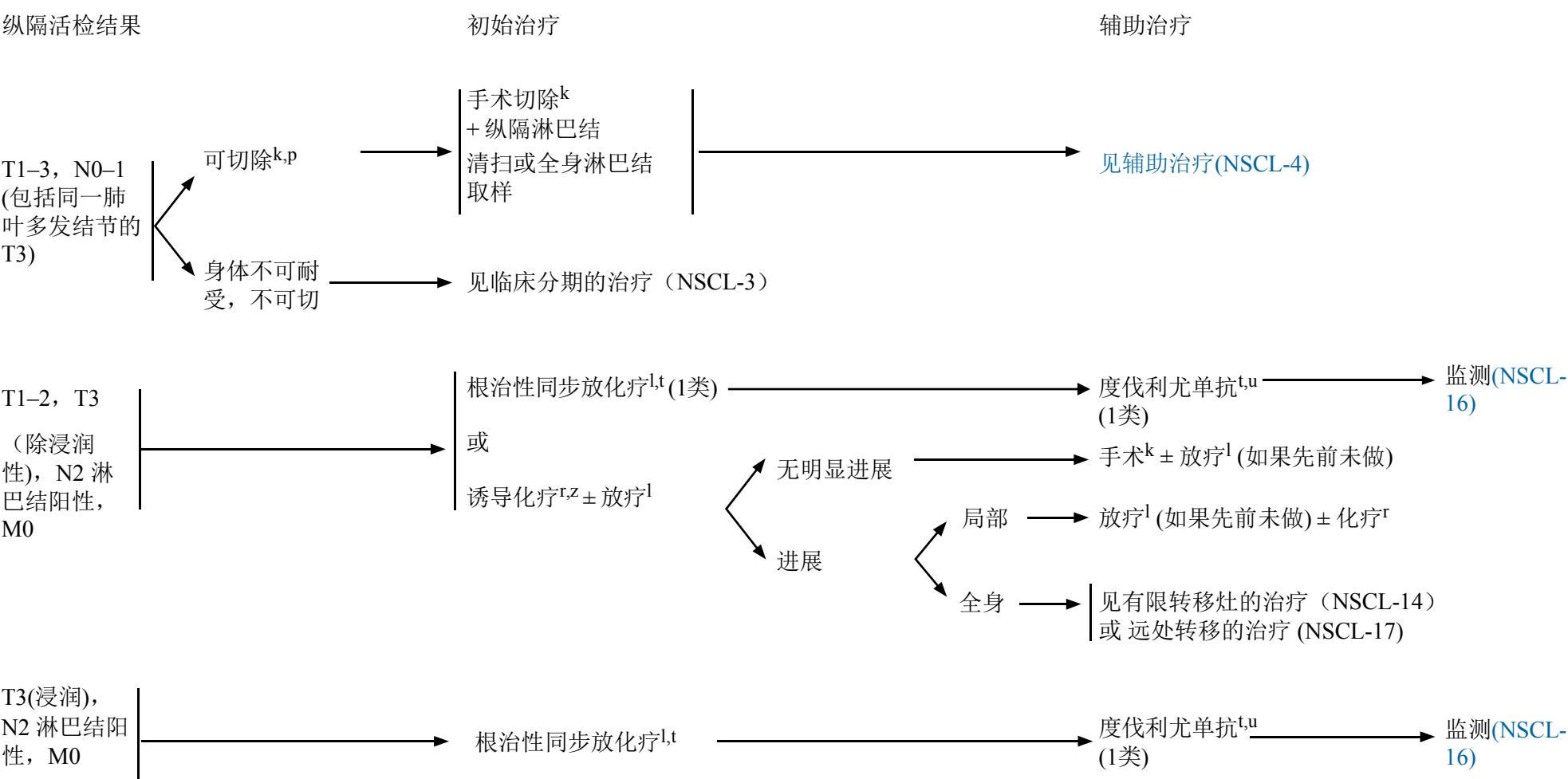
复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

纵隔活检结果



^k 见手术治疗原则 (NSCL-B)。

^l 见放射治疗原则 (NSCL-C)。

^p 手术评估后, 有可能接受辅助化疗的患者可用诱导化疗作为替代方案。

^r 见新辅助和辅助治疗的全身治疗方案(NSCL-E)。

^t 见同步放化疗方案(NSCL-F)。

^u 不推荐将度伐利尤单抗用于根治性手术切除后的患者。

^z 进行胸部增强CT和/或PET/CT以评估进展。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。

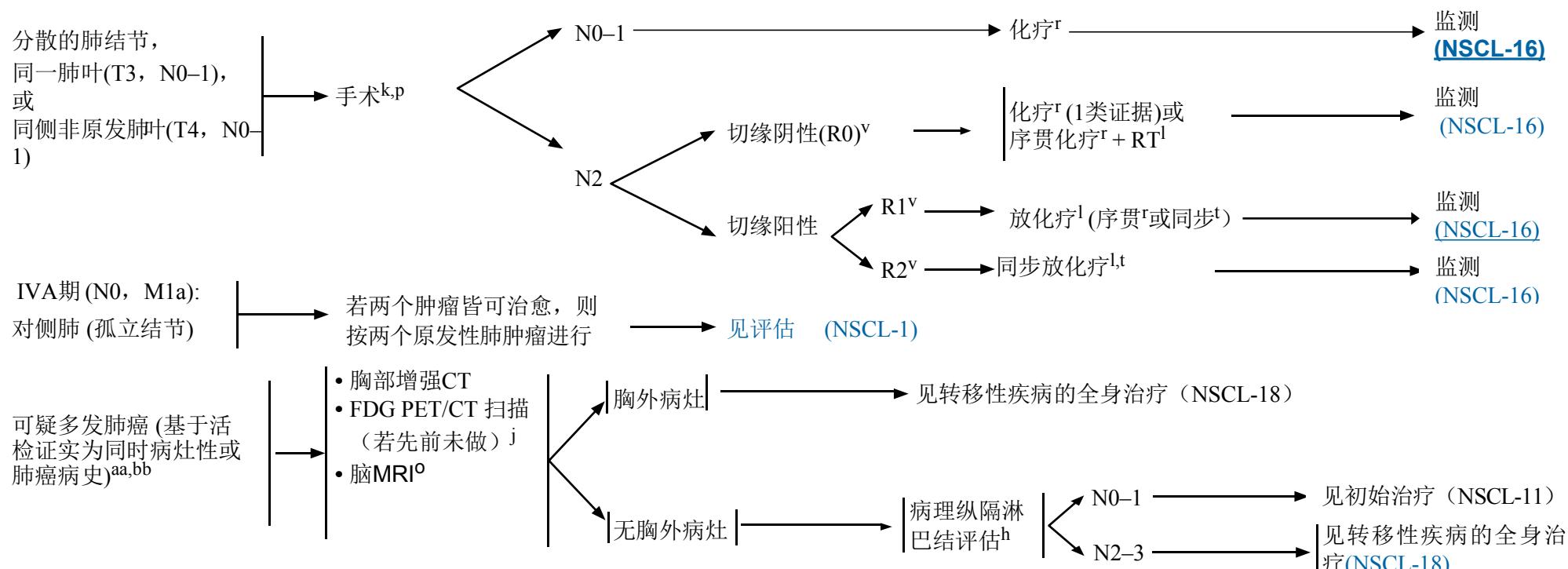
更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



临床表现



^h 评估方法包括纵隔镜检查、纵隔切开术、EBUS、EUS以及CT引导活检。EBUS-TBNA 恶性肿瘤阴性临床 (PET and/or CT) 纵隔淋巴结阳性应行纵隔镜检查手术切除前。

^j PET/CT 检查颅底至膝盖或全身。PET/CT 扫描发现远处转移阳性者需病理或其他影像学证实。如果 PET/CT 扫描纵隔淋巴结阳性状态需病理证实。

^k 见外科治疗原则 (NSCL-B)。

^l 见放射治疗原则 (NSCL-C)。

^o 如果MRI不可行, 行头部CT。

^p 手术评估后, 可能接受辅助化疗的患者可选择诱导化疗。

^r 见新辅助和辅助系统治疗方案 (NSCL-E)。

^t 见同步放化疗方案 (NSCL-F)。

^v R0 = 无肿瘤残留, R1 = 显微镜下肿瘤残留, R2 = 肉眼肿瘤残留。

^{aa} 不同细胞类型的病变 (如鳞状细胞癌、腺癌) 通常可能是不同的原发肿瘤。这种分析结果可能受到小活检样本的限制。然而, 相同细胞类型的病变不一定是转移。单侧对侧多发肺结节, 临床、影像或病理特征均提示为同时发生的原发性肺癌 (例如, 长期无病生存、磨玻璃成分、不同组织学特征), 这些结节局部治疗可控, 并符合局部治疗的条件, 应被视为可能是单原发癌, 见NSCL-11。。

^{bb} 指南关于评估, 检查, 和管理亚实性肺结节, 请参阅诊断评估可疑肺癌结节(DIAG-1)。

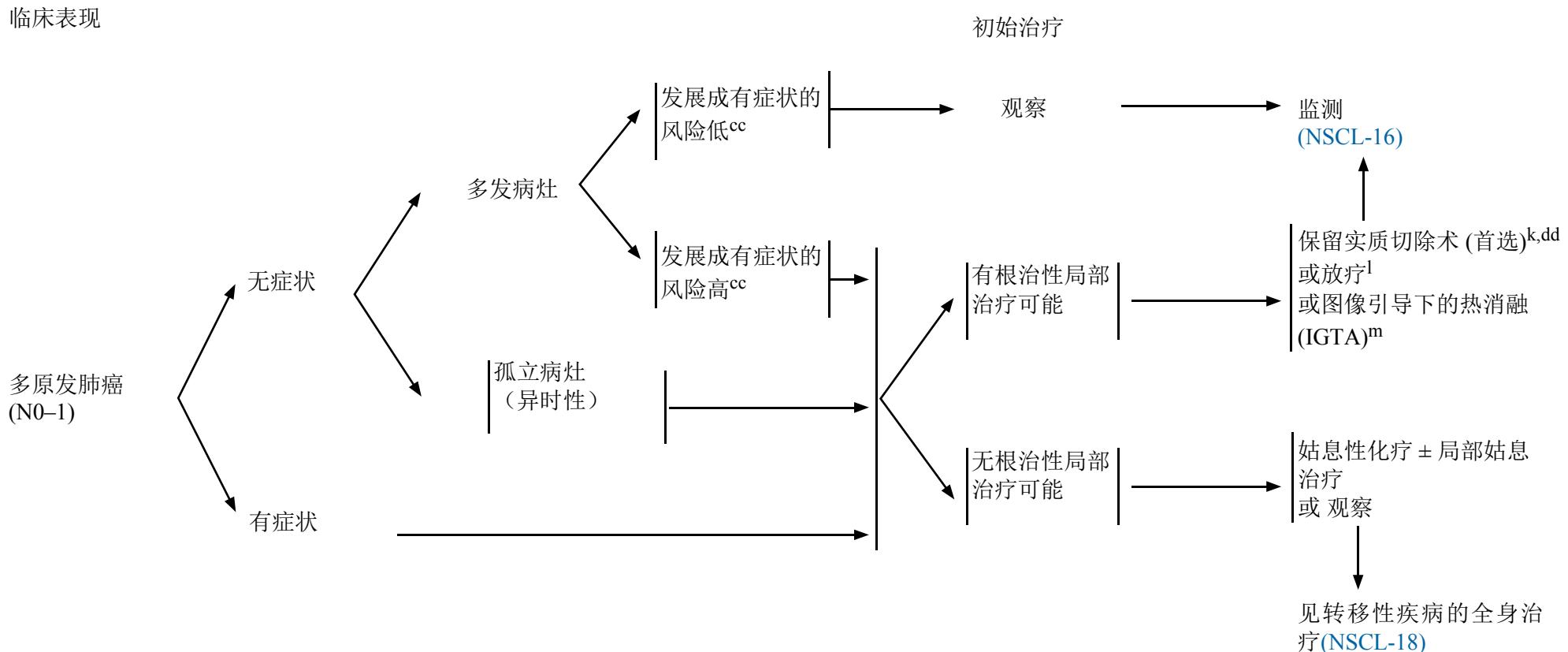
更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号 qiyuishing222 或 13918529955



注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为, 对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。

临床表现



^k 见外科治疗原则 (NSCL-B)。

^l 见放射治疗原则 (NSCL-C)。

^m 图像引导的热消融治疗（例如冷冻消融、微波消融、射频消融）对于未接受SABR 或根治性放疗的特定患者可能是一种选择。见图像引导的热消融治疗原则 (NSCL-D)。

^{cc} 可观察到发展为有症状的风险低的病变（例如，小的并且生长缓慢的亚实性结节）。但如果病变出现症状或发展为有症状的风险高（例如，亚实性结节，生长加速或实质性成分增加，或FDG摄取增加，即使是很小的），应该考虑治疗。

^{dd} 首选能保留肺实质的切除术，但应根据肿瘤的部位和医院的治疗经验指导个体化治疗。应该对患者进行多学科评估（如外科、放射肿瘤科、肿瘤内科、介入科）。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号 qiyisheng222 或 13918529955



注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。



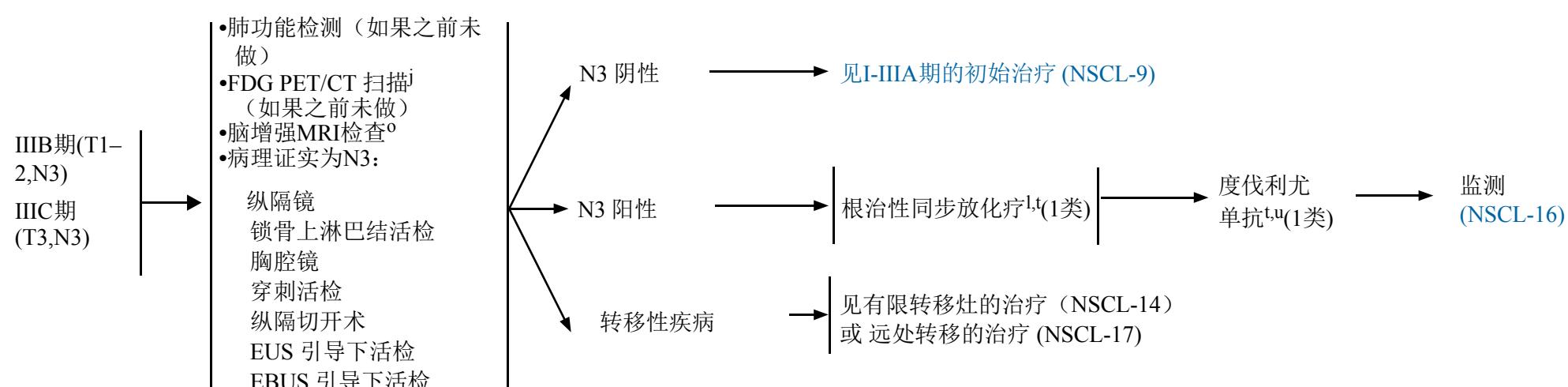
NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

临床分期

治疗前评估

初始治疗



^j PET/CT 检查颅底至膝盖或全身。PET/CT 扫描发现远处转移阳性者需病理或其他影像学证实。如果 PET/CT 扫描纵隔淋巴结阳性状态需病理证实。

^l 见放射治疗原则 (NSCL-C)。

^o 如果MRI不可行，行头部增强CT。

^t 见同步放化疗方案 (NSCL-F)。

^u 不推荐将度伐利尤单抗用于根治性手术切除后的患者。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号 qiyisheng222 或 13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



临床分期

治疗前评估

IIIB期
(T4, N2)
IIIC期
(T4, N3)

IVA期M1a:
胸腔积液或心包积液

- FDG PET/CT 扫描^j (如果之前未做)
- 脑增强MRI检查^o
- 病理证实为N2-N3:
纵隔镜
锁骨上淋巴结活检
胸腔镜
穿刺活检
纵隔切开术
EUS 引导下活检
EBUS 引导下活检

- FDG PET/CT 扫描^j (如果之前未做)
- 脑增强MRI检查^o
- 分子检测(根据NSCL-18)
- 胸腔穿刺或心包穿刺 ± 若穿刺未确定液体性质行胸腔镜检查

对侧纵隔淋巴结阴性

对侧纵隔淋巴结阳性(T4,N3)

阴性^{ee}

阳性^{ee}

初始治疗

同侧纵隔淋巴结阴(T4,N0-1)

同侧纵隔淋巴结阳性(T4,N2)

根治性放化疗^{l,t}(1类)

阴性^{ee}

阳性^{ee}

见IIIA期的治疗 (NSCL-7)

同步放化疗^{l,t}(1类)
度伐利尤单抗^{t,u}(1类)

度伐利尤单抗^{t,u}(1类)

监测
(NSCL-16)

见有限转移灶的治疗 (NSCL-14)
或远处转移的治疗 (NSCL-17)

见根据TNM分期进行的治疗

必要时行局部治疗(如, 胸膜固定术, 门诊小导管引流, 心包膜开窗术) + IV期疾病孤立部位或远处疾病的治疗 (NSCL-18)

^j PET/CT 检查颅底至膝盖或全身。PET/CT 扫描发现远处转移阳性者需病理或其他影像学证实。如果 PET/CT 扫描纵隔淋巴结阳性状态需病理证实。

^l 见放射治疗原则 (NSCL-C)。

^o 如果MRI不可行, 行头部增强CT。

^t 见同步放化疗方案 (NSCL-F)。

^u 不推荐将度伐利尤单抗用于根治性手术切除后的患者。

^{ee} 大多数肺癌伴胸膜(心包)积液是由肿瘤所致。但仍有些患者胸腔积液多次镜下检查肿瘤细胞均呈阴性, 且积液为非血性液, 亦非渗出液。当这些因素和临床判断显示积液与肿瘤无关时, 积液不作为分期因素。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号
[qiuyisheng222或13918529955](http://www.qiuyisheng222.com)

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为, 对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。



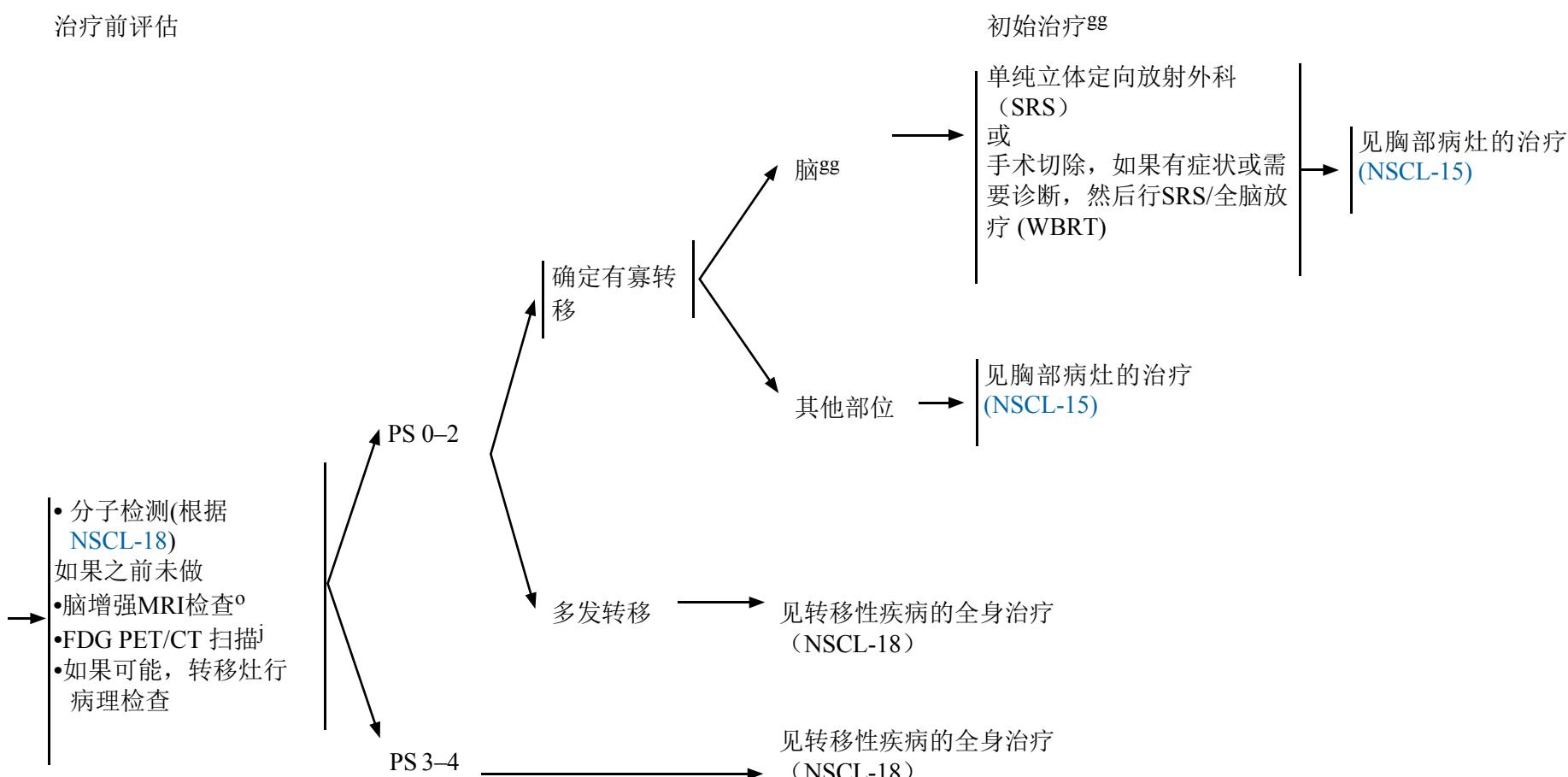
复旦肿瘤邱立新医生



临床
分期

治疗前评估

IVA期,
M1b^{ff}



^j PET/CT 检查颅底至膝盖或全身。PET/CT扫描发现远处转移阳性者需病理或其他影像学证实。如果PET/CT扫描纵隔淋巴结阳性状态需病理证实。

^o 如果MRI不可行, 行头部增强CT。

^{ff} 包括选定M1c期且转移灶数量和体积有限的患者, 这些患者应接受根治性局部治疗。有限数量尚无定论, 但临床试验包括3至5处转移灶。

^{gg} 见NCCN中枢神经系统癌症指南。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

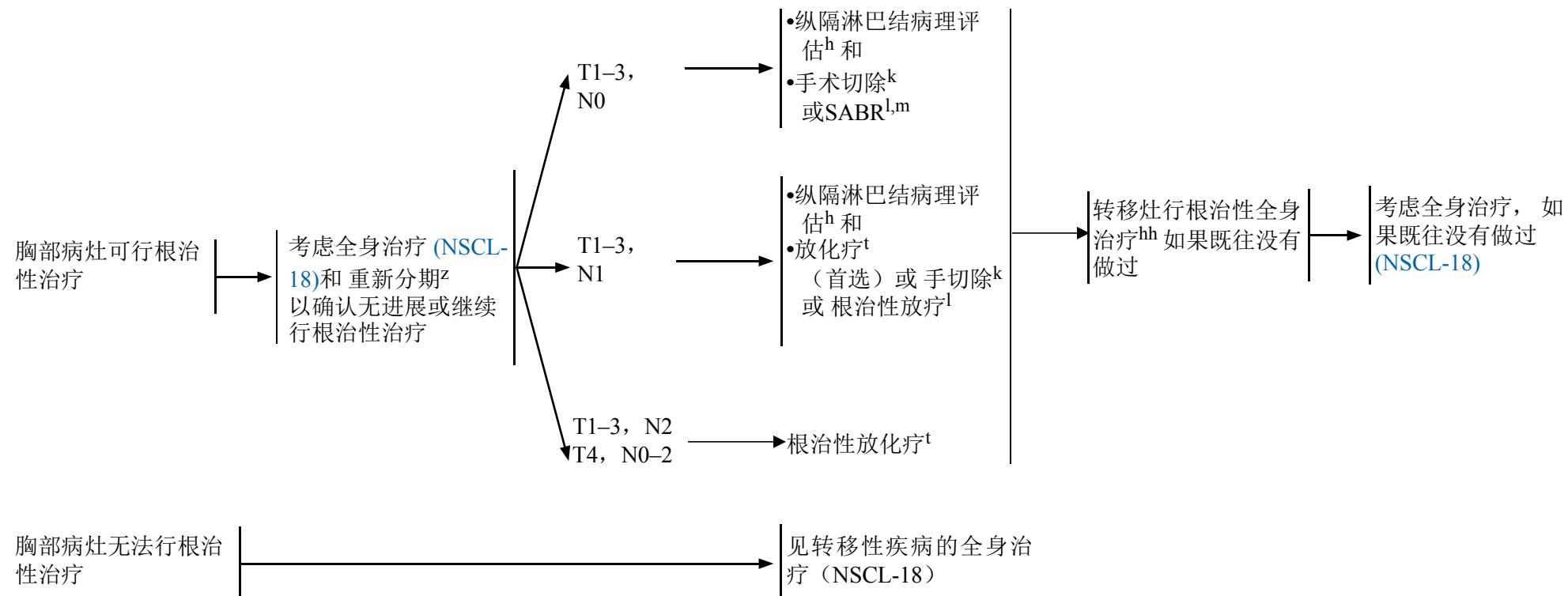
临床试验: NCCN认为, 对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。



复旦肿瘤邱立新医生



胸部病灶的治疗



^h 评估方法包括 纵隔镜检查, 纵隔切开术, EBUS, EUS, and CT引导 活检。
An EBUS-TBNA 恶性肿瘤阴性临床 (PET and/or CT) 纵隔淋巴结阳性应行纵隔镜检查手术切除前。

^k 见外科治疗原则 (NSCL-B)。

^l 见放射治疗原则 (NSCL-C)。

^m 图像引导的热消融治疗 (例如冷冻消融、微波消融、射频消融) 对于未接受SABR 或根治性放疗的特定患者可能是一种选择。见图像引导的热消融治疗原则(NSCL-D)。

^t 见同步放化疗方案 (NSCL-F)。

^z 进行胸部增强CT和/或PET/CT以评估进展。

^{hh} 通常进行 RT (包括SABR) 或手术切除。图像引导的热消融治疗 (例如冷冻消融、微波消融、射频消融) 对于未接受SABR 或根治选择。见图像引导的热消融治疗原则(NSCL-D)。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号 qiyisheng222 或 13918529955

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。





NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

根治性治疗完成后的监测

没有临床/影像学疾病的证据

I-II期（初始治疗包括手术或化疗）

- 病史和体格检查以及胸部CT平扫+增强扫描，每6个月1次，持续2-3年；然后病史和体格检查以及低剂量胸部CT平扫（无对比剂增强），每年1次

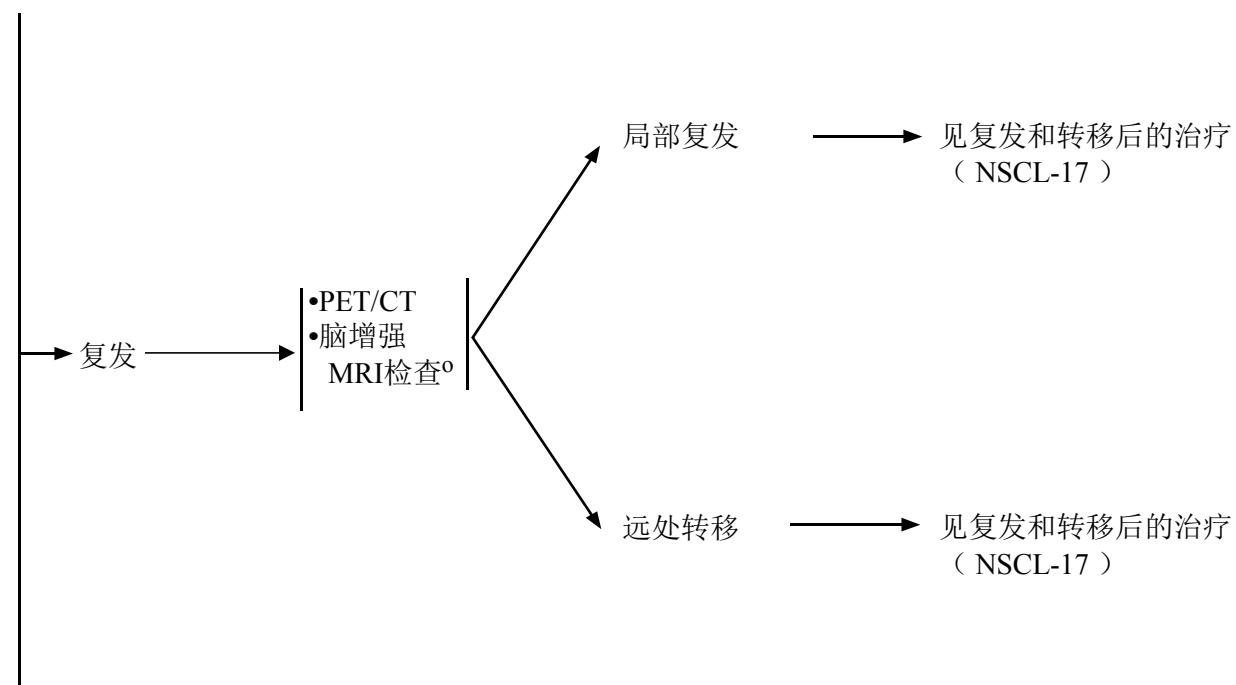
•I-II期（初始治疗包括放疗）或III期或IV期（所有部位的寡转移灶均以根治性治疗为目标）

- 病史和体格检查以及胸部CT平扫ⁱⁱ+增强扫描，每3-6个月1次，持续3年；然后病史和体格检查以及胸部CT平扫+增强扫描，每6个月1次，持续2年，然后病史和体格检查以及低剂量胸部CT平扫（无对比剂增强），每年1次
 - ◊ 残留病灶或发现新的影像学异常可能需要更频繁的影像检查

•劝阻戒烟、心理咨询和药物治疗

•PET/CT^{jj}或脑MRI不作为常规推荐

•见癌症生存者护理（NSCL-G）



^o如果MRI不可行，行头部增强CT。

ⁱⁱ指南参数中的CT扫描时机由临床决定。

^{jj}目前，在NSCLC患者的常规监测和随访中并不要求FDG PET/CT。然而，在标准CT成像中，很多良性疾病（如肺不张、实变和放射性纤维化）很难与肿瘤区分，这些情况下FDG PET/CT可用于区分真正的恶性肿瘤。但是，如果将FDG PET/CT作为解决放疗后患者这些问题的工具，则需要组织学证实复发。治疗的区域可保持FDG摄取长达2年。

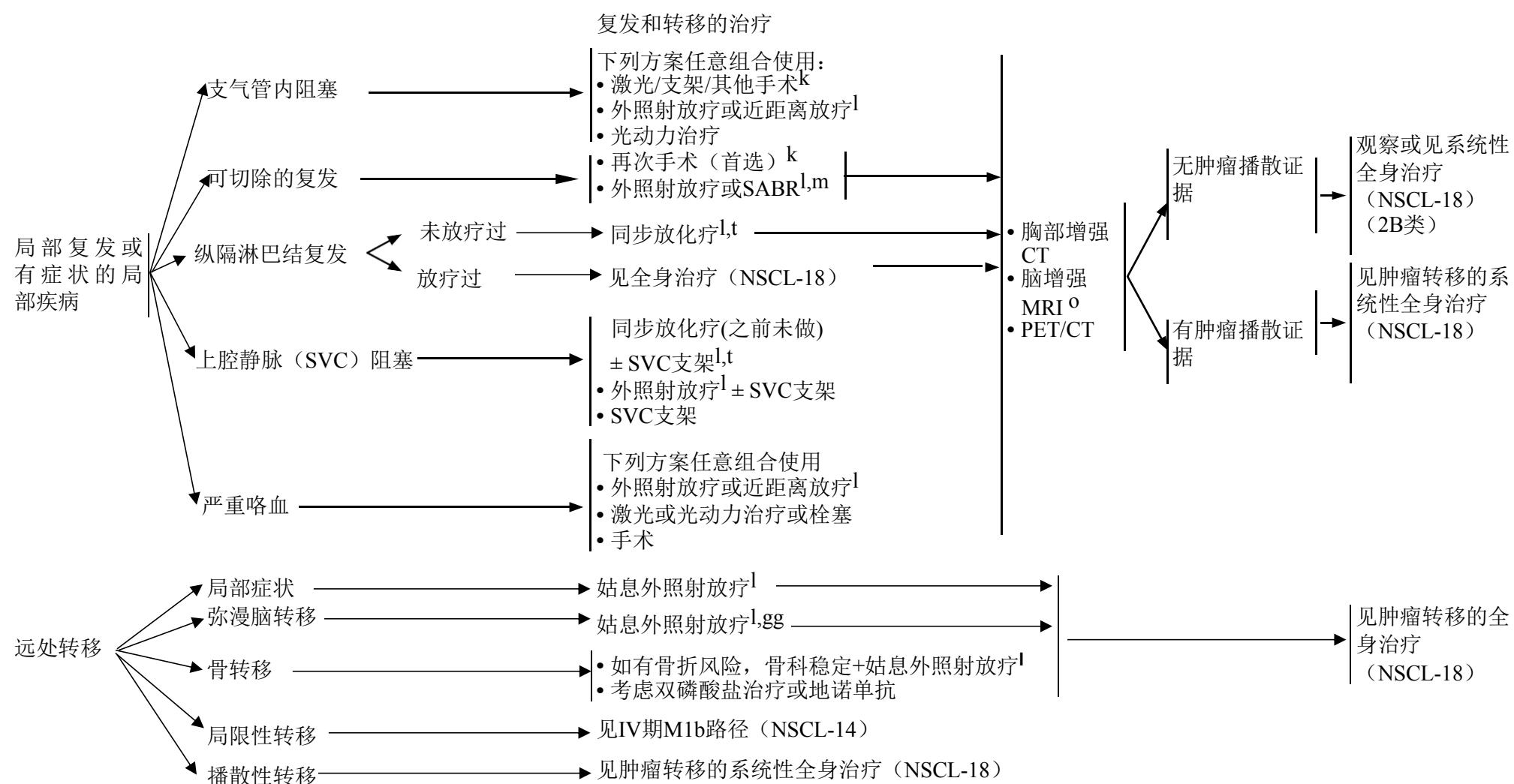
更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。



复旦肿瘤邱立新医生



^k 见手术治疗原则 (NSCL-B)

^l 见放射治疗原则 (NSCL-C)

^m 图像引导的热消融治疗 (例如冷冻消融、微波消融、射频消融) 对于未接受SABR

或根治性放疗的特定患者可能是一种选择。见图像引导的热消

^o 如果MRI不可行, 行头部增强CT。

^t 见同步放化疗方案 (NSCL-F)。

^{gg} 见NCCN中枢神经系统癌症指南。

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为, 对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



临床表现

晚期或转移性疾病

- 使用足够组织进行分子学检测^a (如果合适考虑活检^{kk})
- 戒烟咨询
- 综合姑息治疗^c (见 NCCN 姑息治疗指南)

组织学亚型^a

- 腺癌
- 大细胞癌
- NSCLC 非特指 (NOS)

鳞癌

生物标记物检测^{ll}

- 分子检测，包括：
EGFR 突变 (1类)、*ALK* (1类)、*KRAS*、*ROS1*、*BRAF*、*NTRK1/2/3*、*MET* exon 14 跳跃、*RET* 检测应作为广泛的分子谱分析的一部分^{mm}
- PD-L1 检测 (1类)

- 考虑进行分子检测，包括：
EGFR 突变、*ALK*、*KRAS*、*ROS1*、*BRAF*、*NTRK1/2/3*、*MET* exon 14 跳跃、*RET* 检测应作为广泛的分子谱分析的一部分^{mm}
- PD-L1 检测 (1类)

见检测结果
(NSCL-19)

见检测结果
(NSCL-19)

^a 见病理学评估原则 (NSCL-A)。

^c Temel JS, et al. N Engl J Med 2010;363:733-742.

^{kk} 如果组织不足，无法进行 *EGFR*、*KRAS*、*ALK*、*ROS1*、*BRAF*、*NTRK1/2/3*、*MET* 和 *RET* 所有检测，则应重复进行活检和/或血浆检测。如果这些都不易获取，则以可获得的结果作为指导进行治疗，如果未知，则将这些患者视为无驱动基因的患者进行治疗。

^{ll} 见分子和生物标志物分析原则 (NSCL-H)。

^{mm} The NCCN NSCLC 指南专家组强烈建议更广泛的分子学检测，以确定可能已有效药物的罕见驱动基因突变，或适当建议患者参加临床试验。广泛的分子检测是改善 NSCLC 患者治疗的关键组成部分。见确定患者疗法的新的生物标准物 (NSCL-I)。

ⁿⁿ Lam VK, et al. Clin Lung Cancer 2019;20:30-36.e3; Sands JM, et al. Lung Cancer 2020;140:35-41.

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号 qiyisheng222 或 13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



检测结果^{kk,ll}

EGFR 突变阳性(如, 外显子 19 突变或 L858R)	NSCL-20
EGFR 外显子20插入突变阳性	NSCL-23
KRAS G12C 突变阳性	NSCL-24
ALK 重排阳性	NSCL-25
ROS1 重排阳性	NSCL-28
BRAF V600E 重排阳性	NSCL-29
NTRK1/2/3 基因融合阳性	NSCL-30
METex14 跳跃突变阳性	NSCL-31
RET 重排阳性	NSCL-32
PD-L1 ≥50% 且上述可检测的分子标记物为阴性	NSCL-33
PD-L1 ≥1%–49% 且上述可检测的分子标记物为阴性	NSCL-34
PD-L1 <1% 且上述可检测的分子标记物为阴性	NSCL-35

^{kk}如果没有足够的组织可以检测所有EGFR、KRAS、ALK、ROS1、BRAF、NTRK1/2/3、MET和RET，则应重复进行活检和/或血浆检测。如据现有结果指导治疗，如果未知，则将这些患者视为没有驱动癌基因。

^{ll}见分子和生物标记物分析原则（NSCL-H）。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



EGFR 敏感突变阳性
(例如：外显子19缺失或L858R)^{ll}

一线治疗^{oo}

EGFR 敏感突变阳性(例如：
外显子19缺失
或L858R)^{ll}

一线化疗前发现
EGFR突变

首选：
奥西替尼pp (1
类证据)

进展

见后续治疗
(NSCL-21)

其他推荐：
厄洛替尼pp或阿法替尼pp
或吉非替尼PP或达克替尼PP
(以上均为1类证据)
或厄洛替尼+雷莫芦单抗
或厄洛替尼+贝伐珠单抗^{rr,ss}

进展

见后续治疗
(NSCL-22)

一线化疗时发现
EGFR突变

完成或中断原计划的化疗^{qq}
包括维持治疗
或随后给予奥西替尼
(首选)
或
厄洛替尼 或阿法替尼或吉非替尼
或达克替尼或厄洛替尼+雷莫芦单
抗或厄洛替尼+贝伐珠单抗^{rr,ss}

进展

见后续治疗
(NSCL-21)

进展

见后续治疗
(NSCL-22)

^{ll} 参见分子检测和生物标记物分析原则(NSCL-H)。

^{oo} 参见晚期或转移性疾病的靶向治疗或免疫治疗 (NSCL-J)。

pp 适用于PS评分0-4的患者。

^{qq} 如果全身治疗方案包含免疫检查点抑制剂，当检查点抑制剂与奥希替尼联合使用时，医生应该意识到此类药物的半衰期很长，并应注意报告不良反应。Schoenfeld AJ,et al. Ann Oncol 2019;30:839-844; Oshima Y,et al. JAMA Oncol 2018;4:1112-1115; Oxnard GR,et al. Ann Oncol 2020;31:507-516.

^{rr} 贝伐珠单抗治疗标准：非鳞状NSCLC，近期无咯血病史。

^{ss} 是FDA批准的生物类似物，是贝伐珠单抗的合适替代品。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



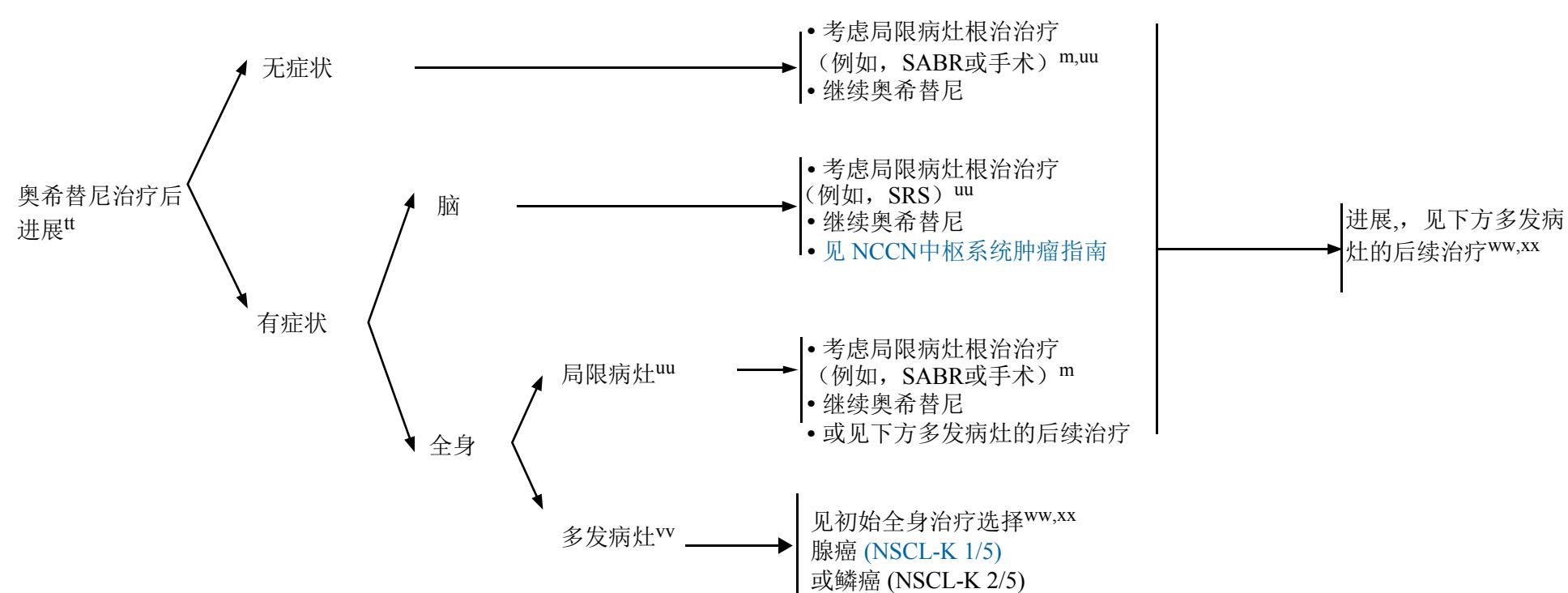
注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。



EGFR 敏感突变阳性

(例如：外显子19缺失或L858R)^{ll}



^m 图像引导的热消融治疗（例如冷冻消融、微波消融、射频消融）对于未接受SABR 或根治性放疗的特定患者可能是一种选择。见图像引导的热消融治疗原则(NSCL-D)。

^{ll} 参见分子检测和生物标记物分析原则 (NSCL-H)。

^{oo} 参见晚期或转移性疾病的靶向治疗或免疫治疗 (NSCL-J)。

^{tt} 警惕部分亚群患者在停用EGFR TKI的“闪烁”现象。如果发生“闪烁”现象，重新启动EGFR TKI。

^{uu} 数量是未确定的，但临床试验包括3到5个转移瘤。

^{vv} 在进展时考虑活检以排除小细胞肺癌转化。

^{ww} 阿法替尼+西妥昔单抗可考虑用于接受EGFR TKI治疗的疾病进展患者。

^{xx} 二线治疗的数据表明，在EGFR+/ALK+NSCLC中，PD-1/PD-L1抑制剂单一治疗效果较差，与PD-L1表达无关。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生

EGFR 敏感突变阳性
(例如：外显子19缺失或L858R)^{ll}

以下药物治疗
后进展
厄洛替尼±(雷
莫芦单抗
或贝伐珠单抗),
阿法替尼, 吉
非替尼, 或达
克替尼^{tt}

T790M
检测^{yy}

无症状

有症状

脑^{zz}

全身

寡转移^{uu}

多发转移^{vv,zz}

后续治疗^{oo}

- 局部病变考虑根治性局部治疗(如, SABR 或 手术)^{m,uu}
- 奥希替尼pp(如果T790M+)(1类) —————→ 进展, 见(NSCL-21)
- 或
继续厄洛替尼±(雷莫芦单抗 或 贝伐珠单抗^{uu})
或 阿法替尼或吉非替尼或达克替尼
- 进展, 见多发病灶的治疗^{ww,xx}, 如下
- 局部病变考虑根治性局部治疗(如, SRS)
- 奥希替尼pp(如果 T790M+)(1类) —————→ 见NG 进展, 见(NSCL-21)
- 或继续厄洛替尼±(雷莫芦单抗 或 贝伐珠单抗^{rr}) 或 阿法替尼或吉非替尼或达克替尼^{aaa}
- 进展, 见多发病灶的治疗^{ww,xx}如下
- 考虑根治性局部治疗l(如, SABR 或 手术)^m
- 继续厄洛替尼±(雷莫芦单抗 或 贝伐珠单抗^{rr})
或 阿法替尼或吉非替尼或达克替尼
或
见下方多发转移的后续治疗
- 进展, 见多发病灶的治疗^{ww,xx} 如下
- T790M+ —————→ 奥希替尼PP (1类)(如果既往未使用过) —————→ 进展, 见(NSCL-21)
- T790M- —————→ 见一线全身治疗选择^{ww,xx} 腺癌 (NSCL-K 1/5)
或 鳞癌(NSCL-K 2/5)

^m 图像引导的热消融治疗（例如冷冻消融、微波消融、射频消融）对于未接受SABR 或根治性放疗的特定患者可能是一种选择。见图像引导的热消融治疗原则(NSCL-D)。

^{ll} 见分子和生物标志物分析原则 (NSCL-H)。

^{oo} 参见晚期或转移性疾病的靶向治疗或免疫治疗 (NSCL-J)

^{pp} 适用于PS 0-4 的患者。

^{rr} 贝伐珠单抗的治疗标准：非鳞 NSCLC，近期无咯血史。

^{tt} 警惕部分亚群患者在停用EGFR TKI的“闪烁”现象。如果发生“闪烁”现象，重新启动EGFR TKI。

^{uu} 数量是未确定的，但临床试验包括3到5个转移瘤。

^{vv} 在进展时考虑进行活检以排除SCLC 转化。

^{ww} 阿法替尼 + 西妥昔单抗可用于EGFR TKI 治疗期间疾病出现进展的患者。

^{xx} 二线治疗数据表明，对于EGFR+/ALK+ NSCLC 患者，PD-1/PD-L1 抑制剂单药治疗效果不佳，无论 PD-L1 表达如何。

^{yy} 对于 EGFR TKI 治疗期间出现进展的患者，应考虑基于血浆的 T790M 突变检测。如果血浆检测结果阴性，则强烈建议使用活检进行基于组织的检测。临床医生可能会考虑在推荐血浆检测的同时安排活检。

^{zz} 进展的CNS疾病或软脑膜疾病可考虑使用奥希替尼（无论T790M状态如何）。在Bloom研究中，对软脑膜疾病患者服用160毫克的奥希替尼。

^{aaa} 在达克替尼的 III 期随机试验中，脑转移患者不符合入组条件。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号 qiyisheng222 或 13918529955

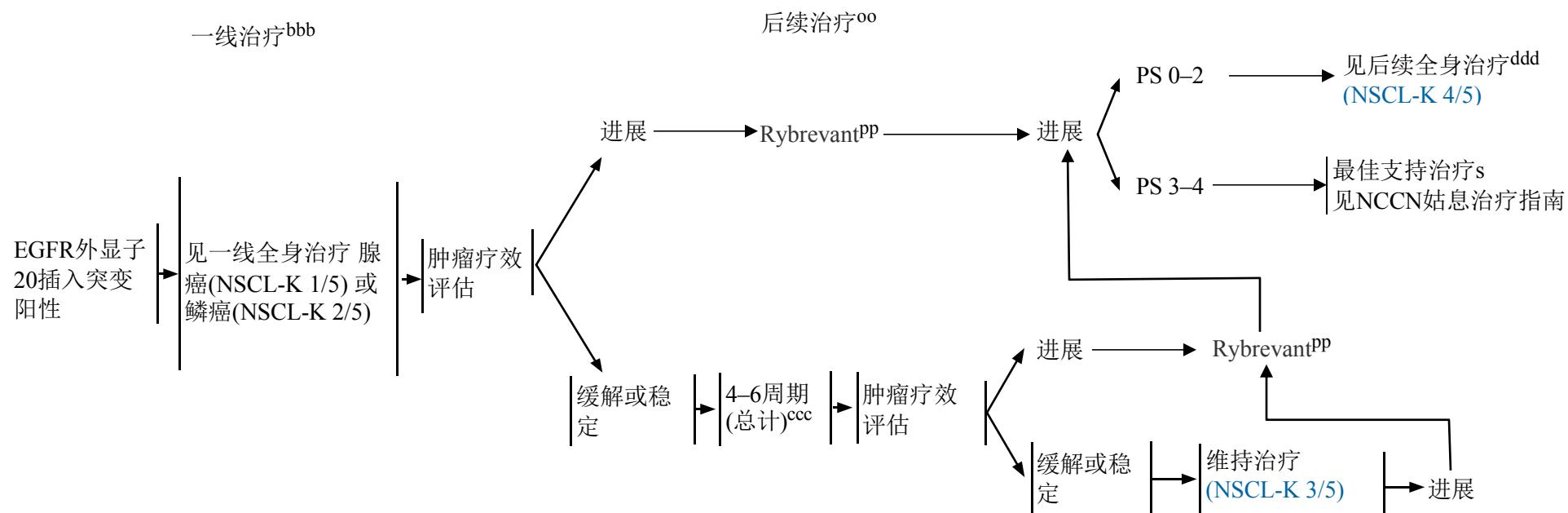


注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。



EGFR外显子20插入突变阳性^{ll}



^{ll} 参见分子检测和生物标记物分析原则 (NSCL-H)。

^{oo} 参见晚期或转移性疾病的靶向治疗或免疫治疗 (NSCL-J)

pp 适用于体能状态 0-2分的患者；最佳支持治疗适用于体能状态3-4分的患者。

bbb 初始治疗期间的监测：2个周期后的反应评估，然后每2-4个周期或有临床指针的时候对已知疾病部位进行CT检查，增强或不增强扫描。在指南规范范围内进行CT扫描的时间是一个临床决策。

ccc 一般来说，在维持治疗之前进行4个周期的初始全身治疗（如，卡铂或顺铂）。然而，如果患者对治疗耐受性良好，可以考虑继续至6个周期。

ddd 后续治疗期间的监测：每6-12个周期对已知疾病部位进行CT检查，增强或不增强扫描。在指南规范范围内进行CT扫描的时间是一个临床决策。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



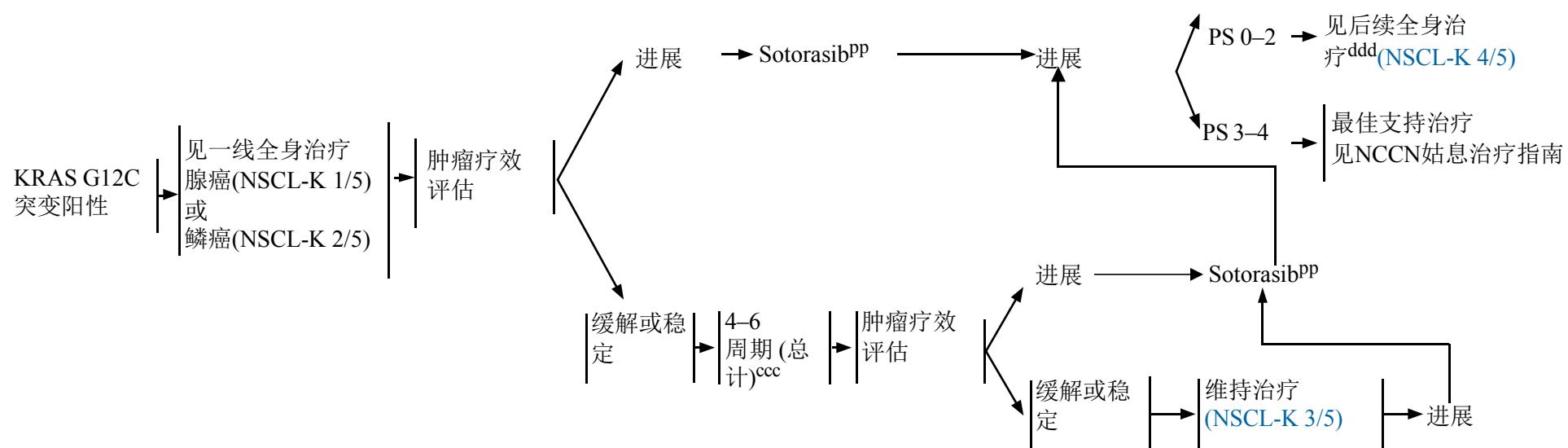
注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。

KRAS G12C 突变阳性的治疗^{ll}

一线治疗^{bbb}

后续治疗^{oo}



^{ll} 参见分子检测和生物标记物分析原则 (NSCL-H)。

^{oo} 参见晚期或转移性疾病的靶向治疗或免疫治疗 (NSCL-J)

^{pp} 适用于体能状态 0-2 分的患者；最佳支持治疗适用于体能状态 3-4 分的患者。

^{bbb} 初始治疗期间的监测：2个周期后的反应评估，然后每2-4个周期或有临床指针的时候对已知疾病部位进行CT检查，增强或不增强扫描。在指南规范范围内进行CT扫描的时间是一个临床决策。

^{ccc} 一般来说，在维持治疗之前进行4个周期的初始全身治疗（如，卡铂或顺铂）。然而，如果患者对治疗耐受性良好，可以考虑继续至6个周期。

^{ddd} 后续治疗期间的监测：每6-12个周期对已知疾病部位进行CT检查，增强或不增强扫描。在指南规范范围内进行CT扫描的时间是一个临床决策。

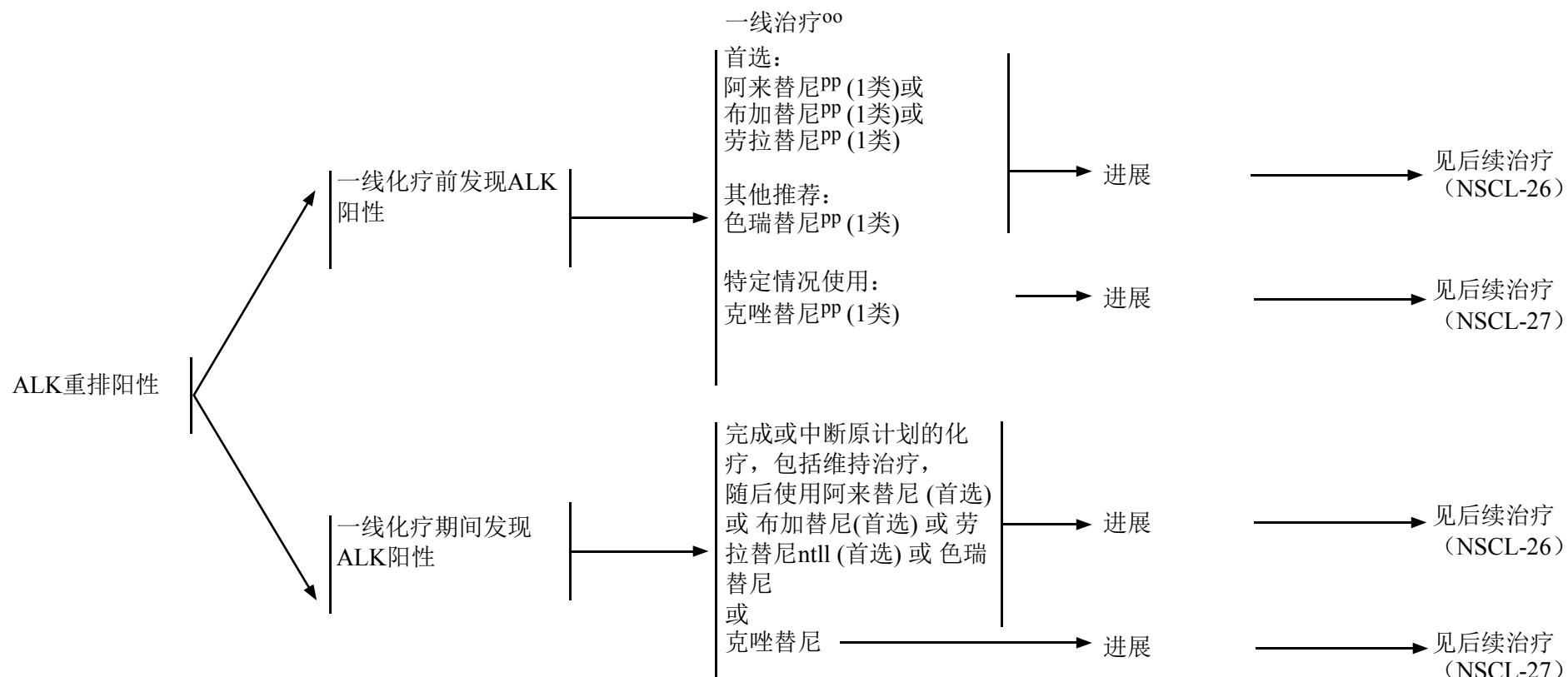
更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号 qiyisheng222 或 13918529955



注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。

ALK 重排阳性^{ll}



^{ll} 参见分子检测和生物标记物分析原则 (NSCL-H)。

^{oo} 参见晚期或转移性疾病的靶向治疗或免疫治疗 (NSCL-J)

PP 适用于PS 0-4 的患者。

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为, 对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。

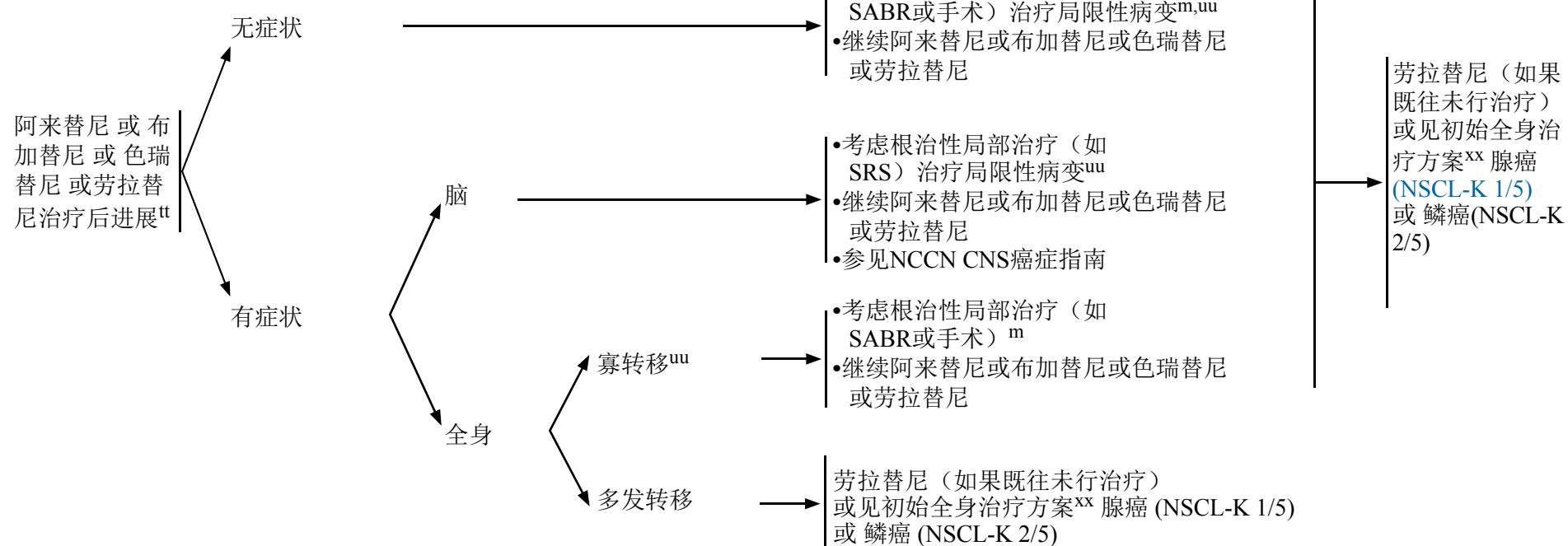
更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyuisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生

ALK 重排阳性^{ll}

后续治疗^{oo}



^m 图像引导的热消融治疗（例如冷冻消融、微波消融、射频消融）对于未接受SABR 或根治性放疗的特定患者可能是一种选择。见图像引导的热消融治疗原则(NSCL-D)。

^{oo} 参见晚期或转移性疾病的靶向治疗或免疫治疗 (NSCL-J)

^{tt} 警惕部分亚群患者在停用EGFR TKI的“闪烁”现象。如果发生“闪烁”现象，重新启动EGFR TKI。

^{uu} 数量是未确定的，但临床试验包括3到5个转移瘤。

^{xx} 二线治疗数据表明，对于EGFR+/ALK+ NSCLC 患者，PD-1/PD-L1 抑制剂单药治疗效果不佳，无论 PD-L1 表达如何。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号 qiyusheng222 或 13918529955

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。



复旦肿瘤邱立新医生



ALK 重排阳性^{II}

克唑替尼治疗后
进展^{tt,eee}

无症状

有症状

脑

全身

寡转移^{uu}
多发转移

后续治疗^{oo}

• 考虑根治性局部治疗（如SABR或手术）治疗局限性病变^{m,uu}
继续克唑替尼或

阿来替尼^{pp,ccc} 或 布加替尼^{pp,fff}或
色瑞替尼^{pp,fff}

• 考虑根治性局部治疗（如SRS）治疗局限性病变^{uu}
• 阿来替尼^{pp,fff}或布加替尼^{pp,fff}或
色瑞替尼^{pp,fff}
• 参见NCCN CNS癌症指南

• 考虑根治性局部治疗（如SABR或手术）^m
• 继续克唑替尼

• 阿来替尼^{pp,fff}或布加替尼^{pp,fff}或
色瑞替尼^{pp,fff}
或
• 见初始全身治疗方案 腺癌(NSCL-K 1/5) 或 鳞癌(NSCL-K 2/5)

进展，劳拉替尼^{ggg}
或见初始全身治疗方
案^{xx} 腺癌(NSCL-K
1/5)
或鳞癌 (NSCL-K 2/5)

^m 图像引导的热消融治疗（例如冷冻消融、微波消融、射频消融）对于未接受SABR或根治性放疗的特定患者可能是一种选择。见图像引导的热消融治疗原则(NSCL-D)。

^{II} 见分子和生物标志物分析原则 (NSCL-H)。

^{oo} 参见晚期或转移性疾病的靶向治疗或免疫治疗 (NSCL-J)

^{pp} 适用于PS 0-4 的患者。

^{tt} 警惕部分亚群患者在停用EGFR TKI的“闪烁”现象。如果发生“闪烁”现象，重新启动EGFR TKI。

^{uu} 数量是未确定的，但临床试验包括3到5个转移瘤。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。

^{uu} 数量是未确定的，但临床试验包括3到5个转移瘤。

^{xx} 二线治疗数据表明，对于EGFR+/ALK+ NSCLC 患者，PD-1/PD-L1 抑制剂单药治疗效果不佳，无论PD-L1表达如何。

^{eee} 无法耐受克唑替尼的患者可能会改用塞瑞替尼、阿来替尼或布加替尼。

^{fff} 对于克唑替尼治疗期间出现进展的ALK阳性转移性NSCLC患者，塞瑞替尼、阿来替尼或布加替尼可作为治疗选择。

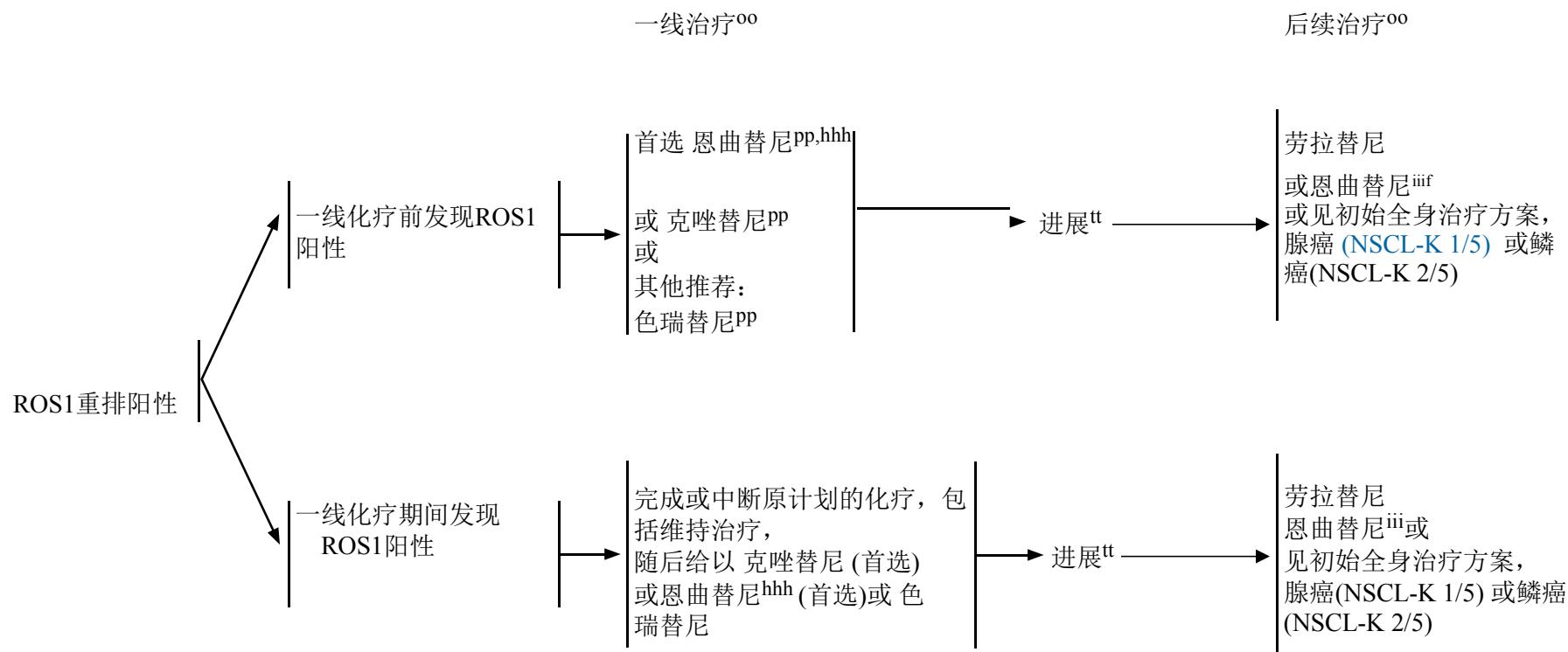
^{ggg} 克唑替尼和阿来替尼、布加替尼或塞瑞替尼治疗期间出现进展后，劳拉替尼是一种治疗选择。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号
qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生

ROS1 重排阳性^{ll}



^{ll} 见分子和生物标志物分析原则 (NSCL-H)。

^{oo} 参见晚期或转移性疾病的靶向治疗或免疫治疗 (NSCL-J)

pp 适用于PS 0-4 的患者。

^{tt} 警惕部分亚群患者在停用EGFR TKI的“闪烁”现象。如果发生“闪烁”现象，重新启动EGFR TKI。

hhh 恩曲替尼可能对脑转移瘤患者有更好的疗效。

iii 恩曲替尼主要用于克唑替尼治疗后中枢神经系统进展的患者。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

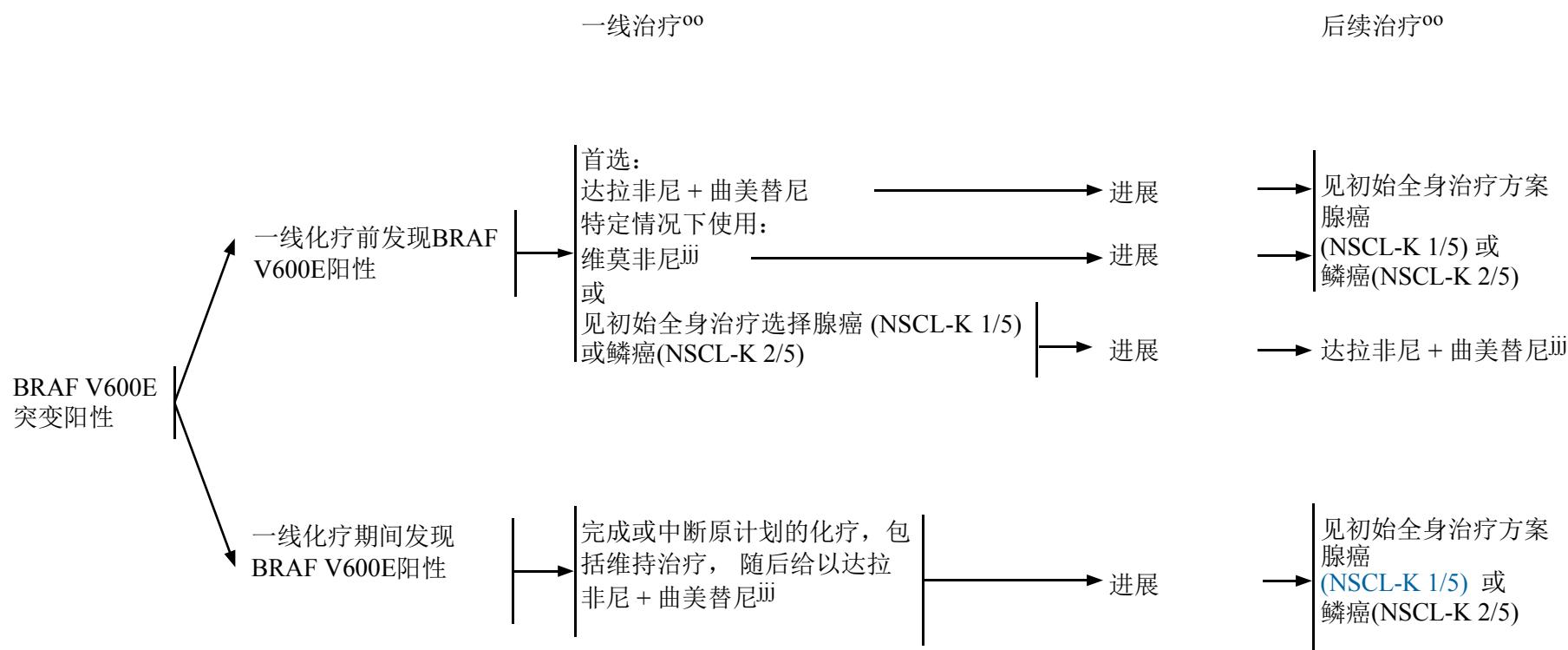
临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号 qiyisheng222 或 13918529955



复旦肿瘤邱立新医生

BRAF V600E 突变阳性^{ll}



^{ll} 见分子和生物标志物分析原则 (NSCL-H)。

^{oo} 参见晚期或转移性疾病的靶向治疗或免疫治疗 (NSCL-J)

^{jjj} 如果无法耐受达拉非尼+曲美替尼的联合用药，维莫非尼单药治疗是一种治疗选择。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号 qiyisheng222 或 13918529955



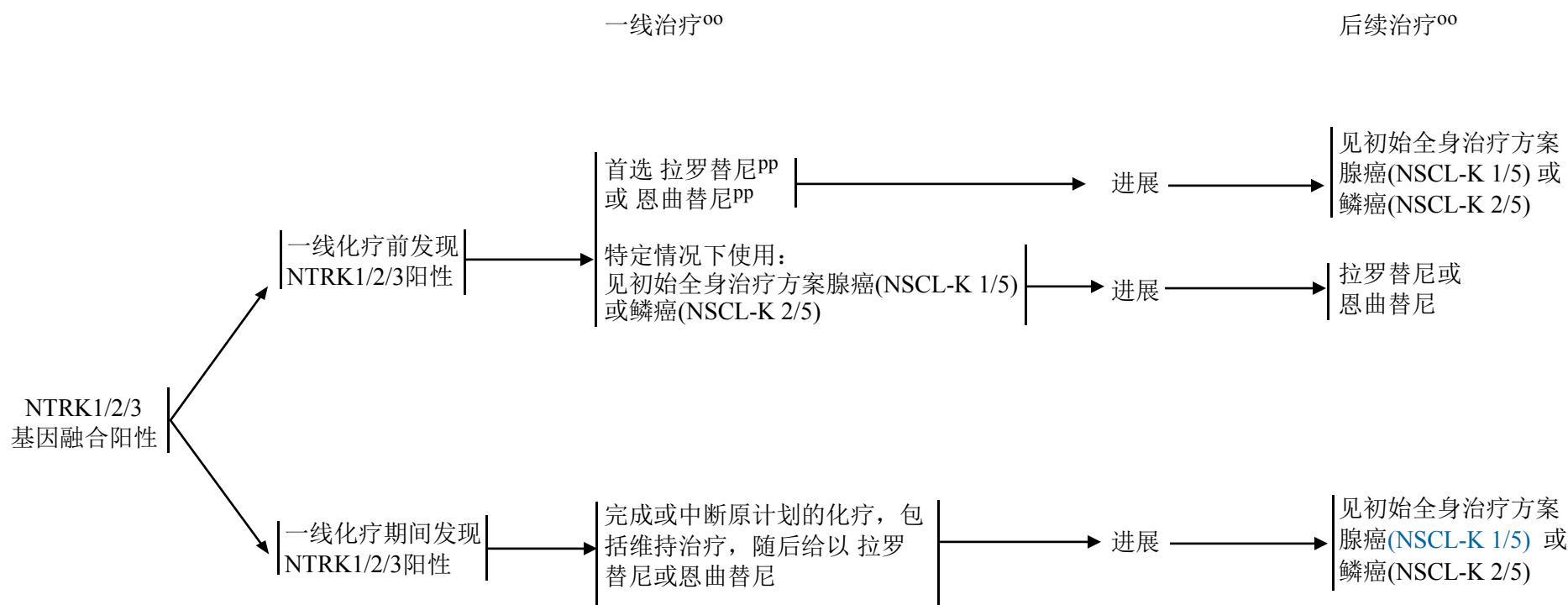
复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

NTRK 基因融合阳性^{ll}



^{ll} 见分子和生物标志物分析原则 (NSCL-H)。

^{oo} 参见晚期或转移性疾病的靶向治疗或免疫治疗 (NSCL-J)

^{pp} 适用于PS 0-4 的患者。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号 qiyisheng222 或 13918529955

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

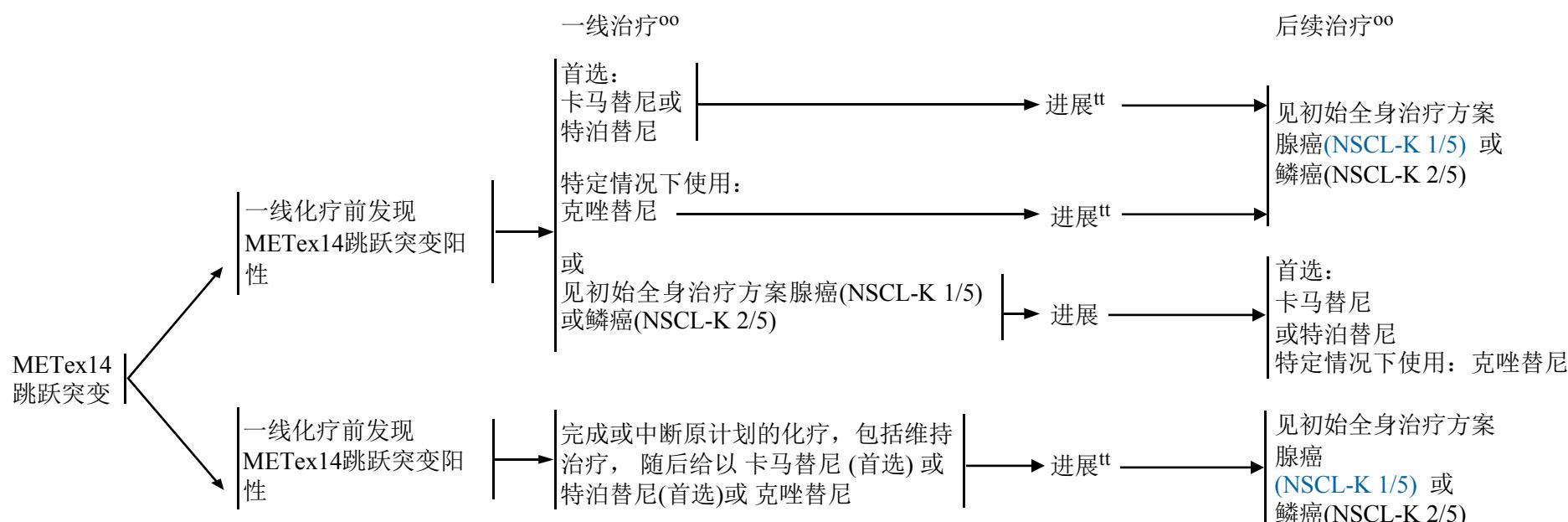
临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。



复旦肿瘤邱立新医生



METex14 跳跃突变^{ll}



^{ll} 见分子和生物标志物分析原则 (NSCL-H)。

oo 参见晚期或转移性疾病的靶向治疗或免疫治疗 (NSCL-J)

tt 警惕部分亚群患者在停用EGFR TKI的“闪烁”现象。如果发生“闪烁”现象，重新启动EGFR TKI。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号 qiyisheng222 或 13918529955

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

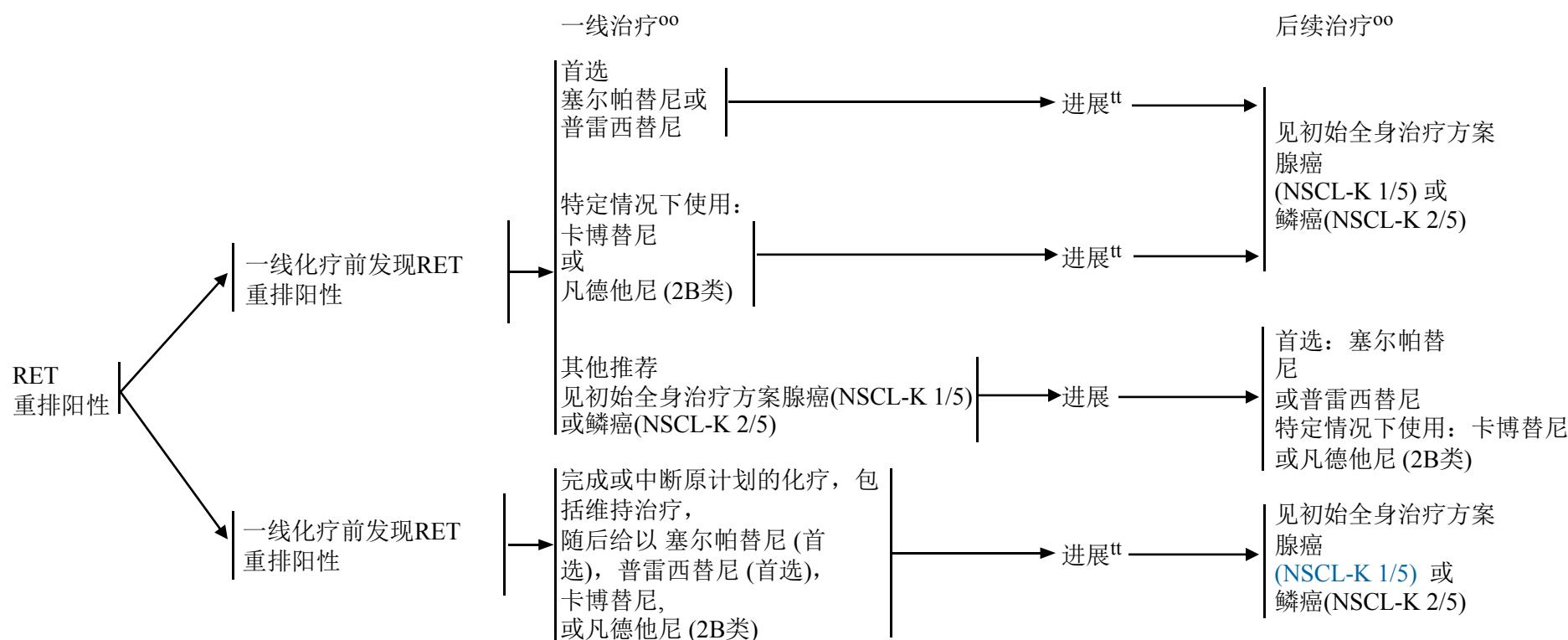
临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。



复旦肿瘤邱立新医生



RET 重排阳性^{ll}



ll 见分子和生物标志物分析原则 (NSCL-H)。

oo 参见晚期或转移性疾病的靶向治疗或免疫治疗 (NSCL-J)。

tt 警惕部分亚群患者在停用EGFR TKI的“闪烁”现象。如果发生“闪烁”现象，重新启动EGFR TKI。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生

NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

PD-L1表达阳性 ($\geq 50\%$)^{ll}

PD-L1表达阳性 ($\geq 50\%$) 且可检测的分子标记物检测阴性，无PD-1或PD-L1抑制剂禁忌症^{kkk}

腺癌、大细胞癌、NSCLC NOS

PS 0-2

见PD-L1表达阳性 ($\geq 1\%—49\%$)

NSCL-32

一线治疗^{oo}

- 首选
帕博利珠单抗(1类)或
(卡铂或顺铂) + 培美曲塞二钠 + 帕博利珠单抗(1类)
或
阿替利珠单抗(1类)
或西米普利单抗(1类)
- 其他推荐:
卡铂 + 紫杉醇 + 贝伐珠单抗+阿替利珠单抗(1类)
或卡铂 + 白蛋白结合型紫杉醇+阿替利珠单抗
或纳武单抗 + 伊匹木单抗 + 培美曲塞二钠+ (卡铂或顺铂) (1类)

在特定情况下使用:

- 纳武单抗 + 伊匹木单抗 (1类)

首选

- 帕博利珠单抗(1类)或
卡铂 + (紫杉醇 或 白蛋白结合型紫杉醇) + 帕博利珠单抗(1类)或
阿替利珠单抗(1类)或
西米普利单抗(1类)
- 其他推荐
纳武单抗 + 伊匹木单抗 + 紫杉醇
+ 卡铂 (1类)

在特定情况下使用

- 纳武单抗 + 伊匹木单抗 (1类)

缓解或疾病稳定

继续维持^{oo}

- 帕博利珠单抗 (1类)^{lll}
- 帕博利珠单抗 + 培美曲塞二钠(1类)^{mmm}
- 阿替利珠单抗 和 贝伐珠单抗(1类)ⁿⁿⁿ
- 阿替利珠单抗^{ooo}
- 纳武单抗 + 伊匹木单抗(1类)^{ppp}
- 西米普利单抗 (1类)

进展

见系统性全身治疗^{qqq} (NSCL-K 1 of 5)
或 后续治疗 (NSCL-K 4 of 5)^{qqq}

缓解或疾病稳定

继续维持^{oo}

- 帕博利珠单抗 (1类)^{ooo,rrr}
- 阿替利珠单抗^{ooo}
- 纳武单抗 + 伊匹木单抗(1类)^{ppp}
- 西米普利单抗 (1类)

进展

见系统性全身治疗^{qqq} (NSCL-K 2 of 5) 或
后续治疗 (NSCL-K 4 of 5)^{qqq}

^{ll} 分子和生物标志物分析原则 (NSCL-H)

^{oo} 晚期或转移性疾病的靶向治疗或免疫治疗 (NSCL-J)

^{ss} FDA批准的生物仿制药是贝伐珠单抗的合适替代品。

^{kkk} PD-1/PD-L1抑制剂治疗的禁忌症可能包括活跃的或先前记录的自身免疫性疾病和/或目前使用的免疫抑制剂，或癌基因的存在（例如，EGFR[外显子19缺失，外显子21中p.L858R点突变]，ALK重排，RET重排），这将预测缺乏益处。如果存在禁忌症，参见NSCL-K 1 /5 (腺癌) 或 NSCL-K 2 /5 (鳞癌)。

^{lll} 如果给以帕博利珠单抗治疗。

^{mmm} 如果给以帕博利珠单抗/卡铂/培美曲塞二钠或帕博利珠单抗/顺铂/培美曲塞二钠。

ⁿⁿⁿ 如果给予阿替利珠单抗/卡铂/紫杉醇/贝伐珠单抗。

^{ooo} 如果给予阿替利珠单抗/卡铂/白蛋白结合型紫杉醇或阿替利珠单抗 (阿替利珠单抗单药维持为1类)。

^{ppp} 如果给予纳武单抗 + 伊匹木单抗±化疗。

^{qqq} 如果患者未接受铂类双药化疗，见系统性全身治疗。如果接受治疗。

^{rrr} 如果给予帕博利珠单抗/卡铂/ (紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇)。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号 qiyuisher222 或 13918529955



注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。

PD-L1表达阳性 ($\geq 1\%-49\%$)^{ll}

腺癌, 大细胞癌,
NSCLCNOS

PD-L1表达阳性 ($\geq 1\%-49\%$), 且可检测的分子标记物检测阴性, 无PD-1或PD-L1抑制剂禁忌症^{kkk}

PD-L1表达阳性

一线治疗^{oo}

- 首选:
(卡铂或顺铂) + 培美曲塞二钠+ 帕博利珠单抗 (1类)
- 其他推荐:
卡铂 + 紫杉醇 + 贝伐珠单抗^{ss} + 阿替利珠单抗(1类)
或
卡铂 + 白蛋白结合型紫杉醇+ 阿替利珠单抗
或
纳武单抗 + 伊匹木单抗 + 培美曲塞二钠+ (卡铂或顺铂) (1类)
- 在特定情况下使用:
纳武单抗 + 伊匹木单抗 (1类)
或帕博利珠单抗 (2B类)^{sss}

缓解或疾病
稳定

进展

继续维持^{oo}

- 帕博利珠单抗 (1类)^{lll}
- 帕博利珠单抗 + 培美曲塞二钠(1类)^{mmm}
- 阿替利珠单抗 and 贝伐珠单抗 (1类)ⁿⁿⁿ
- 阿替利珠单抗^{ooo}
- 纳武单抗 + 伊匹木单抗(1类)^{ppp}

见系统性全身治疗^{qqq}
(NSCL-K 1 of 5) 或 后续治疗(NSCL-K 4 of 5)^{qqq}

鳞癌

- 首选:
卡铂 + (紫杉醇 或 白蛋白结合型紫杉醇) + 帕博利珠单抗 (1类)
- 其他推荐:
纳武单抗 + 伊匹木单抗 + 紫杉醇 + 卡铂 (1类)
- 在特定情况下使用:
纳武单抗 + 伊匹木单抗 (1类)

缓解或疾病
稳定

进展

继续维持^{oo}

- 帕博利珠单抗^{lll,rrr}
- 纳武单抗 + 伊匹木单抗(1类)^{ppp}

见系统性全身治疗^{qqq}
(NSCL-K 2 of 5) 或 后续治疗(NSCL-K 4 of 5)^{qqq}

ll 分子和生物标志物分析原则 (NSCL-H)

oo 晚期或转移性疾病的靶向治疗或免疫治疗 (NSCL-J)

ss FDA批准的生物仿制药是贝伐珠单抗的合适替代品。

kkk PD-1/PD-L1抑制剂治疗的禁忌症可能包括活跃的或先前记录的自身免疫性疾病和/或目前使用的免疫抑制剂, 或癌基因的存在 (例如, EGFR[外显子19缺失, 外显子21中p.L858R点突变], ALK重排, RET重排), 这将预测缺乏益处。如果存在禁忌症, 参见[NSCL-K 1 / 5](#) (腺癌) 或 [NSCL-K 2 / 5](#) (鳞癌)。

lll 如果给以帕博利珠单抗治疗。

mmm 如果给以帕博利珠单抗/卡铂/培美曲塞二钠或帕博利珠单抗/顺铂/培美曲塞二钠。

nnn 如果给予阿替利珠单抗/卡铂/紫杉醇/贝伐珠单抗。

ooo 如果给以阿替利珠单抗/卡铂/白蛋白结合型紫杉醇或阿替利珠单抗 (阿替利珠单药维持为1类)。

ppp 如果给予纳武单抗 + 伊匹木单抗±化疗。

qqq 如果患者未接受铂类双药化疗, 见系统性全身治疗。如果接受了铂类化疗和抗PD-1/PD-L1, 见后续治疗。

rrr 如果给予帕博利珠单抗/卡铂/ (紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇)。

sss 帕博利珠单抗单药治疗可以考虑用于PD-L1 1%-49%、PS不良或存

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号: qiyuisher222或13918529955



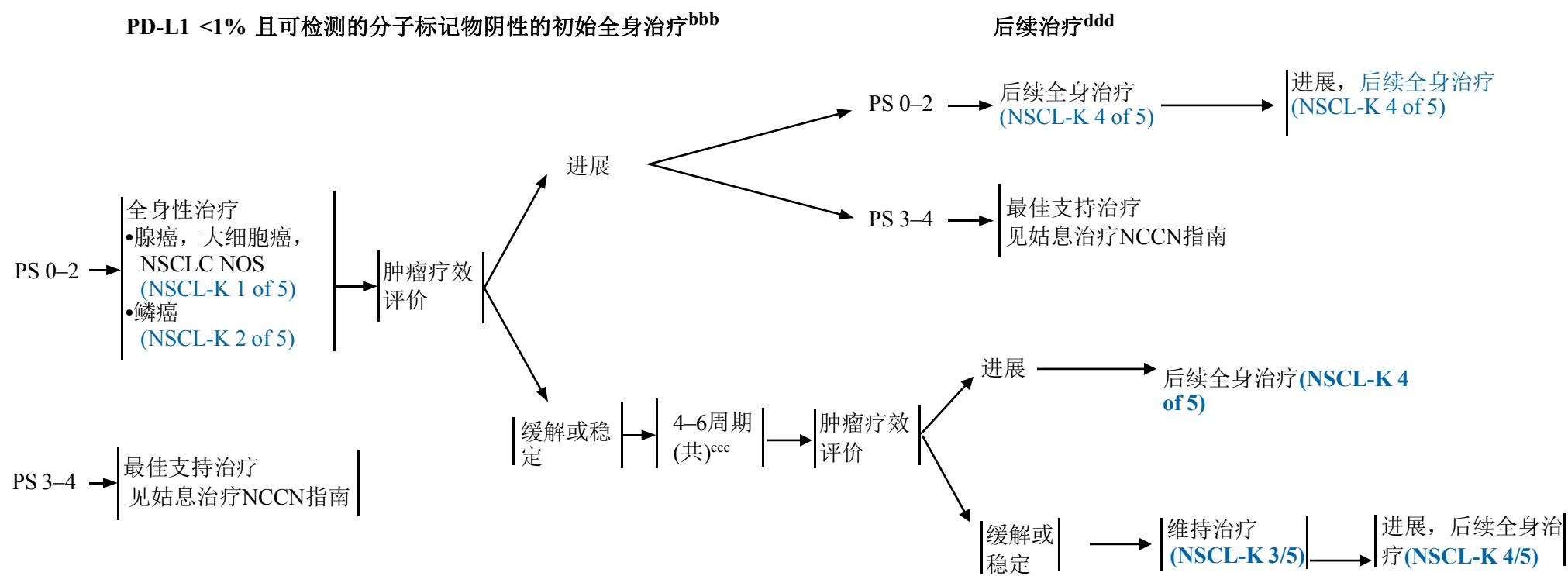
注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为, 对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌



^{bbb} 初始治疗期间的监测：2个周期后的反应评估，然后每2-4个周期或有临床指针的时候对已知疾病部位进行CT检查，增强或不增强扫描。在指南规范范围内进行CT扫描的时间是一个临床决策。

^{ccc} 一般来说，在维持治疗之前进行4个周期的初始全身治疗（如，卡铂或顺铂）。然而，如果患者对治疗耐受性良好，可以考虑继续至6个周期。

^{ddd} 后续治疗期间的监测：每6-12个周期对已知疾病部位进行CT检查，增强或不增强扫描。在指南规范范围内进行CT扫描的时间是一个临床决策。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号:
qiyisheng222或13918529955

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。





病理评估原则

• 病理学评估

- NSCLC病理学评估的目的取决于样本是1) 用于疑似NSCLC病例的初步诊断检或细胞学样本；2) 切除标本；或3) 在已确诊的NSCLC背景下进行分子学评估。
 - ◊ 在用于初步诊断的小活检或细胞学标本中，主要目的是a) 使用2015年WHO分类进行准确诊断；和b) 保存组织用于分子研究，特别是对于晚期患者。
 - ◊ 在低分化癌的小活检中，应尽可能少地使用术语“非小细胞癌（NSCC）¹”或“非指定的非小细胞癌（NSCC-NOS）”，并且仅当形态学和/或特殊染色无法进行更具体的诊断时才使用。
 - ◊ 以下术语可以接受：“NSCC倾向腺癌”和“NSCC倾向鳞状细胞癌”。“NSCC-NOS”仅适用于免疫组化检测信息含糊不清或不明确的病例（见免疫组化部分）。
 - ◊ 用于分子学检测材料的保存至关重要。对于单纯组织学检查无法分类的病例，应尽可能减少再取组织块和（IHC）染色的数量（见免疫组织化学部分）。
- 切除标本主要目的是a) 对组织学类型进行分类；b) 根据美国癌症联合委员会（AJCC）的建议，确定所有分期参数，包括肿瘤大小、浸润程度、手术切缘的充分性以及是否存在淋巴结转移。
 - ◊ 应记录受累淋巴结的数量，因为它具有预后意义（AJCC第8版）。原发肿瘤直接侵犯邻近淋巴结被认为是淋巴结受累。
 - ◊ 所有肺叶切除术标本应广泛解剖以寻找受累淋巴结。
- 在进行靶向治疗后，在确诊情况下获得用于分子检测的小活检或细胞学标本，主要目的是a) 确认原始病理类型，仅在疑似小细胞癌转化或不同组织学中极少使用组织进行IHC；和b) 保存用于分子检测的材料。
- 福尔马林固定石蜡包埋（FFPE）材料适用于大多数分子分析，但先前用酸性脱钙溶液处理的骨活检除外。非酸脱钙方法可能成功用于后续的分子测试。虽然许多分子病理学实验室目前也接受细胞病理学标本，如细胞块、直接涂片或涂片标本，但强烈鼓励目前未采用这种方法的实验室确定非FFPE细胞病理学标本的检测方法。

¹未明确腺癌或鳞状细胞癌形态或免疫组化标记物的非小细胞癌（NSCC，无L）被视为NSCC（NOS）。在这种情况下，建议病理学家使用术语NSCC而不是NSCLC，因为在小活检或细胞学检查中缺乏肺细胞标记物表达会导致转移癌的可能性，并且必须在排除其他原发部位后临床确定肺原发灶。

继续

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。



病理评估原则

NSCLC 分类

• 非小细胞肺癌的类型有：腺癌、鳞状细胞癌、腺鳞癌、大细胞癌和肉瘤样癌。

► 鳞状细胞癌：一种显示角质化和/或细胞间桥的恶性上皮肿瘤，或一种形态上未分化的NSCC，表达鳞状细胞分化的免疫组织化学标记。

► 腺癌：

◊ 对于较小 (<3 cm) 的切除病灶，确定浸润范围至关重要。

 原位腺癌 (AIS；旧称BAC)：一个小小的(≤3cm) 贴壁生长的局限性结节，多数为非粘液性，但也可出现粘液型。也可发生同期多发性AIS。

 - 微浸润腺癌 (MIA)：一种小的(≤3cm) 单发腺癌，贴壁模式为主，浸润最大径≤5mm。MIA通常是非粘液性的，罕见粘液性。根据定义，MIA是孤立和分散的。

 - 浸润性腺癌：一种腺样分化、分泌粘蛋白或肺细胞标志物表达的恶性上皮肿瘤。肿瘤呈腺泡状、乳头状、微乳头状、贴壁或实性生长模式，伴有粘蛋白或肺细胞标记物表达。浸润性腺癌成分至少存在于一个最大径>5mm的病灶中。

 - 浸润性腺癌变异型：浸润性粘液腺癌、胶体腺癌、胎儿腺癌和肠腺癌。

 - 更多信息，请参考美国病理学家学会的方案。

► 腺鳞癌：一种同时显示鳞状细胞癌和腺癌成分的癌，每种成分至少占肿瘤的10%。确诊需要切除术后标本，尽管根据小活检、细胞学或切除活检的结果可能会提示该诊断。鳞癌活检标本中存在任何腺癌成分，均应进行分子检测。

► 大细胞癌：未分化的NSCC，缺乏小细胞癌、腺癌或鳞状细胞癌的细胞学、结构和组织化学特征。诊断需要彻底切除肿瘤样本，不能根据非切除或细胞学标本做出诊断。

► 肉瘤样癌是一个总称，包括多形性癌、癌肉瘤和肺母细胞瘤。因此，最好尽可能使用这些具体的实体瘤术语，而不是总称。

◊ 多形性癌是一种分化较差的NSCC，含有至少10%的梭形细胞和/或巨细胞，或肿瘤仅由梭形细胞和巨细胞组成。梭形细胞癌由几乎单纯的上皮梭形细胞组成，而巨细胞癌几乎全部由肿瘤巨细胞组成。

◊ 癌肉瘤是由NSCC和含有异种成分的肉瘤（如横纹肌肉瘤、软骨肉瘤、骨肉瘤）混合而成的恶性肿瘤。

◊ 肺母细胞瘤是一种双相肿瘤，由胎儿腺癌（通常为低级别）和原始间充质基质组成。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



病理评估原则

免疫组化

- 强烈建议使用IHC保存组织进行分子学检测，尤其是在小样本中。当腺癌或鳞状细胞癌分化较差时，可用于特定诊断的明确形态学标准可能不明显或缺乏。在这种情况下，可能需要IHC或粘蛋白染色来确定具体诊断。
- 在小样本中，一种肺腺癌标记物（TTF1, napsin A）和一种鳞癌标记物（p40, p63）的有限免疫染色应足以解决大多数诊断问题。几乎所有缺乏鳞状细胞形态且p63和TTF1共表达的肿瘤首选归类为腺癌。TTF1和p40的简单组合可能足以对大多数NSCC-NOS病例进行分类。
- 在所有缺乏腺体分化或特定病因的低分化癌，尤其是非吸烟者或年轻患者，考虑肺NUT癌诊断的，应考虑通过IHC检测NUT表达。
- IHC应用于鉴别原发性肺腺癌与鳞状细胞癌、大细胞癌、转移癌和原发性胸膜间皮瘤（尤其是胸膜标本）。
- 原发性肺腺癌：
 - ▶ 对于原发癌部位不明确的患者，建议使用适当的免疫组化染色来评估是否有肺转移癌。
 - ▶ TTF1是一种含有NKX2基因家族同源结构域的核转录蛋白，在胚胎期和成熟期的肺和甲状腺上皮细胞中表达。TTF1免疫反应性见于大多数（70%-90%）非粘液腺癌亚型的原发性肺腺癌。肺转移性腺癌TTF1几乎总是阴性，转移性甲状腺恶性肿瘤除外，在这种情况下，甲状腺球蛋白和PAX8也呈阳性。已经注意到其他器官（妇科、胰胆管）肿瘤中TTF1阳性的罕见病例，并且可能依赖于所使用的特定TTF1克隆，强调了与临床和放射学特征相关的重要性。
 - ▶ Napsin A是一种天冬氨酸蛋白酶，在正常II型肺细胞和近端和远端肾小管中表达，大约在80%以上的肺腺癌中表达，可能是TTF1的有用辅助物。TTF1（或napsin A）和p40（或p63）组合可能有助于在先前分类为NSCC NOS的小活检标本中进一步诊断腺癌或鳞状细胞癌。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



病理评估原则

免疫组化

- 当有神经内分泌形态的形态学证据（如颗粒状染色质、核型、周围栅栏状）时，应使用IHC确认神经内分泌分化：
 - NCAM (CD56)、嗜铬粒蛋白和突触素用于在形态学上怀疑存在神经内分泌分化的病例中识别神经内分泌肿瘤。
 - 一组标记物是有用的，但如果10%以上的肿瘤细胞染色是明确的（译者注：不是模棱两可的），则一个阳性标记物就足够了。
- 恶性间皮瘤与肺癌
 - 肺腺癌和恶性间皮瘤（上皮样型）之间的区别可以通过组织学与临床表现、影像学检查和一组免疫标记物的相关性来确定。
 - 对间皮瘤敏感和特异的免疫染色包括WT-1、钙调蛋白、CK5/6和D2-40（在腺癌中通常为阴性）。
 - 对腺癌敏感和特异的免疫染色包括pCEA、Claudin 4、TTF1和napsin A（间皮瘤阴性）。可考虑的其他潜在有用标记物包括B72.3、Ber-EP4、MOC31和CD15，但这些标记物通常不具备上述标记物的敏感性和特异性。
 - 广谱细胞角蛋白如AE1/AE3也很有用，因为阴性结果表明可能存在其他肿瘤。
 - 其他标志物有助于间皮瘤和转移癌的鉴别诊断，也有助于确定肿瘤的起源。例如，肺腺癌（TTF1和napsin A）、乳腺癌（ER α、PR、GCDFP15、乳珠蛋白和GATA-3）、肾细胞癌（PAX8）、乳头状浆液性癌（PAX8、PAX2和ER）、胃肠道腺癌（CDX2）和前列腺癌（NKX3.1）。此外，p40（或p63）有助于区分假鳞状上皮样间皮瘤和鳞状细胞癌。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



手术治疗原则

评估

- 确定可切除性、手术分期和肺切除应由胸外科医生进行，他们将肺癌手术作为其实践的重要部分。
- 用于分期的CT和PET/CT应在进行手术评估前60天内完成。
- 对于医学上可手术的疾病，切除术是首选的局部治疗方式（其他方式包括SABR、热消融（如射频消融）和冷冻疗法）。胸部肿瘤外科会诊应该是任何考虑进行局部治疗的患者评估的一部分。如果SABR被考虑用于高危或边缘可手术患者，建议包括放射肿瘤医生在内的多学科评估。
- 在开始任何非紧急治疗之前，应确定治疗的总体计划以及所需的影像学检查。
- 胸外科医生应积极参与关于肺癌患者的多学科讨论和会议（例如，多学科诊所和/或肿瘤委员会）。
- 应为主动吸烟者患者提供咨询和戒烟支持（NCCN戒烟指南）。
- 虽然主动吸烟者术后肺部并发症的发生率略有增加，但不应将其视为手术禁止的一个危险因素。外科医生不应该仅仅因为吸烟而拒绝对患者进行手术，因为手术是早期肺癌患者的主要治疗方法。

切除术

- 大多数NSCLC患者首选解剖性肺切除术。
- 亚肺叶切除术（节段切除和楔形切除）应达到实质切除边缘 ≥ 2 或 \geq 结节大小。
- 亚肺叶切除术，在不显著增加手术风险情况下，也应对N1和N2淋巴结站进行取样，除非在技术上不可行。
- 肺段切除术（首选）或楔形切除术适用于部分患者，原因如下：
 - 肺储备不足或其他重要合并疾病，不适合肺叶切除术。
 - 周围型肺结节 $^1\leq 2\text{cm}$ ，且至少具有以下一项：
 - 组织学为纯AIS
 - CT影像上 $\geq 50\%$ 的肺结节为磨玻璃样
 - 影像学监测证实倍增时间延长了一倍（ ≥ 400 天）
- 对于无解剖或手术禁忌症的患者，只要不违反胸外科手术切除原则和肿瘤治疗标准，应重点考虑VATS或微创手术（包括机器人辅助方式）。
- 在拥有显著VATS经验的高流量医学中心，部分患者行VATS肺叶切除术可改善近期疗效（即疼痛减少、住院时间缩短、恢复功能更快、并发症减少），而不会降低癌症疗效。
- 如果解剖上肿瘤位置合适且切缘阴性，保留肺的解剖性切除术（袖状切除术）优于全肺切除术。
- T3（浸润性）和T4局部外侵需要整体切除受累结构且边缘阴性。如果外科医生或医学中心不确定能否完全切除，考虑从大容量的专科中心获得额外的手术意见。
- 切缘和淋巴结评估（见NSCL-B 2/4）

手术在IIIa期（N2）NSCLC患者中的作用见NSCL-B 2/4至NSCL-B第4/4）

¹外周定义为肺实质的外三分之一。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



手术治疗原则

切缘和淋巴结评估

- 手术和病理的相关性，对于评估明显接近或阳性边缘至关重要，因为这些可能不代表真实边缘，也可能不代表局部复发的风险区域（例如，当进行分散的隆突下淋巴结清扫时，纵隔内侧面或中间段支气管；或无胸膜与主动脉粘连表现时胸膜与主动脉相连）。
- N1和N2站淋巴结定位和切除应是肺癌切除术的常规组成部分——至少应对三个N2站淋巴结进行取样或完全的淋巴结清扫术。
- 对于IIIA (N2) 期疾病进行切除术的患者，需要进行正规的同侧纵隔淋巴结清扫。
- 完全切除需要达到切缘阴性、系统性淋巴结清扫或取样，以及最上纵隔淋巴结阴性。只要切缘阳性、阳性淋巴结未切除的或阳性胸腔或心包积液时，切除被定义为不完全切除。完全切除称为R0切除，镜下阳性切除称为R1切除，肉眼可见肿瘤残留称为R2切除。
- 病理分期为II期或以上的患者应转诊到肿瘤内科进行评估。
- IIIa期患者可以考虑转诊至肿瘤放疗科。

手术在IIIA期 (N2) NSCLC患者中的作用

手术在病理证实的N2疾病患者中的作用仍有争议¹。两项随机试验评估了手术在该人群中的作用，但均未显示手术有助于提高总体生存^{2, 3}。然而，该人群是异质性的，专家组认为这些试验没有充分评估N2疾病异质性的细微差别以及在特定临床情况下手术可能带来的肿瘤益处。

- 由于纵隔淋巴结转移对预后和治疗有着深远的影响，因此在开始治疗之前，应通过影像学和有创检查进行分期，来确定N2疾病的存在与否(NSCL-1、NSCL-2和NSCL-6)
- 肺切除时发现隐匿性N2淋巴结阳性的患者应继续进行计划性切除，同时进行正规的纵隔淋巴结清扫术。如果在接受VATS的患者中注意到N2疾病，外科医生可以考虑停止手术，以便在手术前给予诱导治疗；然而，继续手术也是一种选择。
- 对于N2阳性淋巴结患者，应在多学科团队开始任何治疗之前确定手术的作用（译者注：是否需要手术），多学科成员应包括从事胸部肿瘤学专业的胸外科医生⁴。
- N2阳性淋巴结的存在大大增加了N3阳性淋巴结的可能性。纵隔的病理学评估必须包括对胸膜下淋巴结和对侧淋巴结的评估。EBUS+/-EUS是辅助纵隔镜检查的微创病理性纵隔分期的附加技术。即使采用了这些方法，在做出最终治疗决定之前，对所涉及的站点数量、对侧淋巴结受累的活检和阴性记录进行充分评估也是很重要的。
-

手术在IIIA期 (N2期) NSCLC患者中的作用（续）见NSCL-B 3/4到NSCL-B 4/4

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



外科治疗原则

手术在IIIa期（N2）NSCLC患者中的作用

- 再次纵隔镜检查，虽然可能，但在技术上是困难的，与首次纵隔镜检查相比，其准确性较低。一种可能的策略是在初始预处理评估中进行EBUS（±US），新辅助治疗后的淋巴结复发行纵隔镜检查⁵。
- 单个淋巴结<3 cm的患者，可考虑采用包括手术切除在内的多学科治疗^{1,6,7}。
- 诱导治疗后的再分期是很难明确的，但应进行CT+/-PET以排除疾病进展或转移灶在间歇期增大。
- 新辅助治疗后纵隔淋巴结阴性的患者预后较好^{7,8}。
 - 50%的NCCN成员机构使用新辅助放化疗，而其他50%机构使用新辅助化疗。如果术前不给予RT而选择术后给予RT，总生存率似乎相似^{5,9}。新辅助放化疗与较高的病理完全缓解率和纵隔淋巴结阴性率相关¹⁰。然而，这是以更高的急性毒性反应和更高的经济成本为代价的。
- 当使用新辅助放化疗的剂量低于标准根治性治疗的剂量时，应尽一切努力尽量减少手术评估过程中产生的任何可能的放疗中断。超过1周的放疗中断被视为不可接受。
- 当不能及时进行手术评估时，不应采用新辅助放化疗策略。在个别患者中，经胸外科医生同意，另一种可选方案根治性放化疗结束后，再重新评估和考虑手术^{11,12}。如果外科医生或医学中心不能确定放疗后切除的可行性或安全性，考虑从高流量的专科医学中心获得进一步的手术意见。这些手术也可能受益于切除时在放射野内软组织皮瓣覆盖的额外考虑。
- 一项大型多机构试验的数据表明，新辅助放化疗后的肺切除术具有不可接受的发病率和死亡率²。然而，目前尚不清楚单用新辅助化疗是否也是如此。此外，许多研究小组对该合作小组发现的结果提出了质疑，他们单机构研究证明诱导治疗后全肺切除术是安全性的²。此外，没有证据表明，与诱导化疗相比，对可手术的IIIA期（N2）疾病患者在诱导方案中添加RT可改善预后¹⁷。

2010年，向NCCN成员机构提交了一份关于N2病患者治疗方法的问卷。他们的回答表明了在处理这一临床难题时的实践模式。

- a) 一个N2站，一个<3 cm的淋巴结受累的患者，考虑手术：（90.5%）
- b) 一个以上N2站受累，只要无淋巴结>3cm，考虑手术：（47.6%）
- c) 使用EBUS (+/-EUS) 对纵隔进行初步评估：（80%）
- d) 使用新辅助治疗后对纵隔进行病理评估，以便在手术前做出最终决定：（40.5%）
- e) 当患者根据初步评估需要进行全肺切除术，应考虑新辅助治疗后手术：（54.8%）

参考文献

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



外科治疗原则

手术在IIIA (N2) 期NSCLC患者中的作用-参考文献

- ¹Martins RG,D'Amico TA,Loo BW Jr,et al. The management of patients with stage IIIA non-small cell lung cancer with N2 mediastinal node involvement. J Natl Compr Canc Netw 2012;10:599-613.
- ²Albain K,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 randomized controlled trial. Lancet 2009;374:379-386.
- ³van 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;99:442-450.
- ⁴Farjah F,Flum DR,Varghese TK Jr,et al. Surgeon specialty and long-term survival after pulmonary resection for lung cancer. Ann Thorac Surg 2009;87:995-1006.
- ⁵Thomas M,Rübe 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;9:636-648.
- ⁶Andre F,Grunenwald D,Pignon J,et al. Survival of patients with resected N2 non-small-cell lung Cancer: Evidence for a subclassification and implications. J Clin Oncol 2000;18:2981-2989.
- ⁷Decaluwé H,De Leyn P,Vansteenkiste J,et al. Surgical multimodality treatment for baseline resectable stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. Degree of mediastinal lymph node involvement and impact on survival. Eur J Cardiothorac Surg 2009;36:433-439.
- ⁸Bueno R,Richards WG,Swanson SJ,et al. Nodal stage after induction therapy for stage IIIA lung cancer determines patient survival. Ann Thorac Surg 2000;70:1826-1831.
- ⁹Higgins K,Chino JP,Marks LB,et al. Preoperative chemotherapy versus preoperative chemoradiotherapy for stage III (N2) non-small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;75:1462-1467.
- ¹⁰de Cabanyes Candela S,Detterbeck FC. A systematic review of restaging after induction therapy for stage IIIa lung cancer: prediction of pathologic stage. J Thorac Oncol 2010;5:389-398.
- ¹¹Bauman JE,Mulligan MS,Martins RG,et al. Salvage lung resection after definitive radiation (>59 Gy) for non-small cell lung cancer: surgical and oncologic outcomes. Ann Thorac Surg 2008;86:1632-1638.
- ¹²Sonett JR,Suntharalingam M,Edelman MJ,et al. Pulmonary resection after curative intent radiotherapy (>59 Gy) and concurrent chemotherapy in non-small-cell lung cancer. Ann Thorac Surg 2004;78:1200-1205.
- ¹³Evans NR 3rd,Li S,Wright CD,et al. The impact of induction therapy on morbidity and operative mortality after resection of primary lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 2010;139:991-996.
- ¹⁴Gaisser HA,Keum DY,Wright CD,et al. POINT: Operative risk of pneumonectomy—Influence of preoperative induction therapy. J Thorac Cardiovasc Surg 2009;138:289-294.
- ¹⁵Mansour Z,Kochetkova EA,Ducrocq X,et al. Induction chemotherapy does not increase the operative risk of pneumonectomy! Eur J Cardiothorac Surg 2007;31:181-185.
- ¹⁶Weder W,Collaude S,Eberhardt WE,et al. Pneumonectomy is a valuable treatment option after neoadjuvant therapy for stage III non-small-cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 2010;139:1424-1430.
- ¹⁷Shah AA,Berry MF,Tzao C,et al. Induction chemoradiotherapy is not superior to induction chemotherapy alone in stage IIIA lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Thorac Surg 2012;93:1807-1812.

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号:
qiyuisheng222或13918529955



注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。



放射治疗原则

I. 一般原则 [参见表1. 放射治疗中常用缩写](#)

- 应该由主要从事肺癌放疗工作的放射肿瘤学专家来制定合适的放射治疗。
- 无论是作为根治性还是姑息性治疗，放疗在NSCLC的各期均有潜在性作用。所有Ⅲ期NSCLC患者、无法耐受手术的早期患者、拒绝手术或手术高风险人群以及可能从局部治疗中获益的Ⅳ期肺癌患者，都应将放射肿瘤方面的意见作为多学科评估或讨论的一部分提供给这些患者。
- 现代放疗的主要目标是达到肿瘤控制最大化和治疗毒性最小化。最低技术标准是基于CT计划下的3D-CRT。¹
- 当需要安全地给予患者根治性放疗时，则应适合应用更为先进的放疗技术。这些技术包括（但不限于）4D-CT和/或PET/CT模拟、IMRT/VMRT、IGRT、呼吸运动管理和质子治疗。（<https://www.astro.org/Daily-Practice/Reimbursement/Model-Policies/Model-Policies>）。非随机对照证实了相较于老式技术，先进放疗技术可降低毒性并提高患者生存率²⁻⁴。在一项针对Ⅲ期NSCLC患者进行根治性化疗/放疗的前瞻性研究（RTOG 0617）中，尽管相较于3D-CRT组，IMRT组的ⅢB期患者比例更高、治疗体积更大，IMRT仍将高级别放射性肺炎的发生率降低近60%（从7.9%降至3.5%）；因此，在该情况下，IMRT优于3D-CRT。
- 应用先进技术的中心应实施并记录特定模式的质量保证措施。理想的状况是取得治疗计划和实施的外部认证，例如，加入应用先进技术的RTOG临床试验所需要的认证。有用的参考资料包括《ACR实践参数与技术标准》（<https://www.acr.org/-/media/ACR/Documents/PGTS/toc.pdf>）。
- 在范围涉及近端支气管树、肺门血管或食管的剂量强化放疗（SABR或根治性剂量加速分割）之前或之后联合强血管内皮生长因子（VEGF）抑制剂，此两者的相互作用可能会带来严重的毒性反应。尤其是对于已发生疾病转移的患者而言，药物治疗和放射治疗在治疗策略上的谨慎联合是十分重要的，包括对于强血管内皮生长因子抑制剂的选择和全身药物的使用顺序，以及放疗剂量和分割方案的确定。

II. 放射治疗的模拟、计划和实施

- 使用合适的固定装置，通过CT扫描模拟定位来获得放射治疗的体位。只要有可能，对于中央型肿瘤或有淋巴结转移的患者推荐进行静脉造影土口服造影剂，以便更好的进行靶区/器官的勾画。因为静脉造影可影响组织异质性的校正计算，所以当强化存在时，可能需要进行密度遮挡或造影前扫描。
- 尤其对于有明显肺不张和存在静脉造影增强禁忌症的患者而言，PET/CT可显著提高靶区勾画的准确性⁶。一项PET/CT对照单纯CT引导的放疗计划的随机试验显示，PET/CT引导的放疗计划改善了对无效的根治性放疗的抑制，减少了疾病的复发，并有提高总生存率的趋势。⁷鉴于NSCLC快速进展的潜在特性^{8,9}，最好在治疗前4周内进行PET/CT检查。理想状况是在摆好的治疗体位下行PET/CT检查。
- 应在模拟定位过程中评估或考虑到肿瘤和器官的运动，尤其是当该运动是由呼吸所引起时。可选择透视、吸气/呼气或慢扫描CT，或理想状况下是4D-CT进行评估。

继续

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。

更多肿瘤资料添加[复旦肿瘤邱立新医生](#)微信号
[qiyisheng222](#)或[13918529955](#)



复旦肿瘤邱立新医生



放射治疗原则

II. 放射治疗的模拟、计划和实施（接上）

- 应依据肿瘤的解剖位置和光束路径来个体化确定光子束的能量。一般，当光束在进入肿瘤前经过的是低密度的肺组织时，建议光子能量在4~10MV之间。当光束在进入肿瘤前没有经过含气间隙（例如对于一些大的纵隔肿瘤或肿瘤附于胸壁上）时，高的光子能量则可能会改善剂量的分布，尤其是当使用较少数量的固定照射束角度时。
推荐进行组织异质性的校正和使用精确的剂量计算的放疗方案，来解决在非均匀密度的组织中的堆积效应和横向电子散射效应。但并不推荐使用简单的照射束放疗方案进行的异质性校正¹⁰。
- 当呼吸运动过于明显时应进行呼吸运动的管理。这包括（但不限于）腹部加压来强制浅呼吸、加速器射束呼吸周期门控、动态肿瘤追踪、主动呼吸控制（ABC）或者辅导/生物反馈技术。如果呼吸动度很低或内靶区很小，则包含运动的靶区设置是合适的。AAPM工作组的76号报告是一份对实施呼吸运动管理的有用资源¹¹。
- 当使用SABR、3D-CRT/ IMRT和治疗靶区周围剂量梯度变化较大的质子治疗时，当危及器官非常靠近高剂量区时，以及当应用复杂呼吸运动管理技术时，推荐使用IGRT—包括（但不限于）正交对平面影像和/或容积影像（如CBCT或导轨CT）。

III. 靶区剂量、处方剂量以及正常组织剂量限制(参见表2-5 NSCL-C 7 of 10 和 NSCL-C 8 of 10)

- ICRU的62号和83号报告详细定义了当前3D-RT和IMRT靶区。GTV包括由影像和病理评估的已知病灶范围（原发灶和淋巴结），CTV包括假定的微浸润或扩散区域，PTV包括ITV（包括了靶区边界的运动）加上摆位和仪器误差所外扩的边界。<https://www.nrgoncology.org/ciro-lung>
- 可通过固定装置、呼吸运动的管理以及IGRT技术来缩小PTV的边界。
- 勾画正常结构的一致性对评估放疗计划的安全性至关重要。RTOG肺勾画共识图谱是一份有用的资源。<https://www.nrgoncology.org/ciro-lung>
- 表2-5总结了常用的处方剂量和正常组织的剂量限制。这些是基于既往发表文献的经验、正在进行的实验、历史数据、模型以及经验判断归纳而来^{12,13}。有用的参考资料包括QUANTEC项目对正常器官剂量的近期综述¹⁴⁻¹⁸。因为正常器官的毒性风险会随放射剂量的增加而增加，故正常器官的剂量应在合理可达到的情况下尽量降低而并非简单的满足名义上的限制。这通常通过更为先进的技术以便达到更好的剂量适形。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



放射治疗原则

IV. 一般治疗信息

早期NSCLC（I期，经选择的淋巴结阴性的IIA期）

- SABR（也称之为SBRT）¹⁹，推荐用于经胸部手术评估后判定不能耐受手术或拒绝手术的患者。尽管并未证实SABR等同于肺叶切除术，SABR仍取得了良好的原发肿瘤控制率和总生存率且优于传统的分割放疗。²⁰⁻²⁹
- 针对手术风险较高的患者（能够耐受亚肺叶切除术但无法耐受肺叶切除术[例如，年龄≥年龄岁，肺功能差]），SABR也是一个合适的选择
- 更谨慎的大分割或剂量增加的常规分割3D-CRT方案可以作为备选，若SABR不可行也可考虑上述方案。³⁰⁻³²
- 接受手术治疗的患者中，不建议进行术后放疗（PORT），除非术后切缘阳性或分期升至N2（参考本章节的局部晚期NSCLC）

针对淋巴结阴性的早期NSCLC的SABR治疗

- 高剂量强度和适形的SABR要求靶区PTV最小化。
- 剂量方案

对于SABR而言，BED≥100Gy的强度方案较低强度方案相比，有明显更好的局部控制率和生存率。^{33,34}在美国，只有≤5次的分割方案才符合SBRT的强制规范要求，但分次数稍微增加的方案也是合适的。^{33, 35}对于中央型肿瘤（定义为距近端支气管树2cm以内和/或紧贴纵隔胸膜）甚至是超中央型肿瘤（定义为紧贴近端支气管树），4到10分次的风险适应SABR方案似乎是有效且安全的。³⁶⁻³⁹而54-60Gy，3次的分割方案是不安全的且需要避免。⁴⁰然而，应特别注意邻近支气管树和食管的肿瘤，以避免严重的毒性反应的发生。RTOG0813评估了5分次的放疗方案的毒性反应，发现50Gy/5次的照射方案不会发生高级别的毒性反应。⁴¹

- SABR最常用于治疗5cm以内的肿瘤，若正常组织限量满足的话，可以安全地治疗经过筛选的较大孤立肿瘤。^{41,42}
- 处方剂量并不能完全描述实际的给予剂量，这也很大程度上取决于剂量是如何规定的（以等中心还是等剂量覆盖PTV的比例）、剂量不均一的程度、是否使用组织密度异质性校正以及剂量计算放疗方案的类型。^{40,43,44}在解读或效仿先前研究的方案时，以上这些都需要考虑进去。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



放射治疗原则

局部晚期NSCLC（II-III期）

- 同步化疗/放疗推荐用于不能手术的II期（淋巴结阳性）和III期NSCLC患者。⁴⁵⁻⁴⁸
- 对于可管理的急性毒性反应的发生，使用支持治疗，而应避免放射治疗的中断和剂量的减少。
- 对于不能耐受同步放化疗的身体虚弱的患者，适宜序贯化疗放疗/或单独放疗。^{49,50}
 加速放疗方案可能获益更大，尤其是当患者可能无法耐受同步化疗时（即，采用序贯或单纯放疗方案）。^{51,52}
- 对于可切除III A期（至少是N2且可通过肺叶切除术治疗）NSCLC患者，可选择术前同步放化疗，也推荐应用于可切除的肺上沟瘤患者，^{54,55}放疗计划应预先设定好，例如如果患者没有打算进行手术，就应按照初始计划不中断的根治剂量进行放疗。
- 术前化疗和术后放疗是可切除的III A期患者的替代治疗方案。^{56,57}在三联疗法（术前联合化疗或术后）中，放疗的最佳时机尚未确定且仍存在争议。^{58,59}
- 在所有治疗开始前应优先确定在三联疗法中的手术可切除性。当考虑III期NSCLC患者进行手术治疗时，先前的多学科会诊尤其重要。
- 对于临床分期为I / II期，手术后分期升至N2+的患者，非随机分析显示术后放疗（PORT）作为术后化疗的辅助似乎显著提高了患者的生存率。^{60,61}尽管放疗和化疗的最佳治疗顺序仍未确定，术后放疗通常在术后化疗之后使用，对于术后切缘阳性的患者应进行同步化疗。⁶²⁻⁶⁵
- 不推荐病理分期为N0-1的患者进行术后放疗，因为术后放疗会增加死亡率，至少是在使用老式放疗技术时更是如此。⁶⁶

局部晚期NSCLC的常规放疗分割方案

- 不考虑选择性淋巴结照射（ENI）的受累野照射（IFI）允许肿瘤放疗剂量的增加且孤立淋巴结复发的风险也较低，尤其是在使用PET/CT进行分期的患者中。⁶⁷⁻⁷¹三项随机试验发现，相对于ENI，IFI改善了患者的生存率，可能是因为IFI允许放疗剂量的增加。⁷²⁻⁷⁴IFI是合理的，以便优化肿瘤的根治剂量和/或降低正常组织毒性。⁷³⁻⁷⁴

剂量方案

根治性放疗最常用的处方剂量是60-70Gy，2Gy/次。应至少给予60Gy的剂量。⁷⁵在单纯放疗⁷⁶、序贯放化疗⁷⁷或同步放化疗⁷⁸的非随机对照中显示，放疗剂量的增加可获得更好的生存率。虽然最佳的放疗增加剂量仍然是一个巨大的难题，但高达74Gy的放疗剂量目前并不推荐进行常规使用。⁷⁹⁻⁸⁴一项meta分析证实加速分割放疗方案可提高患者生存率，⁸⁵个体化的剂量增加的加速放疗目前也正在一项随机试验（RTOG1106）中进行评估。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



放射治疗原则

局部晚期NSCLC常规放疗分割方案（接上）

•剂量方案

- ▶ 术前放疗的标准剂量为45-54Gy, 1.8-2Gy/次。⁸⁶在术前放化疗中给予根治性的放疗剂量是安全的，并可以取得预期的淋巴结清除率和生存率，⁸⁷⁻⁹⁰但需具备一定胸部手术技术的经验，以将经过高剂量放疗后的手术并发症风险降至最低。
- ▶ 在PORT中，CTV包括了支气管残端和高危淋巴结引流区域。⁹¹完全切除后的标准放疗剂量为50-54Gy, 1.8-2Gy/次，但针对高危区域（包括结外受累和显微镜下阳性切缘）可能增加剂量。^{60, 61, 92}肺正常组织的受量限制应更加的严格，因为术后肺组织的耐受性似乎会有所下降。正在进行的欧洲Lung ART研究为PORT技术提供了有用的指南。⁹³

晚期//已转移 NSCLC (IV期)

- 放疗推荐用于局部缓解或预防症状（例如疼痛、出血或梗阻）
- 针对孤立或局限的转移病灶（寡转移）（包括但不限于脑、肺以及肾上腺转移）使用局部根治性疗法，可延长一小部分经过仔细筛选的、体能状态好且已接受过胸腔内病灶根治性治疗的患者的生存时间。⁹⁴若能安全地送到相关的肿瘤转移部位，寡转移病灶（并未统一定义数量的限制，但临床试验已包括多达3-5个转移病灶）的根治性放疗，尤其是SABR，就是一项合适的选择。在两项随机II期实验中，其中一项实验发现，对寡转移病灶进行局部巩固治疗（放疗或手术）与维持全身治疗或全身治疗过程中未出现疾病进展的患者进行观察相比，局部巩固治疗可显著提高患者的无进展生存期和总生存期。⁹⁷⁻⁹⁹
- 在当前全身治疗方案下发生有限部位的疾病进展（寡进展）情况下，针对寡进展病灶进行局部消融治疗可延长当前全身治疗方案获益的持续时间。
- 当治疗寡转移/寡进展病灶时，若SABR不可行，可使用其他剂量密集型加速/大分割CRT方案。
- 关于脑转移的放射治疗，请参见 NCCN中枢神经系统肿瘤指南。

晚期/已转移NSCLC的姑息性放疗

- 姑息性放疗的剂量和分次应依据治疗目标、症状、体能状况和逻辑因素进行个体化的制定。短疗程的放疗更适合体能状况差和/或预期寿命短的患者，因为它提供了与长疗程放疗方案相似的缓解疼痛的作用，尽管其需要再次治疗的可能性更大。¹⁰⁰⁻¹⁰³针对胸部症状的姑息性治疗，高剂量/长疗程的胸部放疗（例如，≥30Gy/10次）会适度地改善患者的生存期和症状，尤其是当患者的体能状况较好时。^{104,105}当需要使用高剂量(>30Gy)放疗时，可能需要使用3D-CRT、IMRT或合适的质子治疗来减少正常组织的照射。
- 在一项随机II期实验中，对比30Gy/10次的标准放疗方案，12-16Gy的单次立体定向放疗可更好的控制患者的疼痛反应以及实现非脊柱骨转移患者的局部控制，并且对于预期生存期更长的患者也可能是有希望的。¹⁰⁶

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



放射治疗原则

表1.放射治疗常用缩写

RT	放射治疗或放疗
2D-RT	二维放疗
3D-CRT	三维适形放疗
4D-CT	四维计算机断层扫描
AAPM	美国医学物理学家协会
ABC	主动呼吸控制
ACR	美国放射协会
ASTRO	美国放射肿瘤协会
BED	生物有效剂量
CBCT	锥形束CT
CTV*	临床靶区
ENI	选择性淋巴结照射
GTV*	肿瘤靶区

ICRU	国际辐射单位和测量委员会
IFI	累及野照射
IGRT	图像引导放射治疗
IMRT	调强放疗
ITV*	内靶区
OAR	危及器官
OBI	在板成像
PORT	术后放疗
PTV*	计划靶区
QUANTEC	临床正常组织效应定量分析
RTOG	肿瘤放射治疗协作组
SABR	立体定向消融放疗，也称为体部立体定向放疗
VMAT	容积旋转调强放疗

*详细定义参考83号报告

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



表2.SABR常用剂量

总剂量	# 分次数	示例
25–34 Gy	1	周围型，小肿瘤($<2\text{cm}$)，尤指距胸壁 $>1\text{cm}$
45–60 Gy	3	周围型肿瘤，距胸壁 $>1\text{cm}$
48–50 Gy	4	$<4\text{-}5\text{cm}$ 的中央型或周围型肿瘤，尤其是距胸壁 $<1\text{cm}$
50–55 Gy	5	中央型或周围型肿瘤，尤其是距胸壁 $<1\text{cm}$
60–70 Gy	8–10	中央型肿瘤

放射治疗原则

SABR最高剂量限制

危及器官/方案	1分次	3分次	4分次	5分次
脊髓	14 Gy	18 Gy (6 Gy/fx)	26 Gy (6.5 Gy/fx)	30 Gy (6 Gy/fx)
食管	15.4 Gy	27 Gy (9 Gy/fx)	30 Gy (7.5 Gy/fx)	105% PTV处方 [^]
臂丛神经	17.5 Gy	24 Gy (8 Gy/fx)	27.2 Gy (6.8 Gy/fx)	32 Gy (6.4 Gy/fx)
心脏/心包	22 Gy	30 Gy (10 Gy/fx)	34 Gy (8.5 Gy/fx)	105% PTV处方 [^]
大血管	37 Gy	未标明	49 Gy (12.25 Gy/fx)	105% PTV处方 [^]
气管和近端支气管	20.2 Gy	30 Gy (10 Gy/fx)	34.8 Gy (8.7 Gy/fx)	105% PTV处方 [^]
肋骨	30 Gy	30 Gy (10 Gy/fx)	40 Gy (10 Gy/fx)	未标明
皮肤	26 Gy	24 Gy (8 Gy/fx)	36 Gy (9 Gy/fx)	32 Gy (6.4 Gy/fx)
胃	12.4 Gy	未标明	27.2 Gy (6.8 Gy/fx)	未标明

请注意表2-4所提供的常用剂量和限制剂量，或将以往的临床试验而非特定的建议作为有用的参考资料

*基于最新RTOG实验（RTOG0618、0813和0916）的SABR剂量限制。
^中央型肿瘤NS = 未标明。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。



复旦肿瘤邱立新医生



放射治疗原则

表4.常规分割和姑息性放疗的常用剂量

治疗类型	总剂量	分割大小	治疗持续时间
根治性放疗±化疗	60–70 Gy	2 Gy	6–7 周
术前放疗	45–54 Gy	1.8–2 Gy	5 周
术后放疗 • 切缘阴性 • 淋巴结包膜外扩散或镜下切缘阳性 • 肉眼肿瘤残余	50–54 Gy 54–60 Gy 60–70 Gy	1.8–2 Gy 1.8–2 Gy 2 Gy	5–6 周 6 周 6–7 周
姑息性放疗 • 阻塞性疾病（上腔静脉综合征或阻塞性肺炎） • 骨转移伴软组织肿块 • 骨转移不伴软组织肿块 • 脑转移 • 有胸部疾病症状、PS差的患者 • 任意部位的转移、PS差的患者	30–45 Gy 20–30 Gy 8–30 Gy CNS GLs* 17 Gy 8–20 Gy	3 Gy 4–3 Gy 8–3 Gy CNS GLs* 8.5 Gy 8–4 Gy	2–3 周 1–2 周 1 天–2 周 CNS GLs* 1–2 周 1 天–1 周

表5.常规分割放疗联合同步化疗时正常组织的剂量-体积限制*,‡

危及器官	30-35次分割的剂量限制
脊髓	最大值≤50Gy
肺	V20 ≤35%–40%†; MLD ≤20 Gy
心脏	V50 ≤25%; 平均≤20Gy
食管	平均≤34Gy, 最大不超过处方剂量的105%; V60 ≤17%; 保留对侧是可取的
臂丛神经	中位剂量≤69Gy

Vxx=整个危及器官中接受≥xxGy所占的百分比

*根据NCCN成员机构的共识调查，这些限制代表了通常不应超过的剂量。由于对正常组织的毒性风险随着剂量的增加而逐渐增加，因此放射治疗计划的一个关键原则是在充分覆盖目标的同时，保持正常组织剂量“尽可能低”。任何给定的危险器官的剂量通常应低于这些限制，只有在接近靶区时才接近这些限制。

†使用V20<35%，尤其是以下人群：老年人≥尤其岁，紫杉烷化疗，PFT差（如FEV1或DLCO<50%正常）。对特发性肺纤维化（IPF）/常见间质性肺炎（UIP）的诊断或放射学证据采用更保守的限度（这些患者的耐受性较低，但没有很好的特征）。

‡ Speirs CK, DeWees TA, Rehman S, et al. Heart dose is an independent dosimetric predictor of overall survival in locally advanced non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2017;12:293-301; Wang K, Eblan MJ, Deal AM, et al. Cardiac toxicity after radiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer: pooled analysis of dose-escalation trials delivering 70 to 90 Gy. J Clin Oncol 2017;35:1387-1394; Al-Halabi H, Paetzold P, Sharp GC, et al.

A contralateral esophagus-sparing technique to limit severe esophagitis associated with concurrent high-dose radiation and chemotherapy in patients with thoracic malignancies. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015;92:803-810; Amini A, Yang J, Williamson R, et al. Doseconstraints to prevent radiation-induced brachial plexopathy in patients treated for lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82:e391-398; Graham MV, Purdy JA, Emami B, et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-smallcell lung cancer (NSCLC). Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;45:323-329; Palma DA, Senan S, Tsujino K, et al. Predicting radiation pneumonitis after chemoradiation therapy for lung cancer: an international individual patient data meta-analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;85:444-451

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号:
qiuylsheng222或13918529955



*NCCN中枢神经系统肿瘤指南

请注意：表2-5提供了常用或过去临床试验中使用的剂量和限制条件，作为有用的参考，而不是具体的建议。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

- ¹Chen AB,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;29:2305-2311.
- ²Liao ZX,et al. Influence of technologic advances on outcomes in patients with unresectable,locally advanced non-small-cell lung cancer receiving concomitant chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:775-781.
- ³Seipal S,et al. Early findings on toxicity of proton beam therapy with concurrent chemotherapy for nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2011;117:3004-3013.
- ⁴Chang JY,et al. Proton beam radiotherapy and concurrent chemotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer: final results of a phase 2 study. *JAMA Oncol* 2017;3:e172032.
- ⁵Chun SG,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 Clin Oncol* 2017;35:56-62.
- ⁶MacManus M,et al. Use of PET and PET/CT for radiation therapy planning: IAEA expert report 2006-2007. *Radiat Oncol* 2009;91:85-94.
- ⁷Ung YC,et al. An Ontario Clinical Oncology Group (OCOG) randomized trial (PET START) of FDG PET/CT in patients with stage 3 non-small cell lung cancer (NSCLC): impact of PET on radiation treatment volumes [Abstract]. *J Thorac Oncol* 2011;6:S428.
- ⁸Everitt S,et al. High rates of tumor growth and disease progression detected on serial pretreatment positron emission/computed tomography scans in radical radiotherapy candidates with nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2010;116:5030-5037.
- ⁹Mohammed N,et al. Rapid disease progression with delay in treatment of non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:466-472.
- ¹⁰Liu MB,et al. Clinical impact of dose overestimation by effective path length calculation in stereotactic ablative radiation therapy of lung tumors. *Pract Radiat Oncol* 2013;3:294-300.
- ¹¹Keall PJ,et al. The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76. *Med Phys* 2006;33:3874-3900.
- ¹²Kong FM,et al. Physical models and simpler dosimetric descriptors of radiation late toxicity. *Semin Radiat Oncol* 2007;17:108- 120.
- ¹³Timmerman RD. An overview of hypofractionation and introduction to this issue of seminars in radiation oncology. *Semin Radiat Oncol* 2008;18:215-222.
- ¹⁴Marks LB,et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S10-19.
- ¹⁵Marks LB,et al. Radiation dose-volume effects in the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S70-76.
- ¹⁶Werner-Wasik M,et al. Radiation dose-volume effects in the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S86-93.
- ¹⁷Gagliardi G,et al. Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S77-85.
- ¹⁸Kirkpatrick JP,et al. Radiation dose-volume effects in the spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S42-49.
- ¹⁹Videtic GMM,et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: executive summary of an ASTRO evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* 2017;7:295-301.
- ²⁰Timmerman R,et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Inoperable Early Stage Lung Cancer. *JAMA* 2010;303:1070-1076. ⁴⁹Dillman RO,et al. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst* 1998;88:1210-1215.
- ²¹Baumann P,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;27:3290-3296.
- ²²Onishi H,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;81:1352-1358.
- ²³Grutters JPC,et al. Comparison of the effectiveness of radiotherapy with photons,protons and carbon-ions for non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Radiat Oncol* 2010;95:32-40.
- ²⁴Palma D,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;28:5153-5159.
- ²⁵Shirvani SM,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;84:1060-1070.
- ²⁶Sun B,et al. 7-year follow-up after stereotactic ablative radiotherapy for patients with stage I non-small cell lung cancer: Results of a phase 2 clinical trial. *Cancer* 2017;123:3031-3039.
- ²⁷Grills IS,et al. Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung Cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:928-935.
- ²⁸Crabtree TD,et al. Stereotactic body radiation therapy versus surgical resection for stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:377-386.
- ²⁹Chang 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;16:630-637.
- ³⁰Bogart JA,et al. Phase I study of accelerated conformal radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer in patients with pulmonary dysfunction: CALGB 39904. *J Clin Oncol* 2010;28:202-206.
- ³¹Zhao L,et al. High radiation dose may reduce the negative effect of large gross tumor volume in patients with medically inoperable early-stage non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:103-110.
- ³²Cheung P,et al. Phase II study of accelerated hypofractionated three-dimensional conformal radiotherapy for stage T1-3 N0 M0 non-small cell lung cancer: NCIC CTG BR-25. *J Natl Cancer Inst* 2014;106:1-8.
- ³³Onishi H,et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol* 2007;2:S94-100.
- ³⁴Moreno AC,Fellman B,Hobbs BP,et al. Biologically effective dose in stereotactic body radiotherapy and survival for patients with early-stage NSCLC. *J Thorac Oncol* 2020;15:101-109.
- ³⁵Lagerwaard FJ,et al. Outcomes of risk-adapted fractionated stereotactic radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:685-692.
- ³⁶Chang JY,et al. Stereotactic body radiation therapy for centrally located early stage or isolated parenchymal recurrences of non-small-cell lung cancer: how to fly in a “no fly zone”. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:1120-1128.
- ³⁷Timmerman R,et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:4833-4839.
- ³⁸Chaudhuri AA,et al. Stereotactic ablative radiotherapy for treatment of central and ultra-central lung tumors. *Lung Cancer* 2015;89:50-56.
- ³⁹Hanset JM,et al. Fatal complications after stereotactic body radiation therapy for central lung tumors abutting the proximal bronchial tree. *Pract Radiat Oncol* 2016;6:e27-33.
- ⁴⁰Woody NM,et al. Stereotactic body radiation therapy for non-small cell lung cancer tumors greater than 5 cm: safety and efficacy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:325-331.
- ⁴¹Bezjak A,Paulus R,Gasper LE,et al. Safety and efficacy of a five-fraction stereotactic body radiotherapy schedule for centrally located non-small-cell lung cancer: NRG Oncology/RTOG 0813 Trial. *J Clin Oncol* 2019;37:1316-1325.
- ⁴²Fakiris AJ,et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung carcinoma: four-year results of a prospective phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:677-682.
- ⁴³Xiao Y,et al. Dosimetric evaluation of heterogeneity corrections for RTOG 0236: stereotactic body radiotherapy of inoperable stage I-II non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:1235-1242.
- ⁴⁴Zhao L,et al. Planning target volume D95 and mean dose should be considered for optimal local control for stereotactic ablative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:1226-35.
- ⁴⁵Aupérin A,et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2181-2190.
- ⁴⁶O'Rourke N,et al. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD002140.
- ⁴⁷Curran WJ Jr,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;103:1452-1460.
- ⁴⁸Sause W,et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group,Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest* 2000;117:358-364.
- ⁴⁹Baumann M,et al. Final results of the randomized phase III CHARTWEL-trial (ARO 97-1) comparing hyperfractionated-accelerated versus conventionally fractionated radiotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Radiat Oncol* 2011;100:76-85.
- ⁵⁰Mauguen A,et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012;30:2788-2797.
- ⁵¹Albain KS,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;374:379-386.
- ⁵²Kunitoh H,et al. Phase II trial of preoperative chemoradiotherapy followed by surgical resection in patients with superior sulcus non-small-cell lung cancers: report of Japan Clinical Oncology Group trial 9806. *J Clin Oncol* 2008;26:644-649.
- ⁵³Rusch VW,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;25:313-318.
- ⁵⁴Thomas M,et al. Effect of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy: a randomized trial in stage III non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2008;9:607-608.
- ⁵⁵Higgins K,et al. Preoperative chemotherapy versus preoperative chemoradiotherapy for stage III (N¹) non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Biol Phys* 2009;75:1462-1467.
- ⁵⁶Sher DJ,et al. Comparative effectiveness of neoadjuvant chemoradiotherapy versus chemotherapy for patients with stage IIIA non-small cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2015;88:267-274.
- ⁵⁷Shah AA,et al. Induction chemoradiation is not superior to induction chemotherapy alone. *Cancer* 2012;93:1807-1812.

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信
号qiyuisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

- ⁵⁹Douillard J-Y,et al. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I,II,or IIIA non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;72:695-701.
- ⁶⁰Lally BE,et al. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance,epidemiology, and end results database. J Clin Oncol 2006;24:2998-3006.
- ⁶¹Feigenberg SJ,et al. A phase II study of concurrent carboplatin and paclitaxel and thoracic radiotherapy for completely resected stage II and IIIA non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2007;2:287-292.
- ⁶²Bradley JD,et al. Phase II trial of postoperative adjuvant paclitaxel/carboplatin and thoracic radiotherapy in resected stage II and IIIA non-small-cell lung cancer: promising long-term results of the Radiation Therapy Oncology Group—RTOG 9705. J Clin Oncol 2005;23:3480-3487.
- ⁶³Keller SM,et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. N Engl J Med 2000; 343:1217-1222.
- ⁶⁴Hancock JG,et al. Impact of adjuvant treatment for microscopic residual disease after non-small cell lung cancer surgery. Ann Thorac Surg 2015;99:406-416.
- ⁶⁵Burdett S,Stewart L,Group PM-a. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: update of an individual patient data meta-analysis. Lung Cancer 2005;47:81-83.
- ⁶⁶Francis S,et al. Sequencing of postoperative radiotherapy and chemotherapy for locally advanced or incompletely resected non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2018;36:333-341.
- ⁶⁷Belderbos JS,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;72:335-342.
- ⁶⁸Bradley J,et al. A phase II comparative study of gross tumor volume definition with or without PET/CT fusion in dosimetric planning for non-small-cell lung cancer (NSCLC): primary analysis of radiation therapy oncology group (RTOG) 0515. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82:435-441.
- ⁶⁹Sanuki-Fujimoto N,et al. Relation between elective nodal failure and irradiated volume in non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with radiotherapy using conventional fields and doses. Radiother Oncol 2009; 91:433-437.
- ⁷⁰Sulman EP,et al. Exclusion of elective nodal irradiation is associated with minimal elective nodal failure in non-small cell lung cancer. Radiat Oncol 2009;4:5-11.
- ⁷¹Rosenzweig KE,Sura S,Jackson A,Yorke E. Involved-field radiation therapy for inoperable non small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2007;25:5557-5561.
- ⁷²Yuan S,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;30:239-244.
- ⁷³Chen M,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;3711819.
- ⁷⁴Nestle U,Schimek-Jasch T,Kremp S,et al. Imaging-based target volume reduction in chemoradiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer (PET-Plan): a multicentre,open-label,randomised,controlled trial. Lancet Oncol 2020;21:581-592. ⁷⁵Perez CA,et al. Long-term observations of the patterns of failure in patients with unresectable non-onc cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy. Report by the Radiation Therapy Oncology Group. Cancer 1987;59:1874-1881.
- ⁷⁶Kong FM,et al. High-dose radiation improved local tumor control and overall survival in patients with inoperable/unresectable non-small-cell lung cancer: long-term results of a radiation dose escalation study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63:324-333. ⁷⁷Rengan R,et al. Improved local control with higher doses of radiation in large-volume stage III non-small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;60:741-747.
- ⁷⁸Machay M,et al. Higher biologically effective dose of radiotherapy is associated with improved outcomes for locally advanced non-small cell carcinoma treated with chemoradiation: an analysis of the radiation therapy oncology group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82:425-434.
- ⁷⁹Schild SE,et al. Results of a phase I trial of concurrent chemotherapy and escalating doses of radiation for unresectable non-small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;65:1106-1111.
- ⁸⁰Socinski MA,et al. Randomized phase II trial of induction chemotherapy followed by concurrent chemotherapy and dose- escalated thoracic conformal radiotherapy (74 Gy) in stage III non-small-cell lung cancer: CALGB 30105. J Clin Oncol 2008;26:2457-2463.
- ⁸¹Stinchcombe TE,et al. Long-term follow-up of a phase I/II trial of dose escalating three-dimensional conformal thoracic radiation ¹⁰⁵Koshy M,et al. therapy with induction and concurrent carboplatin and paclitaxel in unresectable stage IIIA/B non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2008;3:1279-1285.
- ⁸²Bradley JD,et al. Primary analysis of the phase II component of a phase I/II dose intensification study using three-dimensional conformal radiation therapy and concurrent chemotherapy for patients with inoperable non-small-cell lung cancer: RTOG 0117. J Clin Oncol 2010;28:2475-2480.
- ⁸³Bradley JD,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;16:187-199.
- ⁸⁴Schild SE,et al. Toxicity related to radiotherapy dose and targeting strategy: a pooled analysis of cooperative group trials of combined modality therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2019;14:298-303.
- ⁸⁵Maugen A,et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data meta-analysis. J Clin Oncol 2012;30:2788-2797.
- ⁸⁶Sher DJ,et al. Relationship between radiation therapy dose and outcome in patients treated with neoadjuvant chemoradiation therapy and surgery for stage IIIA non-small cell lung cancer: a population-based,comparative effectiveness analysis. in J Radiat Oncol Biol Phys 2015;92:307-316.
- ⁸⁷Cerfolio RJ,Bryant AS,Jones VL,Cerfolio RM. Pulmonary resection after concurrent chemotherapy and high dose (60Gy) radiation for non-small cell lung cancer is safe and may provide increased survival. Eur J Cardiothorac Surg 2009;35:718-723;discussion 723.
- ⁸⁸Kwong KF,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;129:1250-1257.
- ⁸⁹Sonett JR,et al. Pulmonary resection after curative intent radiotherapy (>59 Gy) and concurrent chemotherapy in non-small-cell lung cancer. Ann Thorac Surg 2004;78:1200-1205.
- ⁹⁰Suntharalingam M,et al. Radiation therapy oncology group protocol 02-29: a phase II trial of neoadjuvant therapy with concurrent chemotherapy and full-dose radiation therapy followed by surgical resection and consolidative therapy for locally advanced non-small cell carcinoma of the lung. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;84:456-463.
- ⁹¹Kelsey CR,Light KL,Marks LB. Patterns of failure after resection of non-small-cell lung cancer: implications for postoperative radiation therapy volumes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;65:1097-1105.
- ⁹²Corso CD,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;10:148-155.
- ⁹³Spoelstra FOB,et al. Variations in target volume definition for postoperative radiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer: analysis of an international contouring study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 76:1106-1113.
- ⁹⁴Ashworth AB,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;15:346-355.
- ⁹⁵Milano MT,Katz AW,Okunieff P. Patterns of recurrence after curative-intent radiation for oligometastases confined to one organ. Am J Clin Oncol 2010;33:157-163.
- ⁹⁶Salama JK,et al. An initial report of a radiation dose-escalation trial in patients with one to five sites of metastatic disease. Clin Cancer Res 2008;14:5255-5259.
- ⁹⁷Gomez DR,et al. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre,randomised,controlled,phase 2 study. Lancet Oncol 2016;17:1672-1682.
- ⁹⁸Gomez DR,et al. Local consolidative therapy vs. maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer: long-term results of a multi-institutional,phase II,randomized study. J Clin Oncol 2019;37:1558-1565.
- ⁹⁹Iyengar P,et al. Consolidative radiotherapy for limited metastatic non-small-cell lung cancer: A phase 2 randomized clinical trial. JAMA Oncol 2018;4:e173501.
- ¹⁰⁰Chow E,et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: a systematic review. J Clin Oncol 2007;25:1423-1436.
- ¹⁰¹Lutz S,et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;79:965-976.
- ¹⁰²Cross CK,et al. Prospective study of palliative hypofractionated radiotherapy (8.5 Gy x 2) for patients with symptomatic non-small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;58:1098-1105.
- ¹⁰³Medical Research Council Lung Cancer Working Party. A Medical Research Council (MRC) randomised trial of palliative radiotherapy with two fractions or a single fraction in patients with inoperable non-small-cell lung cancer (NSCLC) and poor performance status. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. Br J Cancer 1992;65:934-941.
- ¹⁰⁴Rodrigues G,et al. Palliative thoracic radiotherapy in lung cancer: An American Society for Radiation Oncology evidence-based clinical practice guideline. Pract Radiat Oncol 2011;1:60-71.
- ¹⁰⁵Koshy M,et al. Comparative effectiveness of aggressive thoracic radiation therapy and concurrent chemoradiation therapy in metastatic lung cancer. Pract Radiat Oncol 2015;5:374-382.
- ¹⁰⁶Nguyen QN,Chun SG,Chow E,et al. Single-fraction stereotactic vs conventional multifraction predominantly nonspine bone metastases: a randomized phase 2 trial. JAMA Oncol 2019;

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。



图像引导热消融治疗原则

一般原则

- 介入放射科医生应积极参与NSCLC患者的多学科讨论和会议（如多学科门诊和/或肿瘤委员会）。
- 关于消融是否可行的决定应由介入放射科医生执行，他们将IGTA作为其实践的重要部分。
- IGTA包括射频消融、微波消融和冷冻消融。IGTA是一种“局部治疗”或“局部消融治疗”¹
- IGTA是一种保留肺实质的技术，FEV1和DLCO最多可暂时降低，恢复后与基线相比在统计学上无法区分。²⁻⁶

评价

- IGTA可考虑用于被视为“高风险”的患者，即肿瘤大部分可通过手术切除，但由于合并症而无法进行手术的患者。如果考虑将IGTA用于高危或临界可手术患者，建议进行多学科评估。
- IGTA已在被认为是“高风险”的患者中成功完成，客观地用一个主要和/或两个或多个次要标准定义。主要标准包括FEV1或DCLO多个次要，次要标准包括51%-60%之间FEV1或DLCO较低，年龄较大≥75岁，肺动脉高压，左室射血分数≤40%，静息或运动时PaO₂<55 mmHg, pCO₂>45 mmHg。⁴
- 如果介入放射科医生或中心对IGTA的可行性或安全性不确定，考虑从大容量的专业中心获得额外的介入放射学意见。

消融

- 每种能量模式都有其优缺点。确定用于消融的能量模式时应考虑靶肿瘤的大小和位置、并发症的风险以及当地专业知识和/或操作员的熟悉程度。⁷

NSCLC的消融治疗

- IGTA是治疗<3 cm NSCLC病灶的一种选择。NSCLC病灶>3cm的消融可能与较高的局部复发率和并发症相关。^{8,9}
- 有证据表明对选定的IA期NSCLC患者、多发性肺癌患者或症状性局部胸部疾病局部区域复发患者使用IGTA。

¹ Lam A, Yoshida EJ, Bui K, et al. Patient and facility demographics related outcomes in early-stage non-small cell lung cancer treated with radiofrequency ablation: a National Cancer Database analysis. J Vasc Interv Radiol 2018;29:1535-1541.

² Dupuy DE, DiPetrillo T, Gandhi S, et al. Radiofrequency ablation followed by conventional radiotherapy for medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. Chest 2006;129:738- 745.

³ Lencioni R, Crocetti L, Cioni R, et al. Response to radiofrequency ablation of pulmonary tumours: a prospective, intention-to-treat, multicentre clinical trial (the RAPTURE study). Lancet Oncol 2008;9:621-628.

⁴ Dupuy DE, Fernando HC, Hillman S, et al. Radiofrequency ablation of stage IA non-small cell lung cancer in medically inoperable patients: Results from the American College of Surgeons Oncology Group Z4033 (Alliance) trial. Cancer 2015;121:3491-3498.

⁵ de Baere T, Tselikas L, Woodrum D, et al. Evaluating cryoablation of metastatic lung tumors in patients--safety and efficacy: The ECLIPSE Trial--interim analysis at 1 year. J Thorac Oncol 2015;10:1468-1474.

⁶ Tada A, Hiraki T, Iguchi T, et al. Influence of radiofrequency ablation of lung cancer on pulmonary function. Cardiovasc Intervent Radiol 2012;35:860-867.

⁷ Abtin F, De Baere T, Dupuy DE, et al. Updates on current role and practice of lung ablation. J Thorac Imaging 2019;34(4):266-277.

⁸ Lee JM, Jin GY, Goldberg SN, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for inoperable non-small cell lung cancer and metastases: preliminary report. Radiology 2004;230:125-134.

⁹ Akeboshi M, Yamakado K, Nakatsuka A, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of lung neoplasms: initial therapeutic response. J Vasc Interv Radiol 2004;15:463-470.

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



新辅助和辅助治疗的全身治疗方案

首选（非鳞癌）

- 顺铂 $75\text{mg}/\text{m}^2$, d1, 培美曲塞二钠 $500\text{mg}/\text{m}^2$, d1, 每21天为一个周期, 共4个周期¹

首选（鳞状细胞癌）

- 顺铂 $75\text{mg}/\text{m}^2$, d1; 吉西他滨 $1250\text{ mg}/\text{m}^2$, d1、d8, 每21天为一个周期, 共4个周期²
- 顺铂 $75\text{mg}/\text{m}^2$, d1; 多西他赛 $75\text{ mg}/\text{m}^2$, d1, 每21天为一个周期, 共4个周期³

其他建议

- 顺铂 $50\text{mg}/\text{m}^2$, d1、d8; 长春瑞滨 $25\text{ mg}/\text{m}^2$, d1、d8、d15、d22, 每28天为一个周期, 共4个周期⁴
- 顺铂 $100\text{mg}/\text{m}^2$, d1; 长春瑞滨 $30\text{ mg}/\text{m}^2$, d1、d8、d15、d22, 每28天为一个周期, 共4个周期^{5,6}
- 顺铂 $75\text{-}80\text{mg}/\text{m}^2$, d1; 长春瑞滨 $25\text{-}30\text{mg}/\text{m}^2$, d1、d8, 每21天为一个周期, 共4个周期
- 顺铂 $100\text{mg}/\text{m}^2$, d1; 依托泊苷 $100\text{ mg}/\text{m}^2$, d1-3, 每28天为一个周期, 共4个周期⁵

在特定情况下

合有其他合并症患者或不能耐受顺铂患者的化疗方案

- 卡铂AUC 6, d1, 紫杉醇 $200\text{mg}/\text{m}^2$, d1, 每21天为一个周期, 共4个周期⁷
- 卡铂AUC 5, d1, 吉西他滨 $1000\text{ mg}/\text{m}^2$, d1、d8, 每21天为一个周期, 共4个周期⁸
- 卡铂AUC 5, d1, 培美曲塞二钠 $500\text{ mg}/\text{m}^2$, d1, 每21天为一个周期, 共4个周期⁹

所有方案均可用于序贯化疗/RT。

既往辅助化疗或无法耐受以铂类为基础的化疗

- 奥希替尼每日 80mg ¹⁰

奥希替尼适用于完全切除的IB-IIIA期或高危IB-IIA期EGFR突变阳性NSCLC患者，这些患者之前接受过辅助化疗或无法耐受以铂类为基础的化疗。

¹Kreuter M, Vansteenkiste J, Fisher JR, et al. Randomized phase 2 trial on refinement of early-stage NSCLC adjuvant chemotherapy with cisplatin and pemetrexed versus cisplatin and vinorelbine: the TREAT study. Ann Oncol 2013;24:986-992.

²Pérol M, Chouaid C, Pérol 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;30:3516-3524.

³Fossella 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;21:3016-3024.

⁴Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-lung cancer. N Engl J Med 2005;352:2589-2597.

⁵Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. N Engl J Med 2004;350:351-360.

⁶Douillard 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;7:719-727.

⁷Strauss GM, Herndon III JE, 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;26:5043-5051.

⁸Usami N, Yokoi K, Hasegawa Y, et al. Phase II study of carboplatin and gemcitabine as adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer: a report from the Central Japan Lung Study Group, CJLSG 0503 trial. Int J Clin Oncol 2010;15:583-587.

⁹Zhang L, Ou W, Liu Q, et al. Pemetrexed plus carboplatin as adjuvant chemotherapy in patients with curative resected non-squamous non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 2014;32:50-56.

¹⁰Wu Y-L, Tsuboi M, He J, et al. Osimertinib in resected EGFR-T790M mutation-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2020;383:1711-1723.

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。



同步放化疗方案

同步放化疗方案[€]

首选（非鳞癌）

- 卡铂AUC 5, d1, 培美曲塞二钠500 mg/m², d1, 每21天为一周期, 进行4个周期; 同步胸部放疗 ^{1,*†‡}
 - 顺铂75mg/m², d1, 培美曲塞二钠500mg/m², d1, 每21天为一个周期, 共3个周期; 同期胸部放疗 ^{2,3,*†‡}
 ±追加4个周期的培美曲塞二钠 500 mg/m² ^{†§}
 - 紫杉醇45-50mg/m²每周一次; 卡铂AUC 2, 同步胸部放疗^{†§}; ±追加2个周期的紫杉醇 200 mg/m²和卡铂 AUC 6 (每21天为一个周期) ^{†§}
 - 顺铂50 mg/m²第1、8、29、36天; 依托泊苷50 mg/m², 第1-5天和第29-33天; 同步胸部放疗 ^{5,6,*†‡}
- 首选（鳞状）
- 紫杉醇45-50mg/m²每周一次; 卡铂AUC 2, 同步胸部RT ^{*,†‡}±追加2个周期的紫杉醇200mg/m²和卡铂AUC 6 (每21天为一个周期) ^{†§}
 - 顺铂50 mg/m²第1、8、29、36天; 依托泊苷50 mg/m², 第1-5天和第29-33天; 同步胸部放疗 ^{5,6,*†‡}

不可切除的, PS 0-1, 在2个或更多周期的根治性同步放化疗后没有疾病进展的 II/III期NSCLC患者的巩固免疫治疗

度伐利尤单抗10 mg/kg, IV, Q2W, 或1500 mg, IV, Q4W, 持续至12个月 (体重为≥月 (公斤)) ^{7,8} (III期, 1类; II期2A类)

[€] 对于肺上沟瘤患者, 建议在放射治疗的同步进行2个周期化疗, 术后再进行2个周期化疗。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;25:313-318.

*方案可作为术前/辅助化疗/RT。

†方案可作为根治性同步化疗/RT放疗。

‡对于符合条件的患者, 同步化疗/放疗方案后可使用度伐利尤单抗。

§如果使用度伐利尤单抗, 如果患者未同时接受全剂量化疗和RT, 则不建议再进行2个周期的化疗。

¹Govindan 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;29:3120-3125.

²Choy 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;87:232-240.

³Senan 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;34:953-962.

⁴Bradley 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;16:187-199.

⁵Albain 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;20:3454-3460.

⁶Curran 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;103:1452-1460.

⁷Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. N Engl J Med 2018;379:2342-2550.

⁸Baverel PG, Dubois VFS, Jin CY, et al. Population pharmacokinetics of durvalumab in cancer patients and association with longitudinal biomarkers of disease status. Pharmacol Ther 2018;103:631-642.

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为, 对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号:
qiyusheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



癌症生存监管

NSCLC长期随访指导

- 癌症监测（见NSCL-16）

- 免疫接种

- 每年流感疫苗接种

- 带状疱疹疫苗

- 肺炎球菌疫苗接种，并酌情重新接种

- 参见NCCN生存指南¹

关于健康管理与咨询¹

- 保持健康的体重

- 采用定期体育锻炼的生活方式（定期体育锻炼：一周中大部分时间进行30分钟中等强度的体育锻炼）

- 健康饮食，注重植物来源

- 如果饮用含酒精饮料，则限制酒精总量

其他健康管理

- 常规血压、胆固醇和血糖监测
- 骨健康：骨密度检测（视情况而定）
- 牙科健康：常规牙科检查
- 日常防晒

资源

- 国家癌症研究所面向未来：癌症治疗后的生活

- <https://www.cancer.gov/publications/patient-education/facing-forward>

癌症筛查建议^{2,3}

这些建议适用于一般风险人群，高风险人群应个体化。

- 结直肠癌：

- [参见NCCN结直肠癌筛查指南](#)

- 前列腺癌：

- [参见NCCN前列腺癌早期检测指南](#)

- 乳腺癌：

- [参见NCCN乳腺癌筛查和诊断指南](#)

¹ACS癌症预防营养和体力活动指南：

<http://www.cancer.org/healthy/eathealthygetactive/acsguidelinesonnutritionphysicalactivityforcancerprevention/index?sitearea=PED>.

²斯隆凯特林纪念癌症中心筛查指南：<https://www.mskcc.org/cancer-care/risk-assessment-screening/screening-guidelines>.

³美国癌症协会癌症早期检测指南：

<http://www.cancer.org/healthy/findcancerearly/cancerscreeningguidelinesamerican-cancer-society-guidelines-for-the-early-detection-of-cancer?siteare>

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



分子和生物标志物分析原则

NSCLC的分子诊断研究

• 已经确定多种基因改变可以影响治疗选择。对肿瘤标本进行这些改变的检测，对于确定潜在有效的靶向治疗以及避免不可能提供临床益处的治疗非常重要。

• 一些靶向治疗的选择方法包括预测性免疫组化分析，这与用于确定肿瘤类型和谱系的免疫组化研究不同。

• 对于分子检测结果的应用和解释至关重要，分子学检测的主要因素包括：

- 使用经过适当认证的实验室，至少获得CLIA认证
- 了解所使用的方法以及这些方法的主要局限性
- 了解通过特定分析检测（和未检测）的变化范围
- 在检测前了解是否对肿瘤样本进行了病理检查和肿瘤富集（即显微解剖、宏观解剖）
- 检测实验室接受的样品类型

• 样本采集和管理：

- 尽管肿瘤检测主要集中于使用FFPE组织，但实验室越来越多地接受其他类型的标本，尤其是未经FFPE方法处理的细胞病理学标本。尽管FDA对多种伴随诊断分析的批准中不包括对细胞块的检测，但当这些样本类型是唯一或最佳材料时，强烈建议对其进行检测。
- 当使用微创技术获取NSCLC分子检测结果的样本时，主要局限性在于：标本量可能不足以进行分子、生物标志物和组织学检测。因此，支气管镜医生和介入放射科医生应获取足够的组织，以进行所有适当的检测。
- 当组织极少时，实验室应采取技术，最大限度地利用组织进行分子和辅助检测，包括用于小活检的专用组织学流程，包括用于诊断和预检检测的“预”切片。

• 检测方法

- 下文逐一列举了适当可行的检测方法；但是，使用时通常需要考虑几种方法：
 - ◊ 用于临床实验室的二代测序（NGS）。并非所有类型的改变都能通过单独NGS分析检测到，重要的是熟悉单独分析或联合分析可识别的改变类型。
 - ◊ 此时，建议在可行的情况下，通过广泛的、基于检测组合的方法进行检测，常用NGS进行检测。对于那些在广泛的检测组合中没有可识别的驱动癌基因的患者（尤其是在从不吸烟者），考虑基于RNA的NGS，如果尚未进行检测，最大限度地检测融合事件。
 - ◊ 实时聚合酶链反应（PCR）可在高度针对性的方式下使用（针对特定突变）。当采用这项技术时，仅评估分析所针对的那些特定突变。
 - ◊ Sanger测序需要最大程度的肿瘤富集。未改良的Sanger测序不适用于检测富集后肿瘤仍小于25%至30%的肿瘤样本的突变检测，重要的是也不适用于鉴定亚克隆事件（如耐药突变）。如果使用Sanger测序，几乎总是推荐肿瘤富集方法。
 - ◊ 可以使用其他方法，包括上面未列出的复合方法（即SNaPshot、MassARRAY）。
 - ◊ 荧光原位杂交（FISH）分析用于许多检测拷贝数、扩增和结构改变（如基因重排）的分析。
 - ◊ IHC专门用于某些特定分析，可以作为其他分析的有用替代或筛选分析。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



分子和生物标志物分析原则

• 分子靶点分析

- ▶ 下文所述的突变/改变通常以非重叠方式出现，尽管1%-3%的NSCLC可能同时发生突变。
- ▶ EGFR（表皮生长因子受体）基因突变：EGFR是一种受体酪氨酸激酶，通常存在于上皮细胞表面，在多种人类恶性肿瘤中过度表达。
 - ◊ 最常见的EGFR突变（外显子19缺失，外显子21的p.L858R点突变）与口服EGFR酪氨酸激酶抑制剂（TKI）治疗的反应性相关；最新数据表明，在任何治疗方案中，无敏感EGFR突变的肿瘤都不应使用EGFR TKI治疗。
 - ◊ 对诊断性活检或手术切除样本进行EGFR突变的分子检测，以确保EGFR突变结果可用于IIIB-IIIA期或高危IB-IIA期NSCLC患者的辅助治疗决策。
 - ◊ EGFR中许多不太常见的突变（累计约占EGFR突变阳性NSCLC的10%（即外显子19插入，p.L861Q, p.G719X, p.S768I）也与EGFR TKI治疗的反应性相关，尽管这类研究患者的数据较少。
 - ◊ EGFR外显子20（EGFRex20）突变是一组异质性突变，其中一些突变对靶向治疗有反应，需要详细了解具体的改变。
 - EGFR p.T790M最常见的是作为对第一代和第二代EGFR TKI的反应和耐药机制而产生的突变。在第一代或第二代TKI（p.T790M为主要耐药机制）进展的患者中，第三代TKI通常有效。如果在没有EGFR TKI治疗的情况下观察到p.T790M，则需要进行遗传咨询和可能的种系基因检测。
 - 大多数其他EGFRex20改变是一组不同的框内重复或插入突变。
 - 这些通常与EGFR TKI治疗缺乏反应有关，但有部分例外：
 - p.A763_Y764; INSQEA与TKI治疗敏感性相关
 - p.A763_Y764; InSLQEA可能与TKI治疗的敏感性有关
 - 因此，EGFRex20插入突变的特异性序列非常重要，一些分析将在不指定序列的情况下确定是否存在EGFRex20插入。在这种情况下，需要进行额外的检测以进一步阐明EGFRex20的插入。
 - ◊ 随着NGS检测应用的增加，越来越多的EGFR变体被发现；然而，个体改变的临床意义不太可能得到很好的确定。
 - ◊ 一些临床病理特征，如吸烟状况、种族和组织学与EGFR突变的存在是相关的；然而，这些特征不应用于需要进行检测的患者。
 - ◊ 检测方法：实时PCR、Sanger测序（最好与肿瘤富集相结合）和NGS是检测EGFR突变状态最常用的方法。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



分子和生物标志物分析原则

• 分子靶点分析（续）

- **ALK（间变性淋巴瘤激酶）基因重排：** ALK是一种受体酪氨酸激酶，可在NSCLC中重排，通过ALK激酶结构域导致失调和不适当的信号传导。
 - ◊ ALK最常见的融合伴侣是棘皮动物微管相关蛋白样4（EML4），尽管已经确定了多种其他融合伴侣。
 - ◊ ALK重排的存在与口服ALK-TKIs的反应性有关。
 - ◊ 一些临床病理特征如吸烟状态和组织学与ALK重排的存在相关；然而，这些特征不应用于选择需要进行检测的患者。
 - ◊ 检测方法：FISH分离探针方法是第一种广泛应用的方法。IHC可以作为一种有效的筛选策略使用。FDA批准的IHC（ALK[D5F3]CDx分析）可作为独立试验使用，无需FISH确认。许多NGS方法可以检测ALK融合。靶向实时PCR检测在某些环境中使用，但不太可能检测到与新伴侣的融合。
- **ROS1（ROS原癌基因1）基因重排：** ROS1是一种受体酪氨酸激酶，可在NSCLC中重排，导致通过ROS1激酶结构域的失调和不适当的信号传导。
 - ◊ 在ROS1中可以看到许多融合伴侣，常见的融合伴侣包括：CD74、SLC34A2、CCDC6和FIG。
 - ◊ ROS1重排的存在与口服ROS1 TKIs的反应性相关。
 - ◊ 一些临床病理特征，如吸烟状态和组织学与ROS1重排的存在相关；然而，这些特征不应用于选择需要进行检测的患者。
 - ◊ 检测方法：可以采用FISH分离探针方法；然而，它可能未检测到FIG-ROS1变体。可以采用IHC方法；然而，ROS1融合的IHC特异性较低，后续验证性检测是利用ROS1 IHC作为筛查方式的必要组成部分。许多NGS方法可以检测ROS1融合，尽管基于DNA的NGS可能检测不到ROS1融合。靶向实时PCR检测在某些环境中使用，尽管它们不太可能检测到与新伴侣的融合。
- **BRAF（B-Raf原癌基因）点突变：** BRAF是丝氨酸/苏氨酸激酶，是经典MAP/ERK信号通路的一部分。激活BRAF突变导致通过MAP/ERK途径的不受调控的信号传导。
 - ◊ 在NSCLC中可以看到BRAF突变。导致氨基酸600位（p.V600E）改变的特异性突变的存在与口服BRAF和MEK抑制剂联合治疗的反应性有关。
 - ◊ 注意，在NSCLC中观察到BRAF的其他突变，这些突变对治疗选择的影响目前尚不清楚。
 - ◊ 检测方法：实时PCR、Sanger测序（最好与肿瘤富集相结合）和NGS是检测BRAF突变状态最常用的方法。虽然一种抗BRAF p.V600E特异性单克隆抗体在市场上可以买到，并且一些研究已经使用这种方法进行了检查，但只有在广泛验证后才能使用。
- **KRAS（KRAS原癌基因）点突变：** KRAS是一种具有内在GTPase活性的G蛋白，激活突变通过MAP/ERK途径导致不受调控的信号传导。
 - ◊ KRAS突变最常见于密码子12，尽管在NSCLC中也可以看到其他突变。
 - ◊ 与没有KRAS突变的肿瘤患者相比，KRAS突变的存在是生存率低的预后。
 - ◊ KRAS突变与EGFR TKI治疗反应性降低有关。
 - ◊ 由于靶点重叠突变的概率较低，已知KRAS突变阳性的患者不太可能从进一步的分子检测中获益。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



分子和生物标志物分析原则

• 分子靶点分析（续）

► MET（间充质上皮转化）外显子14（METex14）跳跃变异：MET是一种受体酪氨酸激酶。导致外显子14缺失的突变可能发生在NSCLC中。METex14的丢失会导致失调和不适当的信号传导。

◊ METex14跳跃突变的存在与口服MET-TKIs的反应性相关。

◊ 大范围的分子改变导致METex14跳跃。

◊ 检测方法：基于NGS的检测是检测METex14跳跃事件的主要方法，基于RNA的NGS在检测方面表现出改进。IHC不是检测METex14跳跃的方法。

► RET（在转染过程中重排）基因重排：RET是一种受体酪氨酸激酶，可在NSCLC中重排，导致通过RET激酶结构域的失调和不适当的信号传导。

◊ 常见的融合伴侣是KIF5B、NCOA4和CCDC6；然而，已经确定了许多其他融合伴侣。

◊ RET重排的存在与口服RET TKIs的反应性相关，而与融合伴侣无关。

◊ 检测方法：可以采用FISH分离探针方法；但是，它可能检测不出某些融合。靶向实时逆转录酶PCR检测在某些情况中使用，尽管它们不太可能检测到与新伴侣的融合。基于NGS的方法具有很高的特异性，基于RNA的NGS比基于DNA的NGS更适合用于融合检测。

► NTRK1/2/3（神经营养酪氨酸受体激酶）基因融合

◊ NTRK1/2/3是酪氨酸受体激酶，在NSCLC和其他肿瘤类型中很少重排，导致失调和不适当的信号传导。

◊ 已经确定了许多融合伴侣。

◊ 迄今为止，除了没有其他驱动因素的改变外，没有发现与这些融合相关的具体临床病理特征。

◊ NTRK1/2/3的点突变通常是非激活性的，尚未与靶向治疗相关研究。

◊ 检测方法：各种方法可用于检测NTRK1/2/3基因融合，包括：FISH、IHC、PCR和NGS；可能出现假阴性。IHC方法因某些组织中的基线表达而变得复杂。FISH检测可能需要至少3个探针组进行全面分析。NGS检测可以检测广泛的变化。基于DNA的NGS可能检测不到NTRK1和NTRK3融合。

• 如果在开始治疗之前不能合理地完成对所有生物标志物的完整评估，那么如果可以损坏样本进行取样和检测，那么就考虑在第一线治疗的进展中重复进行批量检测或选择的生物标志物检测。

• 在靶向治疗的进展情况下进行检测：

► 对于以上列出的许多分析物，人们越来越认识到耐药性的分子机制。对靶向治疗期间的肿瘤发生进展，对肿瘤样本进行重新检测，可以阐明下一步的适当治疗：

◊ 对于接受EGFR TKI治疗的潜在EGFR致敏突变患者，最低限度的适当检测包括对p.T790M的高灵敏度评估；当没有证据表明p.T790M存在时，可通过检测其他耐药机制（MET扩增、ERBB2扩增）来指导患者进行其他治疗。p.T790M的存在可指导患者进行第三代EGFR TKI治疗。.

- 检测EGFR p.T790M的分析应设计为具有至少5%等位基因部分的分析灵敏度。原始致敏突变可在许多分析中用作内部对照，以确定p.T790M是否在检测范围内（如果作为亚克隆事件存在）。

◊ 对于接受过ALK-TKI治疗的潜在ALK重排患者，目前尚不清楚识别特异性酪氨酸激酶结构域突变，是否能确定下一步的治疗，尽管一些初步数据表明特异性激酶结构域突变可能影响下一步治疗。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。



分子和生物标志物分析原则

• **PD-L1（程序性死亡配体1）：** PD-L1是一种共调节分子，可在肿瘤细胞上表达并抑制T细胞介导的细胞死亡。T细胞表达PD-1，一种负性调节因子，与包括PD-L1（CD274）或PD-L2（CD273）在内的配体结合。在PD-L1存在的情况下，T细胞活性受到抑制。

► 检查点抑制剂抗体阻断PD-1和PD-L1相互作用，从而改善内源性T细胞的抗肿瘤作用。

► 检测PD-L1可用于确定最有可能对一线抗PD-1/PD-L1产生反应的疾病。

◊ 已经开发了多种抗体克隆用于IHC检测PD-L1的表达，虽然有几种抗体克隆显示出相对等价，但也有一些没有。

◊ NSCLC中PD-L1在IHC的结果通常集中于在任何水平上表达膜染色的肿瘤细胞的比例，因此是一个线性变量；其他肿瘤类型的评分系统可能出现不同结果。

◊ 基于肿瘤比例评分（TPS），FDA批准的PD-L1作为辅助诊断指导了帕博利珠单抗在NSCLC患者中的应用。TPS是在任何强度下显示部分或完全膜染色的活肿瘤细胞的百分比。

◊ 阳性和阴性检测的定义取决于所采用的特定抗体和平台，这可能是每个检查点抑制剂治疗是唯一的。PD-L1的多种不同检测方法的潜力引起了病理学家和肿瘤学家的关注。

◊ 虽然PD-L1表达在致癌驱动因素（译者注：基因检测阳性）患者中可能升高，但针对致癌驱动因素的靶向治疗应优先于免疫检查点抑制剂的治疗。

• 血浆游离细胞/循环肿瘤DNA检测：

► 血浆游离细胞/循环肿瘤DNA检测不应代替组织学诊断。

► 一些实验室提供检测外周循环中核酸分子变化的检测，最常见于经过处理的血浆（有时称为“液体活组织检查”）。

► 研究表明，游离细胞肿瘤DNA检测通常特异性很高，但敏感性显著降低了，假阴性率高达30%。

► 血浆游离细胞肿瘤DNA的分析性能特征标准尚未建立，与基于组织的检测相比，没有关于此类检测的推荐性能特征的指南。

► 游离细胞肿瘤DNA检测可以识别与拟检测的病变无关的改变，例如，不确定潜能的克隆造血（CHIP）。

► 在特定的临床情况下，可以考虑使用游离细胞/循环肿瘤DNA检测，尤其是：

◊ 如果患者在医学上不适合进行侵入性组织取样。

◊ 在初始诊断环境中，如果在病理证实NSCLC诊断后，没有足够的材料进行分子分析，只有在计划对所有未确定致癌因素的患者进行后续组织分析的情况下，才应使用游离细胞/循环肿瘤DNA（参见NSCL-18，了解具有可用靶向治疗选择的致癌因素）。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



识别转移性NSCLC患者新疗法的新的生物标记物

基因改变（即，驱动事件）	在肺癌中具有抗驱动事件的有效靶向药物
高水平MET扩增	克唑替尼 1-2卡马替尼 ³
ERBB2 (HER2) 突变	Ado-曲妥珠单抗 ⁴ (译者注: T-DM1) Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki (译者注: DS-8201) ⁵

¹ Ou SH,Kwak EL,Siwak-Tapp C,et al. Activity of crizotinib (PF02341066),a dual mesenchymal-epithelial transition (MET) and anaplastic lymphoma kinase (ALK)inhibitor,in a non-small cell lung cancer patient with de novo MET amplification. J Thorac Oncol 2011;6:942-946.

² Camidge RD,Ou S-HI,Shapiro G,et al. Efficacy and safety of crizotinib in patients with advanced c-MET-amplified non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 2014;32(Suppl 5):Abstract 8001.

³ Wolf J,Seto T,Han JY,et al; GEOMETRY mono-1 Investigators. Capmatinib in MET exon 14-mutated or MET-amplified non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2020;383:944-957.

⁴ Li BT,Shen R,Buonocore D,et al. Ado-trastuzumab emtansine in patients with HER2 mutant lung cancers: Results from a phase II basket trial. J Clin O 2537.

⁵ Smit EF,Nakagawa K,Nagasaka Met al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients with HER2-mutated metastatic non-small cell lung can DESTINY-Lung01[abstract]. J Clin Oncol 2020;38:Abstract 9504.

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。



晚期或转移性疾病的靶向治疗或免疫治疗

初始治疗期间的监测

- 在2个周期后进行反应评估，然后每2-4个周期对已知疾病部位进行CT检查，有无对比剂或临床指示。

后续治疗期间的监测

- 每6-12周对已知疾病部位进行CT反应评估，无论是否使用对比剂。CT扫描的时间选择是临床参数的决定。

EGFR突变阳性

(如外显子19缺失或L858R)

一线治疗

阿法替尼¹

厄洛替尼²

达克替尼³

吉非替尼^{4,5}

奥希替尼⁶

厄洛替尼+雷莫芦单抗⁷

厄洛替尼+贝伐珠单抗*（非鳞）⁸

后续治疗

奥希替尼⁹

EGFR外显子20插入突变阳性

后续治疗

埃万妥单抗-vmjw¹⁰

KRAS G12C突变阳性

后续治疗

Sotorasib¹¹

ALK重排阳性

一线治疗

阿来替尼^{12,13}

布加替尼¹⁴

色瑞替尼¹⁵

克唑替尼^{12,16}

劳拉替尼¹⁷

后续治疗

阿来替尼^{18,19}

布加替尼²⁰

色瑞替尼²¹

劳拉替尼²²

*FDA批准的生物仿制药是贝伐珠单抗的合适替代品。**持续维持是指在没有疾病进展的情况下，超过4-6个周期，使用至少一种一线药物。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。

PD-L1 ≥1%

一线治疗 **

帕博利珠单抗⁴⁰⁻⁴²

(卡铂或顺铂)/培美曲塞二钠/ 帕博利珠单抗（非鳞）⁴³

卡铂/紫杉醇/贝伐珠单抗*/阿替利珠单抗（非鳞）⁴⁴

卡铂/（紫杉醇或白蛋白结合紫杉醇）/帕博利珠单抗（鳞癌）⁴⁵

卡铂/白蛋白结合紫杉醇/ 阿替利珠单抗（非鳞）⁴⁶

纳武单抗/伊匹木单抗⁴⁷

纳武单抗/伊匹木单抗/培美曲塞二钠 / (卡铂或顺铂)（非鳞）⁴⁸

纳武单抗/伊匹木单抗/紫杉醇/卡铂（鳞状）⁴⁸

PD-L1 ≥50% (除上述内容外)

一线治疗**

阿替利珠单抗⁴⁹

西米普利单抗⁵⁰

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



- ¹ Yang JC,Wu YL,Schuler M,et al. Afatinib versus cisplatin based chemotherapy for EGFR mutation positive lung adenocarcinoma (LUX Lung 3 and LUX Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised,phase 3 trials. Lancet Oncol 2015;16:141-151.
- ² 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;13:239-246.
- ³ Wu Y-L,Cheng Y,Zhou X,et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomized,open-label,phase 3 trial. Lancet Oncol 2017;18:1454-1466.
- ⁴ Mok TS,Wu YL,Thongprasert S,et al. Gefitinib or carboplatin paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med 2009;361:947-957.
- ⁵ Douillard JY,Ostrosky G,Cobo M,et al. First line gefitinib in Caucasian EGFR mutation positive NSCLC patients: a phase IV,open label,single arm study. Br J Cancer 2014;110:55-62.
- ⁶ Soria JC,Ohe Y,Vansteenkiste J,et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018;378:113-125.
- ⁷ Nakagawa K,Garon EB,Seto T,et al. Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated,EGFR-mutated,advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised,double-blind,placebo-controlled,phase 3 trial. Lancet Oncol 2019;20:1655-1669.
- ⁸ Saito H,Fukuhara T,Furuya N,et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label,randomised,multicentre,phase 3 trial. Lancet Oncol 2019;20:625-635.
- ⁹ Mok TS,Wu YL,Ahn MJ,et al. Osimertinib or platinum pemtrexed in EGFR T790M positive lung cancer. N Engl J Med 2017;376:629-640.
- ¹⁰ Sabari JK,Shu CA,Park K,et al. OA04.04 Amivantamab in post-platinum EGFR exon 20 insertion mutant non-small cell lung cancer [abstract]. J Thorac Oncol 2021;16:S108-S109.
- ¹¹ Skoulidis F,Li BT,Dy GK,et al. Sotorasib for lung cancers with KRAS p.G12C mutation. N Engl J Med. 2021 Jun 4. Epub ahead of print.
- ¹² Peters S,Camidge DR,Shaw AT,et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2017;377:829-838.
- ¹³ Hida T,Nohikura H,Kondo M,et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label,randomisedphase 3 trial. Lancet 2017;390(10089):29-39.
- ¹⁴ Camidge DR,Kim HR,Ahn JC-H,et al. Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. N Eng J Med 2018;379:2027-2039.
- ¹⁵ Soria JC,Tan DS,Chiari R,et al. First line ceritinib versus platinum based chemotherapy in advanced ALK rearranged non small cell lung cancer (ASCEND 4): a randomised,open label,phase 3 study. Lancet 2017;389:917-929.
- ¹⁶ Solomon BJ,Mok T,Kim DW,et al. First line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 2014;371:2167-2177.
- ¹⁷ Shaw AT,Bauer TM,de Marinis F,et al. First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lungcancer. N Engl J Med 2020;383:2018-2029.

- ¹⁸ Ou SI,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;34:661-668.
- ²⁰ 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;17:234-242.
- ¹⁹ 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 Clin Oncol 2017;35:2490-2498.
- ²¹ Shaw AT,Kim TM,Criollo L,et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised,controlled,open-label,phase 3 trial. Lancet Oncol 2017;18:874-886.
- ²² Solomon BJ,Besse B,Bauer TM,et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer: results from a global phase 2 study. Lancet Oncol 2018;19:1654-1667.
- ²³ Lim SM,Kim HR,Lee JS,et al. Open-label,multicenter,phase II study of ceritinib in patients with non-small-cell lung cancer harboring ROS1 rearrangement. J Clin Oncol 2017;35:2613-2618.
- ²⁴ Shaw AT,Ou SH,Bang YJ,et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2014;371:1963-1971.
- ²⁵ Drilon A,Siena S,Dziadziszko R,et al. 恩曲替尼 in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials. Lancet Oncol 2020;21:261-270.
- ²⁶ Shaw AT,Solomon BJ,Besse B,et al. ALK resistance mutations and efficacy of lorlatinib in advanced anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2019;37:1370-1379.
- ²⁷ Planchard D,Smit EF,Groen HJM,et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label,phase 2 trial. Lancet Oncol 2017;18:1307-1316.
- ²⁸ Planchard D,Besse B,Groen HJM,et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E) mutant metastatic non small cell lung cancer: an open label,multicentre phase 2 trial. Lancet Oncol 2016;17:984-993.
- ²⁹ Planchard D,Besse B,Kim TM,et al. Updated survival of patients (pts) with previously treated BRAF V600E-mutant advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) who received dabrafenib (D) or D + trametinib (T) in the phase II BRF113928 study [abstract]. J Clin Oncol 2017;35: Abstract 9075.
- ³⁰ Drilon A,Laetsch TW,Kummar W,et al. Efficacy of 拉罗替尼 in TRK fusion-positive cancers in adults and children. N Engl J Med 2018;378:731-739.
- ³¹ Doebele RC,Drilon A,Paz-Ares L,et al. 恩曲替尼 in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. Lancet Oncol 2020;21:271-282.
- ³² Wolf J,Seto T,Han JY,et al; GEOMETRY mono-1 Investigators. Capmatinib in MET exon 14-mutated or MET-amplified non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2020;383:944-957.
- ³³ Drilon A,Clark JW,Weiss J,et al. Antitumor activity of crizotinib in lung cancers harboring a MET exon 14 alteration. Nat Med 2020;26:47-51.
- ³⁴ Paik PK,Felip E,Veillon R,et al. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. N Engl J Med 2020;383:931-943.
- ³⁵ Drilon A,Oxnard GR,Tan DSW,et al. Efficacy of selpercatinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2020;383:813-824.
- ³⁶ Gainor JF,Curigliano G,Kim D-W,et al. Registrational dataset from the phase I/II ARROW trial of pralsetinib (BLU-667) in patients (pts) with advancedRET fusion+ non-small cell lung cancer (NSCLC)[abstract]. J Clin Oncol 2020;38:Abstract 9515.
- ³⁷ Drilon A,Wang L,Hasanovic A,et al. Response to cabozantinib in patients with RET fusion-positive lung adenocarcinomas. Cancer Discov 2013;3:630-635.
- ³⁸ Drilon A,Rekhtman N,Arcila M,et al. Cabozantinib in patients with advanced RET-rearranged non-small-cell lung cancer: an open-label,single-centre,phase2,single-arm trial. Lancet Oncol 2016;17:1653-1660.
- ³⁹ Lee SH,Lee JK,Ahn MJ,et al. Vandetanib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer-harboring RET rearrangement: a phase II clinical trial. Ann Oncol 2017;28:292-297.
- ⁴⁰ Reck M,Rodriguez Abreu D,Robinson AG,et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1 positive non small cell lung cancer. N Engl J Med 2016;375:1823-1833.
- ⁴¹ 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. Lancet Oncol 2016;17:1497-1508.
- ⁴² Mok TSK,Wu YL,Kudaba I,et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated,PD-L1-expressing,locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (Keynote-042): a randomized open-label,controlled,phase 3 trial. Lancet 2019;393:1819-1830.
- ⁴³ Gandhi L,Rodriguez-Abreu D,Gadgeel S,et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018;378:2078-2092.
- ⁴⁴ Socinski M,Jotte R,Cappuzzo F,et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. N Engl J Med 2018;378:2288-2301.
- ⁴⁵ Paz-Ares L,Luft A,Vincente D,et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018;379:2040-2051.
- ⁴⁶ West H,McCleod M,Hussein M,et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre,randomised,open-label,phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019;20:924-937.
- ⁴⁷ Hellmann MD,Paz-Ares L,Bernabe Caro,R,et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2019;381:2020-2031.
- ⁴⁸ Paz-Ares L,Ciuleanu TE,Cobo M,et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international,randomised,open-label,phase 3 trial. Lancet Oncol 2021;22:198-211.
- ⁴⁹ Herbst RS,Giaccone G,de Marinis F,et al. Atezolizumab for first-line treatment of PD-L1-selected patients with NSCLC. N Engl J Med 2020;382:1229-1239.
- ⁵⁰ Sezer A,Kilicak S,Gümüş M,et al. Osimertinib in patients (pts) with treatment of advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): a multicentre,open-label,global,phase 3,2021;397:592-604.

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信
号qiyuisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



晚期或转移性疾病的系统治疗——初始系统性全身治疗选择^{a,b}

腺癌, 大细胞, NSCLCNOS (PS 0-1)

PD-1或PD-L1抑制剂无禁忌症^c

首选

- 帕博利珠单抗/卡铂/培美曲塞二钠 (1类) ^{1,2,d}
- 帕博利珠单抗/顺铂/培美曲塞二钠 (1类) ^{2,d}

其他建议

- 阿替利珠单抗/卡铂/紫杉醇/贝伐珠单抗^e (1类) ^{3,d,f,g,h}
- 阿替利珠单抗/卡铂/白蛋白结合紫杉醇^{4,d}
- 纳武单抗/伊匹木单抗^{5,d}
- 纳武单抗/伊匹木单抗/培美曲塞二钠/ (卡铂或顺铂) ^{6,d} (1类)

PD-1或PD-L1抑制剂的禁忌症^c

在特定情况下可用

- 贝伐珠单抗e/卡铂/紫杉醇 (1类) ^{7,f,g,h}
- 贝伐珠单抗e/培美曲塞二钠/卡铂 ^{7,8,f,g,h}
- 贝伐珠单抗 e/顺铂/培美曲塞二钠 ^{9,f,g,h}
- 卡铂/白蛋白结合紫杉醇 (1类) ¹⁰
- 卡铂/多西他赛 (1类) ¹¹
- 卡铂/依托泊苷 (1类) ^{12,13}
- 卡铂/吉西他滨 (1类) ¹⁴
- 卡铂/紫杉醇 (1类) ¹⁵
- 卡铂/培美曲塞二钠 (1类) ¹⁶
- 顺铂/多西他赛 (1类) ¹¹
- 顺铂/足叶乙甙 (1类) ¹⁷
- 顺铂/吉西他滨 (1类) ^{15,18}
- 顺铂/紫杉醇 (1类) ¹⁹
- 顺铂/培美曲塞二钠 (1类) ¹⁸
- 吉西他滨/多西他赛 (1类) ²⁰
- 吉西他滨/长春瑞滨 (1类) ²¹

腺癌, 大细胞, NSCLCNOS (PS 2)

首选

- 卡铂/培美曲塞二钠 ¹⁶

其他建议

- 卡铂/白蛋白结合紫杉醇 ^{23,24}
- 卡铂/多西他赛 ¹¹
- 卡铂/足叶乙甙 ^{12,13}
- 卡铂/吉西他滨 ¹⁴
- 卡铂/紫杉醇 ¹⁵

在某些情况下有用

- 白蛋白结合紫杉醇 ²²
- 多西他赛 ^{25,26}
- 吉西他滨 ²⁷⁻²⁹
- 吉西他滨/多西他赛 ²⁰
- 吉西他滨/长春瑞滨 ²¹
- 紫杉醇 ³⁰⁻³²
- 培美曲塞二钠 ³³

参考文献

^c PD-1/PD-L1抑制剂治疗的禁忌症可能包括活跃的或先前记录的自身免疫性疾病和/或目前使用的免疫抑制剂，或癌基因的存在（例如，EGFR[外显子19缺失，外显子21中p.L858R点突变]，ALK重排，RET重排），这将预测缺乏益处。

^d 如果在PD-1/PD-L1抑制剂治疗期间发生进展，则不推荐使用PD-1/PD-L1抑制剂。

^e FDA批准的生物仿制药是贝伐珠单抗的合适替代品。

^f 贝伐珠单抗应给予，直到进展。

^g 任何有血小板减少高风险和潜在出血风险的方案与贝伐珠单抗联合。

^h 贝伐珠单抗治疗标准：非鳞NSCLC，近期无咯血史。贝伐珠单抗一起使用并作为维持治疗药物。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。



鳞状细胞癌 (PS 0-1)

PD-1或PD-L1抑制剂无禁忌症^c

首选

- 帕博利珠单抗/卡铂/紫杉醇^{34,d} (1类)

- 帕博利珠单抗/卡铂/白蛋白结合紫杉醇^{34,d} (1类)

其他建议

- 纳武单抗/伊匹木单抗^{5,d}

- 纳武单抗/伊匹木单抗/紫杉醇/卡铂^{6,d} (1类)

PD-1或PD-L1抑制剂的禁忌症^c

在某些情况下有用

- 卡铂/白蛋白结合紫杉醇 (1类)⁹

- 卡铂/多西他赛 (1类)¹¹

- 卡铂/吉西他滨 (1类)¹⁴

- 卡铂/紫杉醇 (1类)¹⁵

- 顺铂/多西他赛 (1类)¹¹

- 顺铂/足叶乙甙 (1类)¹⁷

- 顺铂/吉西他滨 (1类)^{15,18}

- 顺铂/紫杉醇 (1类)¹⁹

- 吉西他滨/多西他赛 (1类)²⁰

- 吉西他滨/长春瑞滨 (1类)²¹

晚期或转移性疾病的系统治疗——初始系统性全身治疗选择^{a,b}

鳞状细胞癌 (PS 2)

首选

- 卡铂/白蛋白结合紫杉醇^{23,24}

- 卡铂/吉西他滨¹⁴

- 卡铂/紫杉醇¹⁵

-

其他建议

- 卡铂/多西他赛¹¹

- 卡铂/足叶乙甙^{12,13}

-

在特定情况下可用

- 白蛋白结合紫杉醇²²

- 多西他赛^{25,26}

- 吉西他滨²⁷⁻²⁹

- 吉西他滨/多西他赛²⁰

- 吉西他滨/长春瑞滨²¹

- 紫杉醇³⁰⁻³²

参考文献

^a在接受紫杉醇或多西他赛（尽管术前用药）后出现过敏反应的患者中，或在禁用标准术前用药（即地塞米松、H2受体阻滞剂、H1受体阻滞剂）的患者中，白蛋白结合紫杉醇可替代紫杉醇或多西他赛。

^b以卡铂为基础的方案通常用于合并症患者或不能耐受顺铂的患者。

^cPD-1/PD-L1抑制剂治疗的禁忌症可能包括活跃的或先前记录的自身免疫性疾病和/或目前使用的免疫抑制剂或存在癌基因（如EGFR[外显子p.L858R点突变]、ALK重排、RET重排），这将预测缺乏益处。

^d如果在PD-1/PD-L1抑制剂治疗期间发生进展，则不推荐使用PD-1/PD-L1抑制剂。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



晚期或转移性疾病的系统治疗——维持治疗选择

维持疗法

- 持续维持是指在没有疾病进展的情况下，在4-6个周期之后，使用至少一种一线药物。转换维持治疗模式是指在无疾病进展、初始治疗4-6个周期后的情况下，开始使用不包含在一线治疗方案中的药物。
- 如果患者接受一线免疫治疗，则应接受维持治疗2年。
- 如果患者接受二线免疫治疗，则应接受维持治疗直至病情进展。

腺癌，大细胞，NSCLC

继续维持治疗

- 贝伐珠单抗（1类）
- 培美曲塞二钠（1类）
- 贝伐珠单抗/培美曲塞二钠ⁱ
- 帕博利珠单抗/培美曲塞二钠（1类）^j
- 阿替利珠单抗/贝伐珠单抗（1类）^k
- 纳武单抗/伊匹木单抗^l
- 阿替利珠单抗^m
- 吉西他滨（2B类）

换药维持

- 培美曲塞二钠

鳞状细胞癌（PS 0-2）

继续维持治疗

- 帕博利珠单抗ⁿ
- 纳武单抗/伊匹木单抗^l
- 吉西他滨（2B类）

换药维持（2B类）

- 多西他赛

ⁱ 如果一线治疗给以贝伐珠单抗与培美曲塞二钠/铂类治疗。

^j 如果之前给予的是帕博利珠单抗/卡铂/培美曲塞二钠或帕博利珠单抗/顺铂/培美曲塞二钠。

^k 如果之前给予的是阿替利珠单抗/卡铂/紫杉醇/贝伐珠单抗。

^l 如果之前给予的是纳武单抗 + 伊匹木单抗 ± 化疗。

^m 如果之前给予的是阿替利珠单抗/卡铂/白蛋白结合紫杉醇。

ⁿ 如果之前给予的是帕博利珠单抗/卡铂/（紫杉醇或白蛋白结合紫杉醇）。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



用于系统性或后续转移性疾病治疗

腺癌，大细胞，NSCLCNOS (PS 0-2)

首选（先前未用过IO）：

全身免疫检查点抑制剂^{o,d}

•纳武单抗 (1类)

•帕博利珠单抗 (1类)^q

•阿替利珠单抗 (1类)

其他建议（无以前的IO或以前的IO）：^r

•多西他赛

•培美曲塞二钠

•吉西他滨

•雷莫芦单抗/多西他赛

鳞状细胞癌 (PS 0-2)

首选（先前未用过IO）：

全身免疫检查点抑制剂^{o,d}

•纳武单抗 (1类)

•帕博利珠单抗 (1类)^q

•阿替利珠单抗 (1类)

其他建议（不论是否用过IO）：^r

•多西他赛

•吉西他滨

•雷莫芦单抗/多西他赛

晚期或转移性疾病的系统治疗——进展

腺癌，大细胞，NSCLC^{d,r}

•PS 0-2: 纳武单抗，帕博利珠单抗，或者阿替利珠单抗，

•多西他赛 (2B类)、培美曲塞二钠 (2B类)、吉西他滨 (2B类) 或雷莫芦单抗/多西他赛 (2B类)

•PS 3-4: 最佳支持治疗

•进一步进展的选择是最佳支持治疗或临床试验。

鳞状细胞癌^{d,r}

•PS 0-2: 纳武单抗，帕博利珠单抗，或者阿替利珠单抗，

•多西他赛 (2B类)、吉西他滨 (2B类) 或雷莫芦单抗/多西他赛 (2B类)

•PS 3-4: 最佳支持治疗

•进一步进展的选择是最佳支持治疗或临床试验。

^d 如果在PD-1/PD-L1抑制剂治疗期间发生进展，则不推荐使用PD-1/PD-L1抑制剂

^o 二线研究的其他数据表明，在EGFR+/ALK+/RET+NSCLC中，PD-1/PD-L1抑制剂单药治疗效果较差，与PD-L1表达无关。

^q 帕博利珠单抗被批准用于PD-L1表达水平的NSCLC患者 $\geq 1\%$ ，由FDA批准的试验确定。

^r 如果之前没有给予。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

晚期或转移性疾病的系统治疗

- ¹Langer CJ,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-021study. Lancet Oncol. 2016;17:1497-1508.
- ²Gandhi I,Rodriguez-Abreu D,Gadgeel S,et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018;378:2078-2092.
- ³Socinski M,Jotte R,Cappuzzo F,et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. N Engl J Med 2018;378:2288-2301.
- ⁴West H,McCleod M,Hussein M,et al. West H,McCleod M,Hussein M,et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre,randomised,open-label,phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019;20:924-937
- ⁵Hellmann MD,Paz-Ares L,Bernabe Caro R,et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer. N Eng J Med 2019;381:2020-2031.
- ⁶Paz-Ares L,Ciuleanu TE,Cobo M,et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international,randomised,open-label,phase 3 trial. Lancet Oncol 2021;22:198-211.
- ⁷Sandler A,Gray R,Perry MC,et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small cell lung cancer. N Engl J Med 2006;355:2542-2550.
- ⁸Patel JD,Socinski MA,Garon EB,et al. Pointbreak: a randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 2013;31:4349-4357.
- ⁹Borles F,Scherperel A,Rittmeywr A,et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab,cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small cell lung cancer: AVAPERL. J Clin Oncol 2013;31:3004-3011.
- ¹⁰Socinski 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-smallcell lung cancer: final results of a phase III trial. J Clin Oncol 2012;30:2055-2062.
- ¹¹Fossella F,Periera 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 TAX326 study group. J Clin Oncol 2003;21(16):3016-3024.
- ¹²Klustersky J,Sculier JP,Lacroix H,et al. A randomized study comparing cisplatin or carboplatin with etoposide in patients with advanced non-small cell lung cancer: European Organization for Research andTreatment of Cancer Protocol 07861. J Clin Oncol 1990;8:1556-1562.
- ¹³Frasci G,Comella P,Panza N,et al. Carboplatin-oral etoposide personalized dosing in elderly non-small cell lung cancer patients. Gruppo Oncologico Cooperativo Sud-Italia. Eur J Cancer 1998;34:1710-1714.
- ¹⁴Danson 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 non-small cell carcinoma. Cancer 2003;98:542-553.
- ¹⁵Ohe 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;18:317-323.
- ¹⁶Scagliotti GV,Kortsik C,Dark GG,et al. Pemetrexed combined with oxaliplatin or carboplatin as first-line treatment in advanced non-small cell lung cancer: a multicenter,randomized,phase II trial. Clin Cancer Res 2005;11:690-696.
- ¹⁷Cardenal F,Lopez-Cabrero MP,Anton A,et al. Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 1999;17:12-18.
- ¹⁸Scagliotti GV,Parikh P,von Pawel J,et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage NSCLC. J Clin Oncol 2008;26:3543-3551.
- ¹⁹Schiller JH,Harrington D,Belani CP,et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. N Engl J Med 2002;346:92-98.
- ²⁰Pujol 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;16:602-610.
- ²¹Tan 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;49:233-240.
- ²²Green M,Manikhas G,Orlov S,et al. Abraxane®, a novel Cremophor® -free,albumin-bound particle form of paclitaxel for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. Ann Oncol 2006;17:1263-1268.
- ²³Rizvi N,Riely G,Azzoli C,et al. Phase I/II trial of weekly intravenous 130-nm albumin-bound paclitaxel as initial chemotherapy in patients with atage IV non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2008;26:639-643.
- ²⁴Socinski 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-smallcell lung cancer: final results of a phase III trial. J Clin Oncol 2012;30:2055-2062.
- ²⁵Fossella 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;18:2354-2362.
- ²⁶Fidias PM,Dakhil SR,Lyss AP,et al. Phase III study of immmmediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 2009;27:591-598.
- ²⁷Zatloukal P,Kanitz E,Magyari P,et al. Gemcitabine in locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer: the Central European phase II study. Lung Cancer 1998;22:243-250.
- ²⁸Sederholm 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;23:8380-8288.
- ²⁹Perol 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 inductionchemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 2012;30:3516-3524.
- ³⁰Lilenbaum RC,Herndon JE,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;23:190-196.
- ³¹Ceresoli GL,Gregorc V,Cordio S,et al. Phase II study of weekly paclitaxel as second-line therapy in patients wit h advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2004;44:231-239.
- ³²Yasuda 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;66:347-352.
- ³³Hanna NH,Sheperd FA,Fossella FV,et al. Randomized phase III study of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol 2004;22:1589-1597.
- ³⁴Paz-Ares L,Luft A,Vincente D,et al. 帕博利珠单抗 plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018;379:2040-2051.

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。



表格 1.T, N, M定义

T	原发肿瘤
TX	原发肿瘤无法评估，或痰、支气管冲洗液中找到恶性细胞证实肿瘤，但影像学或支气管镜无法证实
T0	无原发肿瘤的证据
Tis	原位癌 原位鳞状细胞癌 (SCIS) 原位腺癌 (AIS)：纯贴壁型腺癌，最大径≤3cm
T1	肿瘤最大径≤3cm，周围被肺或脏层胸膜包绕，支气管镜检查未超过叶支气管近端（即，不在主支气管内） T1mi 微浸润腺癌：腺癌(最大径≤3cm)，贴壁为主且浸润灶最大径≤5mm T1a 肿瘤最大径≤1cm。任何大小的浅表、扩散性肿瘤，其侵袭成分仅限于支气管壁，并可能延伸至主支气管近端，也被归类为T1a，但这些肿瘤并不常见。 T1b 肿瘤最大径>1cm，但≤2cm T1c 肿瘤最大径>2cm，但≤3cm
T2	肿瘤>3cm，但≤5cm或具有以下特征之一：(1) 累及主支气管，无论与隆突距离如何，但不累及隆凸；(2) 侵犯脏层胸膜 (PL1或PL2)；(3) 累及肺门的阻塞性肺炎或部分或全肺不张 T2a 肿瘤最大径>3cm，但≤4cm T2b 肿瘤最大径>4cm，但≤5cm
T3	肿瘤>5cm，但≤7cm，或直接侵犯以下任一结构：壁层胸膜 (PL3)、胸壁（包括肺上沟瘤）、膈神经、心包壁层；或在同一肺叶内分散的肿瘤结节
T4	肿瘤最大径>7 cm，或任何大小的肿瘤侵犯以下一个或多个结构：膈肌、纵隔、心脏、大血管、气管、喉返神经、食管、椎体、隆凸、同侧肺不同肺叶单发或多发的肿瘤结节

经伊利诺伊州芝加哥美国外科学院许可使用。此信息的原始来源是斯普林格国际出版社出版的AJCC癌症分期手册，第八版（2017年）。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

表格 1.T, N, M 定义 (继续)

N	区域淋巴结
NX	区域淋巴结无法评估
N0	无区域淋巴结转移
N1	同侧支气管周围和/或同侧肺门和肺内淋巴结转移，包括直接侵犯
N2	同侧纵隔和/或隆突下淋巴结转移
N3	对侧纵隔、对侧肺门、同侧或对侧斜角肌、锁骨上淋巴结转移
 M	 远处转移
M0	无远处转移
M1	远处转移
M1a	对侧肺叶分散的肿瘤结节；胸膜或心包肿瘤结节或恶性胸腔或心包积液 ^a
M1b	单个器官的单个胸外转移（包括单个非区域性淋巴结受累）
M1c	单器官或多器官多发性胸外转移

表格 2. AJCC预后组

	T	N	M	IIIB期	T	N	M
隐匿性癌	TX	N0	M0		T1a	N3	M0
0期	Tis	N0	M0		T1b	N3	M0
IA1期	T1mi	N0	M0		T1c	N3	M0
	T1a	N0	M0		T2a	N3	M0
IA2期	T1b	N0	M0		T2b	N3	M0
IA3期	T1c	N0	M0		T3	N2	M0
	T2a	N0	M0	IIIC期	T3	N3	M0
IB期	T2b	N0	M0		T4	N2	M0
IIA期	T2b	N0	M0		T4	N3	M0
IIB期	T1a	N1	M0	IVA期	任何 T	任何 N	M1a
	T1b	N1	M0		任何 T	任何 N	M1b
	T1c	N1	M0	IVB期	任何 T	任何 N	M1c
	T2a	N1	M0				
	T2b	N1	M0				
	T3	N0	M0				
IIIA期	T1a	N2	M0				
	T1b	N2	M0				
	T1c	N2	M0				
	T2a	N2	M0				
	T2b	N2	M0				
	T3	N1	M0				
	T4	N0	M0				
	T4	N1	M0				

^a大多数肺癌胸腔（心包）积液是肿瘤的结果。然而，在少数病人中，胸膜（心包）液体的多次显微镜检查对肿瘤呈阴性，并且液体无血性，无渗出物。如果肿瘤无关，则应排除渗出液作为分期指标。

经伊利诺伊州芝加哥美国科学院许可使用。此信息的原始来源是斯普林格国际出版社出版的AJCC癌症分期手册，第八版（2017年）。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

表格 3. 《TNM肺癌分类》第八版与第七版描述符的比较 *

描述	第7版T/N/M	第8版T/N/M
T分期		
0 cm (纯贴壁型腺癌最大径≤3cm)	T1a 如果≤2 cm; T1b 如果>2-3 cm	Tis (AIS)
浸润大小≤0.5cm (贴壁为主型腺癌) 最大 径≤3cm	T1a 如果≤2 cm; T1b 如果>2-3 cm	T1mi
≤1 cm	T1a	T1a
>1-2 cm	T1a	T1b
>2-3 cm	T1b	T1c
>3-4 cm	T2a	T2a
>4-5 cm	T2a	T2b
>5-7 cm	T2b	T3
>7 cm	T3	T4
支气管距隆凸<2cm	T3	T2
全肺不张/肺炎	T3	T2
膈肌侵犯	T3	T4
纵隔胸膜侵犯	T3	—
N分期		
无评估、无受累 或区域淋巴结受累	NX, N0, N1, N2, N3	无变化
M分期		
胸腔内转移	M1a	M1a
单纯胸外转移	M1b	M1b
多发性胸外转移	M1b	M1c

*Rami-Porta R, Asamura H, Travis WD, Rusch VW. Lung cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017;67(4):271-286.

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN证据和共识分类

- | | |
|-------|------------------------------|
| 类别 1 | 根据高级别证据，NCCN一致认为干预是适当的。 |
| 类别 2A | 根据较低级别的证据，NCCN一致认为干预是适当的。 |
| 类别 2B | 根据较低级别的证据，NCCN多数认为干预是适当的。 |
| 类别 3 | 根据任何级别的证据，NCCN对干预是否适当存在重大分歧。 |

除非另有说明，所有建议均为2A类。

NCCN优选类别

- | | |
|-----------|---|
| 首选干预 | 基于卓越疗效、安全性和证据的干预措施；以及在适当情况下的患者可承受能力。 |
| 其他建议的干预措施 | 其他干预措施可能疗效欠佳、毒性更大或基于不太成熟数据的推荐；或具有类似结果，但增加了花费成本。 |
| 在某些情况下有用 | 可用于选定（特定）患者群体的其他干预措施（根据建议定义）。 |

所有建议都被认为是适当的。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

讨论

这一讨论与NCCN关于NSCLC的指南相对应。上次更新日期为2020年9月15日。

目录

概述

文献检索标准和指南更新方法	MS-3
危险因素	MS-3
戒烟	MS-4
肺癌筛查	MS-4
分类和预后因素	MS-5

诊断评估

偶发性肺结节	MS-6
较大肿瘤	MS-6

肺癌的病理学评价

腺癌	MS-7
免疫组化染色	MS-9

分期

MS-11	MS-11
-------	-------

预测和预后生物标志物	MS-11
分子生物标志物检测	MS-14
EGFR突变	MS-14
BRAF V600E突变	MS-16
ALK基因重排	MS-17
ROS1重排	MS-17
NTRK基因融合	MS-18

METex14跳跃突变	MS-19
RET重排	MS-19
KRAS突变	MS-19
免疫生物标记物检测：PD-L1表达水平	MS-20
治疗方法	MS-21
手术	MS-21
淋巴结清扫	MS-21
胸腔镜肺叶切除术	MS-22
II A期N2病	MS-22
放射治疗	MS-23
一般原则	MS-23
放疗模拟定位、计划和实施	MS-24
靶区、处方剂量和正常组织剂量限制	MS-24
一般治疗	MS-25
立体定向消融放射治疗	MS-27
全脑放射治疗与立体定向放射外科	MS-28
联合疗法	MS-29
化疗后手术：试验数据	MS-30
术前化疗后手术：试验数据	MS-31
放化疗：试验数据	MS-32
化疗：试验数据	MS-34
靶向治疗	MS-36
EGFR抑制剂：单克隆抗体	MS-54

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



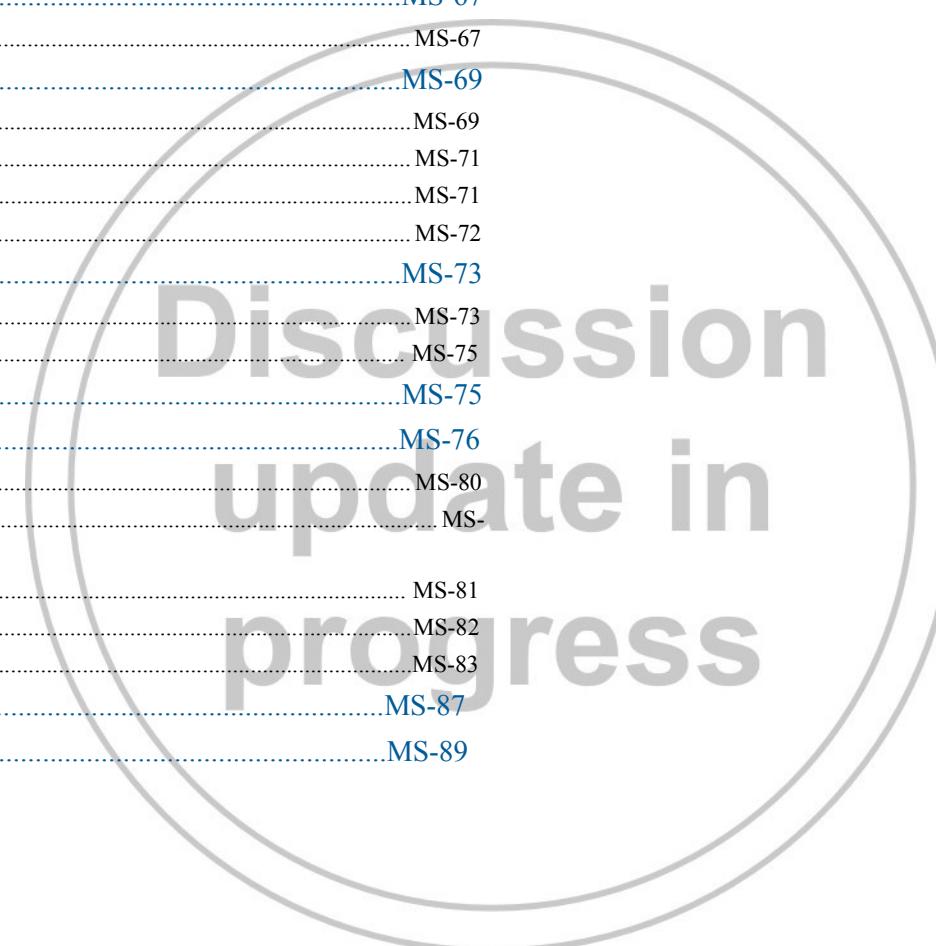
复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

免疫检查点抑制剂	MS-54
维持疗法	MS-65
临床评价	MS-67
治疗前进一步评估	MS-67
初始治疗	MS-69
I期、II期和IIIA期疾病	MS-69
多发性肺癌	MS-71
IIIB期和IIIC期NSCLC	MS-71
局限性转移性疾病	MS-72
术前和术后治疗	MS-73
化疗还是放化疗	MS-73
放射治疗	MS-75
监测	MS-75
复发和远处转移的治疗	MS-76
试验数据	MS-80
一线系统治疗的周期数	MS-
81	
维持疗法	MS-81
初始治疗进展后继续靶向治疗	MS-82
二线及后续系统治疗	MS-83
总结	MS-87
参考文献	MS-89



更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

概述

肺癌是美国癌症死亡的主要原因。¹ 到2020年，估计将诊断出228820例肺癌和支气管癌新病例（男性116300例，女性112520例），并估计有135720例死亡（男性72500例，女性63220例）。² 只有19%的肺癌患者在确诊后存活5年或以上，其中包括NSCLC (NSCLC) 和小细胞肺癌 (SCLC)。³

从2009年到2015年，美国NSCLC的5年相对生存率为25%。³ 然而，近年来在肺癌的筛查、微创诊疗技术、立体定向放射治疗 (SABR)、靶向治疗和免疫治疗等方面取得了很大进展。⁴⁻⁹ 有资格接受靶向治疗或免疫治疗的转移性肺癌患者现在存活时间更长；5年生存率在15%到50%之间，这取决于生物标志物。⁹⁻¹⁹ 因此，肺癌的死亡率一直在下降，尽管肺癌的死亡率仍然高于乳腺癌、前列腺癌、结直肠癌和脑癌的总和。² 肺癌的常见症状包括咳嗽、咯血、呼吸困难、体重减轻和胸痛；有症状的患者更易患慢性阻塞性肺疾病 (COPD)。²⁰

这些NCCN NSCLC指南®于1996年首次发布²¹。随后，NCCN NSCLC专家组每年至少更新一次NCCN指南®；2020年指南共有8次更新。指南更新摘要描述了治疗方案的最新修订，这些修订已纳入本更新讨论文本中（参见本讨论中的NCCN NSCLC指南和摘要）。例如，NCCN NSCLC专家组根据生物医学文献和专家组的经验，对2020年更新版（第1版）的系统治疗方案进行了优选分类，使用以下类别的成员：1) 首选干预措施；2) 其他建议的干预措施；3) 在某些情况下有用的干预措施（见NCCN NSCLC指南）。²² 这些新的偏好类别旨在强调临床实践中的首选方案，而不是取代NCCN的证据和共识类别，如类别1或类别2A。

NCCN指南还为指南中的所有治疗干预措施提供了具体的类别名称，这些名称基于生物医学文献的证据和专家组成员的共识。第1类建议表明，基于高水平证据（如随机三期临床试验），NCCN一致同意（至少85%的专家组投票）干预是适当的。2A类建议表明，NCCN一致认为，基于较低水平的证据（如二期临床试验），干预是适当的。值得注意的是，除非另有说明，否则所有建议均为NCCN指南中的2A类建议。2B类建议表明，NCCN的共识（50%至<85%的专家组投票）表明，基于较低层次的证据，干预是适当的。第3类建议表明，基于任何级别的证据，NCCN不同意（至少50%的专家组投票）干预是适当的。对于要保留在指南中的第3类建议，至少25%的专家组必须投票认为干预是适当的。根据定义，NCCN指南不能包含所有可能的临床个体，也不能取代良好的临床判断或个体化治疗。

文献检索标准和指南更新方法

对PubMed数据库进行电子检索，以获得NSCLC的关键文献，检索词为：NSCLC。选择PubMed数据库是因为它是最广泛使用的医学文献资源和同行评审的索引生物医学文献。通过选择以英文发表的人类研究，搜索结果的范围缩小了。结果仅限于以下文章类型：临床试验，二期；临床试验，三期；临床试验，四期；指南；Meta分析；随机对照试验；系统审查；以及验证研究。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN NSCLC专家组在NCCN指南更新会议期间选择的关键PubMed文章中的数据，以及专家组讨论的与这些指南相关的其他来源的文章，都包含在本版本的讨论部分（例如，印刷前的电子出版物、会议摘要）。如果缺乏高水平的证据，建议将以专家组对低水平证据的审查和专家意见为基础。关于NCCN准则制定和更新的完整细节，请访问www.NCCN.org。

风险因素

肺癌的主要危险因素是吸烟，这是大多数肺癌相关死亡的原因。^{1,23-27} 香烟烟雾含有许多致癌化学物质（如亚硝胺、苯并(a)芘二醇环氧化物）。^{26,28} 肺癌的风险随着每天吸烟的包数和吸烟的年数（即吸烟史的包数）的增加而增加。接触二手烟的非吸烟者患肺癌的相对风险也增加（RR=1.24）；其他研究报告了中度风险（危险比[HR]，1.05）。^{24,28-31} 肺癌的其他可能危险因素包括疾病史（如慢性阻塞性肺病）、癌症史、肺癌家族史和接触其他致癌物（参见www.NCCN.org上的NCCN肺癌筛查指南）。^{32,33} 国际癌症研究机构列出了几种已知能引起肺癌的药物，包括砷、铬、石棉、镍、镉、铍、二氧化硅和柴油烟雾。³⁴⁻³⁶ 石棉是一种已知的致癌物质，它会增加接触空气中纤维的人患肺癌的风险，尤其是吸烟的人。据估计，约3%至4%的肺癌是由石棉接触引起的。³⁷ 石棉也会引起恶性胸膜间皮瘤（参见www.NCCN.org上的NCCN恶性胸膜间皮瘤指南）。氡气，一种由镭226衰变产生的放射性气体，似乎也会导致肺癌。

目前尚不清楚激素替代疗法（HRT）是否会影响女性患肺癌的风险。已经发表了20多项研究，但结果并不一致。在一项大型随机对照研究中，绝经后妇女接受雌激素加孕激素激素替代治疗后，肺癌的发病率没有增加；然而，NSCLC患者的死亡风险增加。³⁸ 在单独服用雌激素的妇女中，肺癌的发病率或死亡风险没有增加。³⁹

戒烟

大约85%到90%的肺癌病例是由吸烟引起的。²⁵ 主动吸烟导致肺癌；与从不吸烟者相比，曾经吸烟者患肺癌的风险更高。吸烟与肺癌以及其他癌症（如食管癌、口腔癌、喉癌、咽癌、膀胱癌、胰腺癌、胃癌、肾癌、卵巢癌、结直肠癌和宫颈癌）和其他疾病和状况之间存在因果关系。²⁵ 吸烟几乎损害身体的每一个器官；吸烟者的死亡率比不吸烟者高。⁴⁰ 与吸烟的人住在一起的人患肺癌的风险增加。²⁹ 使这个问题更加复杂的是，香烟中还含有尼古丁，这是一种很容易上瘾的物质。临床医生应该鼓励戒烟，尤其是癌症患者（参见www.NCCN.org上的NCCN戒烟指南）。⁴¹⁻⁴⁴ 5A的框架是一个有用的工具（即，询问、建议、评估、协助、安排）。⁴⁵ 戒烟最符合病人的利益。持续吸烟与第二原发性癌症、治疗并发症和生存率降低有关。⁴⁶ 一些外科医生不会对当前吸烟者进行手术，因为主动吸烟可能会增加术后肺部并发症。⁴⁷ 然而，不应该用主动吸烟来排除早期肺癌患者接受延长生存期的手术治疗。使用行为咨询和促进戒烟的药物（FDA批准）相结合的项目非常有用。⁴⁸ 美国癌症协会（ACS）有一个戒烟指南。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



可用于促进戒烟的药物包括尼古丁替代品（如口香糖、吸入器、含片、鼻喷雾剂、贴片）、安非他酮缓释剂和伐仑克林。^{49,50}一项研究表明金雀花碱比尼古丁替代疗法更有效，尽管金雀花碱有更多的副作用，如恶心、呕吐和睡眠障碍。⁵¹研究表明，伐仑克林比安非他酮或尼古丁贴片戒烟效果更好。⁵²⁻⁵⁴伐仑克林预防复发的有效性尚未明确。⁵⁵ FDA已经就神经精神症状对伐仑克林发出警告。伐尼克兰也与视觉障碍、运动障碍、无意识和心血管疾病有关；因此，禁止在卡车和公共汽车司机、飞行员和空中交通管制员中使用。⁵⁶⁻⁵⁹伐仑克林的其他副作用包括恶心、梦境异常、失眠和头痛。^{54,60,61}安非他酮也可能与类似的严重神经精神症状有关。尼古丁替代品比伐仑克林或安非他酮的副作用少。⁶²尽管有潜在的不良影响，但对于有动机的患者来说，使用药物促进戒烟可能更有益。⁶²

肺癌筛查

肺癌是全球男性癌症死亡的主要原因，诊断较晚是改善肺癌预后的主要障碍。^{1,63,64}由于局部肿瘤可以通过治疗治愈，并且由于筛查和早期发现似乎可以降低其他实体肿瘤（如宫颈、结肠）的死亡率，肺癌基于人群的筛查方法是合适的。

全国肺癌筛查试验（NLST）（ACRIN方案A6654）是一项随机对照研究，涉及53000多名目前或以前的重度吸烟者，评估了低剂量CT扫描与胸片检测肺癌的风险和益处。⁶⁵ NLST的数据显示，有高危因素的个体使用低剂量CT筛查可将肺癌死亡率降低20%。⁶⁶有高风险因素的人要么是现在或以前吸烟的人，有30年或以上的吸烟史（以前吸烟的人在登记前戒烟达15年），年龄在55至74岁之间，没有肺癌的证据。^{65,67} NCCN、ACS、美国预防服务特别工作组（USPSTF）、美国胸科医生学会、欧洲医学肿瘤学会（ESMO）和其他组织建议对目前和以前吸烟的高危人群使用低剂量CT进行肺癌筛查（见NCCN肺癌筛查指南，可在www.NCCN.org上获得）。⁶⁸⁻⁷¹低剂量CT筛查和随访不能代替戒烟；应向患者提供戒烟咨询（参见www.NCCN.org上的NCCN戒烟指南）。

分类和预后因素

世卫组织根据肺癌的生物学、治疗和预后将其分为两大类：NSCLC（在本指南中讨论）和小细胞肺癌（见www.NCCN.org上的NCCN小细胞肺癌指南）^{72,73}。NSCLC占所有肺癌的80%以上癌症病例，包括两大类型：1) 非鳞状细胞癌（包括腺癌、大细胞癌等亚型）；鳞状细胞（表皮样）癌3。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号:
[qiyisheng222](http://www.QQ.com)或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

腺癌是美国最常见的肺癌亚型，也是非吸烟者最常发生的组织学改变。2011年，一个国际小组修订了肺腺癌的分类（见本讨论中的肺癌病理评估），该分类已被世卫组织采纳。⁷²⁻⁷⁴所有的NSCLC都应根据WHO指南的亚型进行分类。⁷³最近，NCCN NSCLC小组对病理学部分进行了广泛的修订（参见本讨论中NCCN NSCLC和肺癌病理学评估指南中的病理学回顾原则）。最近的一些变化包括增加了关于腺鳞癌、大细胞癌和类癌的信息。某些预后因素可预测NSCLC患者的生存率。良好的预后因素包括诊断时分期早、良好的体能状态（PS）（ECOG 0, 1）、体重无明显减轻（<5%）和女性。⁷⁵

诊断评估

偶发性肺结节

肺癌筛查被推荐用于无症状高危患者的早期诊断。风险评估是用来确定哪些人是肺癌的高危人群，因此是低剂量CT筛查的候选者。⁷⁶临床医生可参考NCCN肺癌筛查指南，了解风险评估标准，以确定哪些患者符合筛查条件，以及如何评估和跟踪低剂量CT筛查结果。⁷⁷ NCCN肺癌筛查指南已被修订，以与美国放射学院开发的Lung RADs系统相协调，目的是减少NLST中报告的低剂量CT假阳性筛查结果。⁷⁸

Discussions in
update in
progress

NCCN肺癌筛查指南中的肺结节诊断治疗方案包含了NCCN肺癌筛查指南中的信息。最近，NCCN NSCLC小组根据最新的Fleischner标准（参见NCCN NSCLC指南）修订了胸部CT上偶发性和亚实性肺结节的诊断治疗方案。⁷⁹⁻⁸³对于阳性扫描结果，开始的界限增加到6mm。请注意，Fleischner学会的指南没有明确说明是否有必要对随访进行增强CT检查，或者低剂量CT检查是否足够。低剂量CT是首选，除非需要更好的诊断分辨率才做增强扫描。

胸部CT扫描可以看到，实性和亚实性结节是两种主要类型的肺结节。Fleischner协会对实性和亚实性结节的患者提出了建议。^{80,81}亚实性结节包括：1) 非实性结节也称为毛玻璃影（GGOs）或毛玻璃结节（GGNs）；和2) 部分实性结节，其中包含毛玻璃和实性成分。^{81,84-86}非实性结节主要是原位腺癌（AIS）或微浸润腺癌（MIA），以前称为细支气管肺泡癌（BAC）（见本讨论中的腺癌）；如果这些非实性结节完全切除，患者5年无病生存率为100%。^{74,81,84,85,87-89}有资料表明，许多在CT影像上偶然发现的非实性结节会消退，而许多持续存在的结节可能不会发展为具有临床意义的癌症。^{87,90,91}实性和部分实性结节更可能是浸润性的、生长更快的癌症，这些因素在对这些结节的嫌疑增加和随访上反映出来（参见www.NCCN.org上的NCCN肺癌筛查指南）。^{77,80,81}

在确定肺癌诊断和开始治疗前，需要在多学科诊断团队中仔细评估患者的检查结果和影响因素。NCCN指南建议对低剂量CT扫描发现的高度可疑结节进行活检或手术切除，或根据结节类型和其他患者因素的多学科评估进一步监测那些怀疑为癌症的结节（见www.NCCN.org上的NCCN肺癌筛查指南）。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



对于重复扫描的患者，与先前的影像学研究相比，最重要的放射学因素是结节的变化或稳定。低剂量CT在使用原结节大小的临界值时，常出现假阳性结果（如良性肺内淋巴结、非钙化肉芽肿）。⁶⁶ 据报道，美国放射学会推荐并纳入肺部RADs系统的可疑结节的修正临界值可降低低剂量CT的假阳性率。⁹²⁻⁹⁴

较大肿瘤

NCCN指南建议，根据肿瘤的大小和位置、纵隔或远处疾病的存在、患者特征（如伴随疾病）和当地专家的技术水平，对每位患者的诊断策略应个体化。诊断策略需要在多学科背景下确定。关于活组织检查（包括何种类型的活组织检查）或手术切除是否合适的决定取决于NSCLC治疗方案中概述的几个因素（参见NCCN NSCLC指南中的诊断评估原则）。例如，如果术中诊断困难或风险很大（如，小且中央型的病变，难以楔型切除或术中穿刺活检），术前活检可能是合适的。首选的活检技术取决于病变部位，并在NSCLC治疗方案中描述（见诊断评估原则）。例如，对于怀疑有外周结节的患者，建议使用支气管内超声内镜（EBUS，也称为腔内超声检查）、导航支气管镜或经胸针吸活检（TTNA）。⁹⁵

在选择活检部位之前，PET/CT成像非常有用，因为最有利于对能达到最高分期的部位进行活检。对于疑似淋巴结疾病的患者，建议采用无创或有创分期方法进行病理性纵隔淋巴结评估，包括内镜超声引导下细针穿刺（EUS-FNA）、EBUS引导下经支气管针穿刺（EBUS-TBNA）、导航支气管镜检查，或纵隔镜检查（见本讨论和NSCLCNCCN指南中的诊断评估原则）。临床医生在对病人进行分期时既使用非侵入性方法，也使用侵入性方法。⁹⁶ EBUS提供了2R/2L、4R/4L、7、10R/10L和其他肺门淋巴结站点穿刺的方法。EUS提供了5、7、8和9站淋巴结的穿刺办法。

如果活检或手术切除的病理结果提示诊断为NSCLC，则需要进行进一步的评估和分期，以便患者的医疗团队能够确定最合适和有效的治疗方案（参见肺癌的病理评估，分期，以及临床评估（本讨论和NCCN NSCLC指南）。诊断、分期和计划性切除（如肺叶切除术）是早期疾病患者理想的一种手术方法（参见NCCN NSCLC指南中的诊断评估原则）。肺癌的术前或术中组织诊断应在肺叶切除术前确定。

肺癌的病理学评估

病理学评估是对肺癌的组织学亚型进行分类，确定浸润程度，确定是原发性肺癌还是转移性肺癌，确定手术切缘的肿瘤浸润状态（即阳性或阴性切缘），并进行分子诊断研究，以确定是否存在某些基因变异（例如，表皮生长因子受体[EGFR]突变）（参见NCCN中的病理学评论原则）NSCLC指南⁹⁷。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

有数据表明，靶向治疗对具有特定基因变异（如EGFR突变或ALK融合）的患者可能非常有效；因此，需要保存组织以进行分子检测（参见NCCN NSCLC指南中的分子和生物标记物分析原则）。^{7,98-107}

术前评估包括以下检查：支气管刷检、支气管冲洗、痰液、细针穿刺活检、粗针穿刺活检、支气管内活检和经支气管活检。^{95,108} 微创技术可用于晚期不可切除NSCLC患者的标本获取；^{109,110} 然而，当使用小活检和细胞学检查时，诊断可能更困难。⁸⁸ 快速现场评估（ROSE）可用于确保经支气管穿刺抽吸物或EBUS样本足以进行分子检测。^{111,112} 对纵隔淋巴结进行系统取样，以确定分期和治疗方案。其他肺部疾病也需要排除（如肺结核、结节病、球孢子菌病）。¹¹³⁻¹¹⁵ 术中评估肺叶切除或肺切除标本，以确定手术切除边缘状态，手术时偶然发现的肺结节，或评估区域淋巴结。

术后评估为肿瘤类型的分类、分期和预后因素提供了必要的病理学特征。手术病理报告应包括肺癌的WHO组织学分类。^{72,73,116} 2011年，一个国际小组对肺腺癌的分类进行了修订，并被世卫组织采纳（见本讨论中的腺癌）。⁷²⁻⁷⁴ 修订后的分类建议进行免疫组化（IHC）和分子研究（参见NCCN NSCLC指南中的病理学回顾原则）。¹¹⁷ 此外，修订后的分类建议应尽量减少使用一般分类（如非小细胞癌[NSCC]，NSCC未另行规定[NOS]），因为在组织学已知的情况下，可以选择更有效的治疗方法。

最近，NCCN NSCLC小组广泛修订了治疗方案中的病理学部分，包括关于腺鳞癌、大细胞癌和类癌的新信息（参见NCCN NSCLC指南中的病理学回顾原则）。NSCLC病理学评估的目的取决于样本是否1) 用于疑似NSCLC病例的初步诊断；2) 根治性切除标本；或3) 在已确定的NSCLC诊断背景下进行分子评估。治疗方案中提供了进一步的细节。所有的NSCLC都应根据WHO指南的亚型进行分类。⁷³ NSCLC的主要亚型包括腺癌、鳞癌、腺鳞癌、大细胞癌、类癌和不太常见的亚型。理想情况下，应该具体说明亚型。一般术语NSCC或NSCC-NOS应不经常使用，且仅在通过形态学和/或特殊染色无法获得更特异诊断时使用。

腺癌包括AIS、MIA、浸润性腺癌和浸润性腺癌变异型（见本讨论中的腺癌和NCCN NSCLC指南）。鳞癌是一种恶性上皮性肿瘤，1) 表现为角化和/或细胞间桥；或2) 未分化NSCC，IHC显示鳞癌标记物阳性。腺鳞癌是腺癌和鳞癌成分混合的肿瘤；每种成分至少占肿瘤的10%。如果活检标本中存在任何腺癌成分，而不是鳞状组织，则应触发分子检测。大细胞癌是一种缺乏明确谱系的形态学或IHC证据的肿瘤鳞癌和腺癌染色阴性或无特征。大细胞癌的诊断需要彻底切除肿瘤标本，不能在未切除或细胞学标本上进行。大细胞癌的染色应包括粘蛋白染色以寻找隐匿的腺体分化。尽管类癌不像其他类型的NSCLC那样被治疗，但它们的分期方式是相同的，并且是肺部病变鉴别诊断的一部分（参见www.NCCN.org上的NCCN神经内分泌和肾上腺肿瘤指南）。应注意通过评估坏死和使用形态学有丝分裂计数正确区分典型类癌和非典型类癌。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



腺癌

如前所述，大多数肺癌是腺癌。2011年，一个国际小组修订了肺腺癌的分类，并被世卫组织采纳。⁷²⁻⁷⁴ 修订后的分类建议应尽量减少NSCC和NSCC NOS-总分类的使用，因为当已知特定亚型时，可以选择更有效的治疗方法；也建议进行IHC和分子研究（参见NCCN NSCLC指南中的病理学检查原则）。¹¹⁷

BAC或混合亚型腺癌的分类不再用于腺癌的分类。腺癌的分类包括：1) AIS，是一种侵袭前的，典型的孤立性病变，通常为非粘液性；2) MIA是一种孤立的、不连续的非粘液性病变，最大侵犯面积不超过0.5cm；浸润性腺癌（参见NCCN NSCLC指南）。如果切除AIS和MIA，它们都有很好的生存率。AIS、MIA和大细胞癌这三个术语不应该被忽略用于小样本，因为无法完全评估病变。⁷⁴

国际专家组和NCCN NSCLC专家组建议所有腺癌患者进行EGFR突变检测；NCCN NSCLC小组还建议患者接受间变性淋巴瘤激酶（ALK）基因重排（也称为ALK融合）、ROS1重排（也称为ROS1融合）、BRAF突变、c-间充质上皮转化因子（c-MET）外显子14（METex14）跳跃突变的常规生物标记物检测，在转染（RET）重排过程中的重排，以及程序性死亡配体1（PD-L1）的表达水平，因为FDA批准的肺癌药物可用于这些生物标记物。对其他基因变异的检测也可以进行，如神经营养素酪氨酸受体激酶（NTRK）基因融合、MET扩增和ERBB2（也称为HER2）突变，以确定这些罕见的致癌驱动因子变异，这些变异可能提供有效的治疗，尽管支持检测的证据较少（参见NCCN NSCLC指南中新兴的生物标记物，以确定转移性NSCLC患者的新疗法）。¹¹⁸⁻¹²⁰ NCCN NSCLC小组还根据三期随机试验数据，建议对转移性NSCLC患者进行PD-L1 IHC检测（1类）。¹²¹

免疫组化染色

强烈建议在小组织样本中小心谨慎地使用IHC来确定NSCLC的诊断，以保存肿瘤组织用于分子研究，尤其是晚期疾病患者（参见NCCN NSCLC指南中的病理学回顾原则）。^{110,122,123}注意，用于确定肿瘤类型和谱系（如腺癌与鳞癌）的IHC分析不同于用于确定患者是否为ALK抑制剂治疗或PD-L1抑制剂治疗的候选患者的IHC分析。在使用IHC确定组织学亚型，所有材料应进行形态学评估，包括常规染色方法，如苏木精和伊红（H&E）组织学（或细胞学标本的相关染色）、临床表现、影像学研究和患者病史。细胞学检查可能足以区分腺癌和鳞癌¹²⁴。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

如有必要，应使用IHC鉴别腺癌、鳞癌、转移性恶性肿瘤和原发性胸膜间皮瘤（尤其是胸膜取样）。¹²² IHC对小活检和/或细胞学标本中的低分化NSCLC有用。^{74,125} 鳞癌通常TTF-1阴性，p40（或p63）阳性，而腺癌通常TTF-1阳性。⁷⁴ 这两个标志物可能足以区分腺癌和鳞癌。^{74,125} 其他标志物（如p40、NapsinA）也可用于鉴别腺癌和鳞癌。^{126,127} NapsinA阳性发生在80%以上的肺腺癌中。在以前分类为NSCC-NOS的小活检标本中，TTF-1（或napsina）和p40（或p63）的组合足以提高对腺癌或鳞癌的诊断。在腺癌中p63可与TTF-1或NapsinA共染。

如果原发癌的来源不确定，适当的IHC染色应包括与肺转移癌评估相关的染色。首先进行有限的IHC评估NSCLC是合适的，如果阴性，则进行额外的IHC评估远处可能的转移。TTF-1在鉴别原发性肺腺癌和转移性腺癌中具有重要意义，因为大多数（70%-90%）非粘液性原发性腺癌TTF-1阳性。TTF-1在鳞状细胞癌中通常为阴性。¹²⁵ 然而，TTF-1在甲状腺癌等肿瘤中也呈阳性，很少在其他一些器官系统中呈阳性。¹²⁸ 此外，甲状腺球蛋白和PAX8在甲状腺癌患者的肿瘤中呈阳性，而在肺癌肿瘤中呈阴性。可用于评估肺转移癌的免疫标记物包括乳腺癌（ER α、PR、GCDFP-15、乳珠蛋白、GATA-3）、肾细胞癌（PAX8）、乳头状浆液性癌（PAX8、PAX2、ER）和胃肠道腺癌（CDX2）或前列腺癌（NKX3.1）。所有典型和非典型类癌的嗜铬粒蛋白和突触素均呈阳性，而25%的SCLC呈阴性。

恶性胸膜间皮瘤是一种罕见的疾病。^{129,130} NCCN-NSCLC小组认为恶性间皮瘤和肺腺癌可以通过临床表现、影像学和特定的免疫标记物试剂（如果需要）来区分，以保存组织进行分子检测。对腺癌敏感和特异的常用免疫染色包括pCEA、Claudin-4、TTF-1和NapsinA（间皮瘤阴性）。其他可能有用的标记包括B72.3、Ber-EP4、MOC31和CD15；然而，这些标记物一般不具备常用标记物的敏感性和特异性。对间皮瘤敏感和特异的免疫染色包括WT-1、钙视网膜蛋白、细胞角蛋白5/6和D2-40（podoplanin抗体）（腺癌阴性）。¹²⁹⁻¹³¹ 当鉴别诊断包括非肺和非间皮病变时，应使用

广泛的上皮标记物，如角蛋白（s）以及其他谱系特异性标记物。其他标志物可用于间皮瘤和肺转移癌的鉴别诊断（参见NCCN NSCLC指南中的病理学回顾原则）。

尽管NSCLC的细胞学诊断通常是可靠的，但小细胞肺癌的诊断更为困难（参见www.NCCN.org上的NCCN小细胞肺癌指南）。^{95,125,132} 许多小细胞肺癌患者有特征性的CT和临床表现（如淋巴结肿大、纵隔侵犯）。大多数小细胞肺癌呈免疫反应对于TTF-1；CK34βE12和p63通常为阴性^{133,134}。

Discussion
update in
progress

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



许多小细胞肺癌对神经内分泌分化的标志物也呈阳性染色，包括嗜铬粒蛋白和突触素。只有在颗粒状染色质、注塑型核、周围栅栏状出现时，IHC才能用于确认神经内分泌分化。如果对神经内分泌分化的形态学不放心，NCAM（CD56）、嗜铬粒蛋白和突触素可用于鉴别神经内分泌肿瘤。如果超过10%的肿瘤细胞染色不模糊，一个阳性标记物就足够了。

分期

修订版的AJCC癌症分期手册（第8版）于2016年末发布，对2018年1月1日当天或之后记录的所有癌症病例有效。^{135,136} 国际肺癌研究协会

(IASLC) 修订了肺癌分期系统。¹³⁷⁻¹³⁹ 并被AJCC采纳。^{135,136,140,141} 第八版TNM和分期分组的定义总结在分期表的表1和表2中（参见NCCN NSCLC指南中T、N、M和分期的定义）。分期表的表3总结了TNM分类方案，显示了第七版和第八版之间的差异（见分期表）。¹⁴² 早期疾病为I期和II期，淋巴结阴性（N0），而局部晚期疾病为II期和III期，淋巴结阳性（N+）；¹⁴³ 晚期或转移性疾病为IV期。病理分期使用临床分期信息（无创，包括病史、体检和影像学）和其他有创分期程序（如开胸术、纵隔镜检查淋巴结）。¹⁴⁴

从2009年到2015年，美国NSCLC的5年相对生存率为25%，19%的患者在确诊时仍局限于原发部位；24%是在癌细胞扩散到局部淋巴结或直接超出原发部位后诊断的；55%是在肿瘤转移后诊断的；剩下的2%的患者的分期信息是未知的。相应的5年相对生存率，局部为61.4%，局部为34.5%，远处为6.1%，未分期为14.6%。³

病理I期NSCLC肺叶切除术后5年生存率为45%~65%，这取决于患者是否为1A或1B期疾病以及肿瘤的位置。¹⁴⁵ 另一项针对I期疾病患者（n=19702）的研究发现，82%的患者进行了手术切除，5年总生存率为54%；对于未经治疗的I期NSCLC，5年总生存率仅为6%。¹⁴⁶ 在拒绝手术的I期患者中（尽管这是推荐的），78%在5年内死于肺癌。

预测性和预后性生物标志物

一些生物标志物已经成为NSCLC的预测性和预后性标志物。预测性生物标志物是治疗效果的指标，因为生物标志物和治疗对患者结局有相互作用。预后性生物标志物是独立于所接受治疗的患者生存的指标，因为该生物标志物是先天性肿瘤行为的指标（见本节末尾的KRAS突变）。NSCLC专家组建议在所有转移性NSCLC患者中检测某些分子和免疫生物标志物，以评估患者是否有资格接受靶向治疗或免疫治疗，这是基于数据显示接受靶向治疗或免疫治疗的患者的总体生存率比对照组有所提高传统化疗方案。¹⁰⁻¹⁷

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



预测性生物标记物包括ALK融合癌基因（ALK与其他基因的融合[如棘皮动物微管相关蛋白样4]）、ROS1基因融合、EGFR基因敏感突变、BRAF V600E点突变、NTRK基因融合、METex14跳跃突变、RET重排，PD-L1表达（参见NCCN NSCLC指南中的分子和生物标记物分析原则）。新兴的预测性生物标志物包括ERBB2突变、高水平MET扩增和肿瘤突变负荷（TMB）（参见NCCN NSCLC指南中新兴的生物标志物，以确定转移性NSCLC患者的新疗法）。EGFR外显子19缺失或外显子21 L858R突变的存在预示着EGFR酪氨酸激酶抑制剂（EGFR-TKI）治疗（如奥希替尼）的疗效；因此，这些突变被称为敏感EGFR突变（见本讨论中的EGFR突变）。^{147,148} EGFR外显子19缺失（LREA）或外显子21 L858R突变的存在与NSCLC患者的生存率无关，与治疗无关。¹⁴⁹

ALK融合癌基因（即ALK基因融合）和ROS1融合是一小部分NSCLC患者的预测性生物标志物；两者都可以预测靶向治疗如克唑替尼或色瑞替尼的疗效（参见本讨论中的ALK基因重排和ROS1重排以及NCCN NSCLC指南中的分子和生物标记物分析原则）。最近还发现了其他基因融合，例如易受靶向治疗影响的ERBB2（HER2）突变，特别是目前临床试验中正在研究的治疗方法（参见NCCN NSCLC指南中新兴的生物标志物，以确定转移性NSCLC患者的新疗法）。¹⁵⁰⁻¹⁵⁵

对于转移性肺癌患者，建议在NSCLC治疗方案中检测ALK基因融合和EGFR基因突变（两者均为1类）非鳞状细胞性NSCLC或NSCLC NOS，使具有这些基因变异的患者可以接受靶向药物的有效治疗（参见本讨论中的靶向治疗和NCCN NSCLC指南）。¹⁵⁶⁻¹⁶⁰ 对于非鳞状NSCLC或NSCLCNOS，NCCN指南中也建议检测ROS1融合和BRAF突变（均为2A类）。

尽管罕见，但ALK融合或EGFR突变的患者可具有混合鳞状细胞组织学。^{161,162}因此，如果转移性鳞状细胞癌患者从不吸烟者，小活检标本用于检测，或混合组织学报告，则可以考虑对其进行ALK融合和EGFR突变检测。数据表明，EGFR突变发生在腺鳞癌患者中，其发生率与腺癌相似，在小样本中很难与鳞状细胞癌区分开来。¹⁶¹因此，建议在含有腺癌成分的混合鳞状细胞肺标本（如腺鳞状NSCLC）或不能排除腺癌成分的样本中检测EGFR突变和ALK融合。¹⁶⁰在纯鳞状细胞组织中，EGFR突变的发生率非常低（<4%）。¹⁶³对于小活检标本或组织学混杂的鳞状细胞癌患者，也建议进行ROS1融合或BRAF突变检测（2A类）。

对于转移性非鳞状细胞肺癌患者，NCCN NSCLC小组目前建议至少检测以下生物标志物，包括EGFR突变、BRAF突变、ALK融合、ROS1融合、METex14跳跃突变、RET重排和PD-L1表达水平。随着新的变异的致癌驱动因子的鉴定和新的药物的批准，推荐的生物标志物列表可能会被修订。NSCLC患者可能有其他遗传变异（参见NCCN NSCLC指南中新兴生物标志物以确定转移性NSCLC患者的新疗法）。^{102,164,165} NCCN NSCLC指南应检测的个体化生物标志物的建议和检测技术的建议，但不认可任何特定的商用生物标记物分析。¹⁶⁶

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

生物标志物检测应在适当认可的实验室进行（临床实验室改进修正案[CLIA]认可的最低限度）（参见NCCN NSCLC指南中的分子和生物标志物分析原则）。EGFR、KRAS、ROS1、BRAF、METex14跳跃突变、RET重排和ALK基因变异通常不重叠；因此，对KRAS突变的检测可以确定那些不能从进一步的分子检测中获益的患者。^{150,167-171} KRAS癌基因是一种预后性生物标志物。KRAS突变的存在与KRAS突变的缺失相比，是NSCLC患者生存不良的预后，与治疗无关（见本讨论中的KRAS突变）。¹⁷² KRAS突变也预示着EGFR-TKI治疗缺乏益处。^{147,173,174}

其他致癌的驱动因子变异数正在被鉴定，如高水平的MET扩增、ERBB2突变和TMB。¹⁷⁵⁻¹⁷⁸ TMB是一种新兴的生物标志物，可能有助于确定转移性NSCLC患者是否有资格接受纳武单抗联合或不联合伊匹木单抗的一线治疗（见本讨论中纳武单抗联合或不联合伊匹木单抗）。^{179,180} 然而，如何衡量TMB还没有达成共识。靶向药物可用于具有这些其他基因变异的NSCLC患者，尽管它们已被FDA批准用于其他适应症（参见NCCN NSCLC指南中新兴的生物标记物，以确定转移性NSCLC患者的新疗法）。^{181,182} 因此，NCCN NSCLC小组建议进行分子检测，但强烈建议进行更广泛的分子检测，以确定这些其他罕见的驱动因子变异数，为其提供靶向治疗，以确保患者得到最合适的治疗；患者可能有资格接受这些靶向药物的临床试验。¹⁵⁹ 几个在线资源可用于描述NSCLC的驱动因素，如My Cancer Genome。

关于生物标记物检测和游离细胞/循环肿瘤DNA检测（所谓的“液体活检”）基因变异的信息包含在治疗方案中（参见NCCN NSCLC指南中的分子和生物标记物分析原则）。简言之，专家小组认为游离细胞/循环肿瘤DNA检测不应用于诊断NSCLC；NSCLC应采用组织学诊断。基因变异的游离细胞DNA（cfDNA）/循环肿瘤DNA检测的标准和指南尚未建立，假阴性率高达30%，并且可以检测到与肿瘤无关的变异（例如，不确定潜能的克隆造血[CHIP]）。^{183,184} 例如，由于发病率极低，cfDNA检测发现的IDH1突变可能与NSCLC无关，更可能代表CHIP。已经报道了带有KRAS突变的CHIP罕见例子，提示在解释cfDNA结果时需要谨慎。¹⁸⁵ 此外，在先前的化疗或放疗后可以识别出CHIP，进一步混淆了变异的解释，如TP53等。¹⁸⁶ 鉴于前面的警告，需要仔细考虑以确定cfDNA的发现是否反映了一个真正的致癌因素或一个无关的发现。

然而，如果1) 患者在医学上不适合进行侵入性组织取样，或2) 没有足够的组织进行分子分析，并且如果没有确定致癌因素，则可以在特定情况下使用cfDNA检测。^{187,188} 最近的数据表明，游离细胞/循环肿瘤DNA检测可用于鉴别EGFR、ALK和其他致癌生物标志物，这些标志物在转移性NSCLC患者中是无法鉴别的。¹⁸⁹⁻¹⁹¹

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

分子生物标志物检测

分子检测用于检测与靶向治疗的致癌驱动因素相关的基因组变异；这些基因组变异（也称为分子生物标记物）包括基因突变和融合。治疗方案中描述了可用于评估不同生物标志物的各种分子检测方法（参见NCCN NSCLC指南中的分子和生物标志物分析原则）。广泛的分子分析系统可用于同时检测多种生物标志物。

二代测序（NGS）（也称为大规模平行测序）是一种广泛的分子表达谱分析系统，如果NGS平台已针对检测的这些基因变异进行设计和验证，则可以检测多种突变和基因融合。^{181,192-199} 认识到NGS与其他诊断技术一样需要质量控制是很重要的；因为它依赖于引物，用NGS检测到的基因和异常的将根据NGS平台的设计而变化。例如，一些NGS平台可以检测突变和基因融合，以及拷贝数变异，但存在于商业或机构实验室进行的所有NGS分析中的这些并不统一。

其他突变筛选分析可同时检测多种生物标志物，如Sequenom公司的MassARRAY®系统和SNaPshot®多重系统，可检测50多个点突变；NGS平台可以检测到更多的生物标志物。然而，这些多重聚合酶链反应（PCR）系统通常不能检测基因融合。可使用荧光原位杂交（FISH）、NGS和其他方法检测ROS1和ALK基因融合（参见本讨论中的ALK基因重排和ROS1重排以及NCCN NSCLC指南中的分子和生物标志物分析原则）。

为了尽量减少组织的使用和潜在的浪费，NCCN NSCLC小组建议广泛的分子谱分析作为生物标记物检测的一部分，使用经过验证的检测方法对生物标记物进行检测，至少可以评估以下潜在的遗传变异：EGFR突变、BRAF突变、METex14跳跃突变、RET重排、ALK融合，和ROS1融合。FDA和实验室开发的检测平台都可以满足评估这些和其他分析物的需要。广泛的分子分析也被推荐用于鉴定罕见的驱动突变，如NTRK基因融合、高水平MET扩增、ERBB2突变和TMB。尽管吸烟状况、种族和组织学等临床病理特征与特定的基因变异（如EGFR突变）有关，但这些特征不应用于选择患者进行检测。尽管NCCN NSCLC指南提供了应检测的单个生物标志物的建议，并推荐了检测技术，但指南并未认可任何特定的商业化生物标志物检测。

EGFR突变

在NSCLC患者中，最常见的EGFR基因突变是外显子19的缺失（外显子19DEL[LREA序列的保守缺失]占EGFR突变患者的45%）和外显子21的点突变（L858R占40%）。这两种突变都导致酪氨酸激酶结构域的激活，并且都与小分子EGFR TKIs的敏感性有关，例如厄洛替尼、吉非替尼、阿法替尼、奥希替尼和达克替尼（见本讨论中的靶向治疗）。²⁰⁰ 因此，这些药物敏感的EGFR突变被称为EGFR致敏突变。其他对EGFR-TKIs同样敏感的不常见突变（10%）包括外显子19插入、p.L861Q、p.G719X和p.S768I（参见NCCN NSCLC指南中的分子和生物标志物分析原则）。^{201,202} 数据表明，没有使EGFR敏感突变的肿瘤患者不应该在任何治疗过程中使用EGFR-TKIs。这些EGFR敏感突变在大约10%的白人NSCLC患者和高达50%的亚裔患者中被发现。²⁰³

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

大多数具有敏感EGFR突变的患者是非吸烟者或组织学上患有腺癌的轻度吸烟者。有数据表明，EGFR突变可能发生在腺鳞癌患者身上，在小样本中很难与鳞癌区分开来。¹⁶¹ 纯鳞状细胞癌患者不太可能有敏感EGFR突变；腺鳞癌患者可能有突变。¹⁶¹ 然而，吸烟状况、种族和组织学不应用于患者进行检测的选择条件。对于似乎患有鳞状细胞癌的患者，通常不建议进行EGFR突变检测，除非他们以前吸烟较轻或从不吸烟、如果仅使用小的活检标本（即非手术切除）来评估组织学、或者如果组织学是混合的。¹⁶¹ ESMO指南规定只有非鳞癌（如腺癌）患者才应评估EGFR突变。^{159,204} ASCO建议对患者进行EGFR突变检测。²⁰⁵

对药物敏感的EGFR突变的预测作用是明确的。有这些突变的患者对厄洛替尼、吉非替尼、阿法替尼、奥希替尼或达克替尼的反应明显更好。²⁰⁰ 资料显示，EGFR TKI治疗应作为晚期NSCLC患者的一线单一治疗，并在一一线全身治疗前记录到敏感EGFR突变（例如，卡铂/紫杉醇（见本讨论中的靶向治疗）。与细胞毒性全身治疗相比，使用EGFR-TKI单一疗法治疗EGFR突变致敏患者的²⁰⁶⁻²¹¹无进展生存期（PFS）更长，尽管OS没有统计学差异。^{206,207,212}

对EGFR TKI治疗的无反应与KRAS和BRAF突变以及ALK或ROS1基因融合有关。EGFR患者外显子20插入突变通常对厄洛替尼、吉非替尼、阿法替尼或达克替尼具有耐药性，但也有少数例外（参见NCCN NSCLC指南中的分子和生物标记物分析原则）。²¹³⁻²¹⁷

患者在一线EGFR-TKI单药治疗后通常会出现进展；随后的治疗建议在治疗方案中进行了描述[参见本讨论中的二线及以后（后续）系统性全身治疗和NCCN NSCLC指南]。EGFR p.Thr790Met (T790M) 是一种与EGFR-TKI治疗获得性耐药相关的突变，据报道，约60%的患者在对厄洛替尼、吉非替尼或阿法替尼起效后出现疾病进展。^{197,218-224} 大多数具有敏感EGFR突变的患者对厄洛替尼、吉非替尼或阿法替尼产生耐药性；PFS约为9.7-13个月。^{207,212,219,225,226} 研究表明，T790M可能很少发生在以前没有接受厄洛替尼、吉非替尼或阿法替尼治疗的患者身上。²²⁷ 建议对治疗前p.T790M的患者进行遗传咨询，因为这表明可能存在种系突变，并与家族性肺癌的易感性有关。^{228,229} 对EGFR-TKIs的获得性耐药也可能与NSCLC向SCLC的组织学转化以及上皮向间充质细胞的转化有关。²³⁰⁻²³³ 对于2020年的更新（第1版），NCCN NSCLC小组建议在进展阶段可以考虑活检以排除SCLC转化。获得性耐药也可通过其他分子事件介导，如获得ALK重排、MET或ERBB2扩增。²³⁴

NCCN NSCLC小组建议根据显示奥希替尼、厄洛替尼、吉非替尼、阿法替尼或达克替尼疗效的数据以及FDA批准，对转移性非鳞NSCLC或NSCLC NOS患者进行敏感EGFR突变试验（见本讨论中的奥希替尼、厄洛替尼和吉非替尼、阿法替尼和达克替尼）。^{206,208-211} DNA突变分析是评价EGFR状态的首选方法；不建议用IHC检测EGFR突变。²³⁵⁻²³⁸

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

实时PCR、Sanger测序（结合肿瘤富集）和NGS是评估EGFR突变状态最常用的方法（参见NCCN NSCLC指南中的分子和生物标记物分析原则）。

^{160,235} 直接测序对应于外显子18到21的DNA（或仅仅检测外显子19和21）是一种合理的方法；然而，可用更敏感的方法。^{203,237,239-241} 使用多重PCR（例如，Sequenom公司的MassARRAY®系统、SNaPshot®多重系统）的突变筛查分析可同时检测50多个点突变。²⁴² NGS也可用于检测EGFR突变。¹⁹⁸

对于EGFR阳性的转移性NSCLC患者，奥希替尼是首选的一线EGFR TKI方案（见本讨论中的奥希替尼）。对于2020年更新版（第1版），NCCN小组倾向于对EGFR突变阳性转移性NSCLC患者进行分层一线治疗。厄洛替尼、吉非替尼、阿法替尼或达克替尼是“其他推荐”的EGFR TKI一线治疗方案。对于使用厄洛替尼、吉非替尼、阿法替尼或达克替尼治疗进展的EGFR T790M阳性转移性NSCLC患者，建议将奥希替尼（1类）作为二线及后续治疗（见本讨论中的奥希替尼）。^{226,243} 敏感EGFR突变和ALK或ROS1融合通常是相互排斥的。^{171,244,245} 因此，对于EGFR-TKI治疗后复发的EGFR致敏突变患者，不建议将克唑替尼、色瑞替尼、阿来替尼、布加替尼或劳拉替尼作为后续治疗。“后续治疗”这一短语最近被二线疗法或以后全身疗法的术语所取代，因为根据先前使用靶向药物的治疗，疗法的“线”可能会有所不同。

BRAF V600E突变

BRAF（v-Raf鼠肉瘤病毒癌基因同源物B）是一种丝氨酸/苏氨酸激酶，是MAP/ERK信号通路的一部分。BRAFV600E是所有肿瘤类型中最常见的BRAF点突变；它发生在1%到2%的肺腺癌患者中。^{168,246}

尽管其他BRAF突变发生在NSCLC患者中的比率约等于p.V600E（与许多其他肿瘤类型不同），但对于这些其他突变的特异性靶向治疗目前暂时没有。BRAF V600E突变的患者通常是在或以前的吸烟者，而EGFR突变或ALK融合的患者通常是不吸烟者。²⁴⁷ BRAF的突变通常与EGFR突变、METex14跳跃突变、RET重排、ALK融合或ROS1融合不重叠。^{168,169} 建议在转移性非鳞NSCLC患者中进行BRAF突变检测（2A类），如果使用小活检标本评估组织学或报告混合组织学，则可考虑在鳞状细胞NSCLC患者中进行BRAF突变检测（2A类）。^{168,169} 实时PCR、Sanger测序和NGS是评估BRAF突变最常用的方法（参见NCCN NSCLC指南中的分子和生物标记物分析原则）。

NCCN NSCLC小组建议根据显示达拉非尼联合曲美替尼对BRAF V600E突变患者疗效的数据以及FDA的批准（见本讨论中的达拉非尼和曲美替尼），对转移性非鳞癌患者进行BRAF突变检测。¹⁶⁸ 对于2020年更新（第1版），NCCN专家组倾向于对BRAF V600E突变阳性转移性NSCLC患者进行分层一线治疗。建议使用达拉非尼+曲美替尼（2A类；首选）BRAF V600E突变患者。如果达拉非尼/曲美替尼联合治疗不耐受，达拉非尼或威罗非尼单药治疗是“其他推荐”的药物。^{168,169,248} 化疗方案也用于初始全身治疗（如卡铂/培美曲塞二钠治疗非鳞状细胞癌），并且“在某些情况下有用”。BRAF突变患者对免疫检查点抑制剂（ICIs）有反应（24%）。²⁴⁹

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

ALK基因重排

约5%的NSCLC患者有ALK基因重排（也称为ALK融合）。¹⁰⁷ ALK融合患者对EGFR-TKIs具有耐药性，但与EGFR突变患者具有相似的临床特征，如腺癌组织学和轻度或从不吸烟。¹⁶⁵ ALK融合在鳞状细胞癌患者中并不常见。ALK基因融合的患者可以有混合性鳞状细胞组织学。^{162,250} 精确定小活检标本的组织学类型是一个挑战；因此，患者可能有混合鳞状细胞组织学（或鳞状成分）而不是纯鳞状细胞。

NCCN NSCLC专家组建议，根据阿来替尼、布加替尼、色瑞替尼和克唑替尼对ALK融合的疗效以及FDA批准的数据，对转移性非鳞状细胞性NSCLC患者进行ALK融合检测。²⁵¹⁻²⁵⁴ 如果患者似乎有鳞状细胞NSCLC，那么如果使用小活检标本评估组织学，报告混合组织学，或者患者是轻度或从不吸烟，则可以考虑进行检测。治疗方案中描述了ALK融合的不同检测方法（参见NCCN NSCLC指南中的分子和生物标记物分析原理）。FDA已经批准了一种用于检测ALK融合的分子诊断FISH试验。可以用IHC进行快速预筛选以评估ALK融合。^{160,171,255-262} 美国食品和药物管理局（FDA）也批准了ALK融合的IHC检测。如果平台经过适当的设计和验证以检测ALK融合，NGS还可以用来评估ALK融合是否存在。²⁶³⁻²⁶⁵

对于ALK重排-转移性NSCLC阳性的患者，阿来替尼被推荐为首选的一线治疗（见本讨论中的阿来替尼）。对于2020年更新版（第1版），NCCN专家组倾向于对ALK重排阳性转移性NSCLC患者使用布加替尼、色瑞替尼或克唑替尼进行分层一线治疗。

布加替尼和色瑞替尼是“其他推荐”的选择，而克唑替尼“在某些情况下有用”（见本讨论中的布加替尼、色瑞替尼和克唑替尼）。ALK重排患者对ICIs无反应。²⁴⁹

患者通常在一一线治疗阿来替尼、布加替尼、克唑替尼或色瑞替尼后有所进展；随后的治疗建议在治疗方案中进行了描述[参见本讨论中的第二行及以后（后续）系统治疗和NCCN NSCLC指南]。ALK或ROS1融合、RET重排、BRAF突变、METex14跳跃突变和敏感EGFR突变通常是相互排斥的。^{171,244,245} 针对RET重排、BRAF突变、METex14跳跃突变和敏感EGFR突变的特异性靶向治疗不建议作为因阿来替尼、布加替尼、克唑替尼、色瑞替尼、或劳拉替尼治疗后复发的ALK或ROS1融合患者的后续治疗（参见NCCN NSCLC指南中的ALK阳性：后续治疗）。^{164,165}

ROS1重排

尽管ROS原癌基因1（ROS1）是一种独特的受体酪氨酸激酶，但它与ALK和胰岛素受体家族成员非常相似（参见NCCN NSCLC指南中的分子和生物标记物分析原则）。^{151,266} 据估计，约1%至2%的NSCLC患者发生ROS1基因重排（也称为ROS1融合）；在那些对EGFR突变、KRAS突变和ALK基因融合阴性的患者中发生率更高。^{118,151,153,267} NCCN NSCLC专家组建议对转移性非鳞状细胞性NSCLC患者或NSCLC NOS患者进行ROS1检测（2A类），其依据是显示克唑替尼、色瑞替尼和恩曲替尼对ROS1融合患者疗效的数据（参见NCCN NSCLC指南中的分子和生物标记物分析原则）。^{150,151,268,269} 如果使用小活检标本评估组织学或混合组织学，则可考虑对转移性鳞状细胞NSCLC患者进行ROS1检测组织学报告。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

与ALK融合的检测类似，ROS1融合的检测是使用FISH完成的。^{153,255,270-272}如果平台经过适当设计和验证，能够检测到ROS1融合，则NGS还可以用来评估是否存在ROS1融合。¹⁵¹临床医生应使用适当验证的检测来检测ROS1融合。²⁶⁹

克唑替尼对ROS1融合患者非常有效，包括完全缓解在内有效率约为70%-80%。^{14,150,151,273,274} NCCN NSCLC小组根据临床试验数据，建议将克唑替尼、恩曲替尼或色瑞替尼（均为2A类）作为ROS1阳性转移性NSCLC患者的一线治疗方案（见本讨论中的克唑替尼、恩曲替尼和色瑞替尼）。NCCN NSCLC小组投票认为，克唑替尼和恩曲替尼是ROS1阳性转移性NSCLC患者首选的一线治疗方案，因为它们具有更好的耐受性，在更多患者中进行了评估，并得到了FDA的批准（见本讨论中的克唑替尼和恩曲替尼）。^{268,269,275,276} 尽管恩曲替尼比克唑替尼对中枢神经系统的渗透性更好，但它的毒性更大。如果在一线全身治疗（如卡铂/紫杉醇）期间发现ROS1融合，则计划的治疗可以完成或中断，然后使用克唑替尼（首选）、恩曲替尼（首选）或色瑞替尼。

NCCN NSCLC专家组建议，对于经克唑替尼、恩曲替尼或色瑞替尼治疗后有进展的ROS1阳性转移性NSCLC患者（见本讨论中的劳拉替尼），劳拉替尼（2A类）作为后续治疗方案。²⁷⁷ 用于腺癌或鳞状细胞癌的初始全身治疗方案也是这种情况下的一种选择（例如，卡铂/紫杉醇）。ROS1重排患者对ICIs反应轻微（17%）。²⁴⁹ 对于ROS1融合的患者，如果其疾病对克唑替尼产生耐药性，则不建议使用阿来替尼、布加替尼和色瑞替尼。¹⁵¹

正在研究对克唑替尼、色瑞替尼或恩曲替尼耐药的ROS1融合患者的新型药物。²⁷⁸⁻²⁸¹“后续治疗”这一短语最近被二线疗法或以后全身疗法的术语所取代，因为根据先前使用靶向药物的治疗，治疗的“线”可能会有所不同。

NTRK基因融合

NTRK基因融合编码原肌球蛋白受体激酶（TRK）融合蛋白（如TRKA、TRKB、TRKC），是实体肿瘤（包括肺、唾液腺、甲状腺和肉瘤）的致癌驱动因子。²⁸²⁻²⁸⁴ NTRK基因融合（如NTRK1、NTRK2、NTRK3）可引起儿童和成人多种实体瘤。据估计，NTRK融合发生在0.2%的NSCLC患者中，并且通常不会与其他致癌因素（如EGFR、ALK或ROS1）重叠。²⁸³ 可使用多种方法检测NTRK基因融合，包括FISH、IHC、NGS和PCR分析（参见NCCN NSCLC指南中的分子和生物标记物分析原则）。基于DNA的NGS可能检测不到某些NTRK1和NTRK3融合；基于RNA的NGS可用于评估融合。²⁸⁵ 在一项临床试验中，NGS（50名患者）和FISH（5名患者）检测到NTRK基因融合。²⁸⁴ 拉罗替尼和恩曲替尼是口服TKIs，在年轻和老年NTRK基因融合阳性疾病的多种实体瘤中抑制TRK。^{276,284}

NCCN NSCLC专家组建议对转移性NSCLC患者进行NTRK基因融合检测，其依据是临床试验数据，显示了拉罗替尼和恩曲替尼对NTRK基因融合阳性疾病的疗效；然而，支持这一建议的NSCLC的临床资料有限。^{284,286,287} NCCN NSCLC专家组根据数据和FDA批准，推荐拉罗替尼和恩曲替尼（均为2A类）作为NTRK基因融合阳性转移性NSCLC患者的一线或后续治疗方案（见本讨论中的拉罗替尼和恩曲替尼）。^{275,276,286,288}

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



对于2020年的更新（第1版），NCCN小组投票认为，拉罗替尼和恩曲替尼都是首选（2A类），作为NTRK基因融合阳性转移性疾病患者的一线治疗。治疗方案中还增加了关于NTRK融合的新章节（参见NCCN NSCLC指南中的分子和生物标记物分析原则）。例如，如果NTRK1/2/3检测不包括在广泛的前面检测组合中，那么如果患者的肿瘤对主要致癌因子呈阴性（即EGFR、ALK、ROS1、BRAF因子呈阴性），则可以考虑进行NTRK1/2/3检测。

METex14跳跃突变

肝细胞生长因子（HGF）受体C-MET是一种酪氨酸激酶受体，参与细胞的存活和增殖；MET的致癌驱动基因改变包括METex14跳跃突变、MET基因拷贝数（GCN）增加或扩增以及MET蛋白过度表达。¹⁶⁷ MET基因组改变通常与EGFR、ROS1、BRAF和ALK基因变异不重叠。²⁸⁹ 然而，METex14跳跃突变和MET扩增可能同时发生。在腺癌和NSCLC组织中，有3%到4%的患者和1%到2%的其他NSCLC组织中发生了14种跳跃突变。^{290,291} 在不吸烟的老年妇女中，METex14跳跃突变更为常见。²⁹²

可能会发生几种不同类型的METex14跳跃突变，例如突变、碱基替换和缺失，这使得很难检测所有突变。NGS和RT-PCR分析可用于检测METex14跳跃突变和MET扩增。METex14跳跃突变的患者对免疫治疗反应一般（16%），即使是PD-L1水平高的患者。^{249,293}

对于2020年的更新（第4版），NCCN NSCLC小组建议在符合条件的转移性NSCLC患者中检测METex14跳跃突变（2A类），基于显示几种药物疗效的数据用于METex14跳跃突变患者和FDA批准的卡马替尼的药物（见本讨论中抑制MET外显子14跳跃突变的口服TKIs）。^{294,295}

RET重排

RET是一种影响细胞增殖和分化的酪氨酸激酶受体。在NSCLC中，RET基因与其他结构域之间可能发生重排（融合），尤其是驱动蛋白家族5B（KIF5B）和卷曲螺旋结构域-6（CCDC6），导致RET蛋白的过度表达。^{296,297} RET重排发生在约1%到2%的NSCLC患者中，在腺癌组织中更为常见。^{155,296-299} 在欧洲患者中，RET重排发生在吸烟者和非吸烟者身上。²⁹⁸ RET重排通常不会与EGFR、ROS1、BRAF、METex14跳跃和ALK基因变体重叠。²⁹⁷ 然而，一些研究表明RET重排很少与EGFR和KRAS突变重叠。^{300,301} FISH、RT-PCR和NGS分析可用于检测RET重排。²⁹⁷ RET重排患者对免疫治疗的反应很小（6%）。²⁴⁹

对于2020更新（版本4和7），NCCN NSCLC专家组建议对符合条件的转移性NSCLC患者进行RET重排（2A类）检测，其依据是显示几种药物对RET重排患者的疗效的数据，以及FDA对塞尔帕替尼（LOXO-292）和普雷西替尼的批准（见本讨论中抑制RET重排的口服TKIs）。^{152,302-304}

KRAS突变

KRAS是一种G蛋白，具有GTPase活性，是MAP/ERK途径的一部分；KRAS的点突变最常见于密码子12。数据表明在北美人群中大约25%的腺癌患者有KRAS突变；KRAS是这个群体中最常见的突变。^{105,147,174,181,182} KRAS突变流行与吸烟有关。³⁰⁵

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



KRAS突变患者的生存期似乎比野生型KRAS患者短；因此，KRAS突变是预后的生物标志物。^{172,174,306} KRAS突变状态也预示着EGFR-TKIs缺乏治疗效果；它似乎不影响化疗疗效。^{105,147,173} KRAS突变通常不会与EGFR、ROS1、BRAF和ALK基因变体重叠。^{150,168-171,307} 因此，KRAS检测可以识别那些可能无法从进一步的分子检测中获益的患者。^{159,173} KRAS突变可能很少与EGFR突变和RET重排重叠。^{300,301} 尽管免疫检查点抑制剂（ICIs）似乎是有效的，但目前还没有用于KRAS突变的患者靶向治疗药物。^{249,308}

免疫生物标志物检测：PD-L1表达水平

人ICI抗体抑制PD-1受体或PD-L1，提高抗肿瘤免疫；PD-1受体在活化的细胞毒性T细胞上表达（见本讨论中的免疫检查点抑制剂）。³⁰⁹⁻³¹¹ 纳武单抗和帕博利珠单抗抑制PD-1受体。^{121,312} 阿替利珠单抗和度伐利尤单抗抑制PD-L1。^{313,314} NCCN NSCLC小组建议（1类）在所有转移性NSCLC患者的一线治疗前（如果临床可行）理想情况下，对PD-L1表达进行IHC检测，以评估ICI方案是否是基于显示这些方案疗效的临床数据的一种选择（见本讨论中的帕博利珠单抗）。^{121,315}

FDA批准的PD-L1表达伴随诊断试验基于肿瘤比例评分（TPS），用于确定帕博利珠单抗在转移性NSCLC患者中的应用。TPS是在任何强度下显示部分或完全膜染色的活肿瘤细胞的百分比。开阿替利珠单抗联合化疗方案的一线治疗处方或单药纳武单抗或阿替利珠单抗的后续治疗不需要检测PD-L1。

虽然不是一个最佳的生物标志物，但PD-L1表达是目前评估患者是否为PD-1或PD-L1抑制剂的可用标记物（ICIs；也称为免疫肿瘤[IO]试剂，免疫治疗）。^{316,317} PD-L1的表达是连续可变和动态的；因此，结果的临界值是人为划分的。PD-L1表达水平略低于或略高于50%的患者可能是类似的。³¹⁶ 针对每一种不同的ICI，已经开发出独特的抗PD-L1 IHC分析。^{316,318-320} 阳性PD-L1检测结果的定义取决于所使用的生物标记物分析。³²⁰ 为了促进检测的采用，已经进行了广泛的努力来检查不同克隆之间的交叉可比性。

NCCN NSCLC小组强调，如果临床可行，临床医生在进行一线ICI治疗前应获得可操作生物标志物的分子检测结果。因此，对于2020年更新版（第1版），专家组删除了关于服用PD-1或PD-L1抑制剂前某些可作用分子生物标记物的检测结果的“或未知”。转移性NSCLC和PD-L1表达水平为1%或以上但同时具有靶向驱动癌基因分子变体（如EGFR、ALK、ROS1）的患者应接受该癌基因的一线靶向治疗，而不是一线ICIs，因为靶向治疗产生更高的应答率（如奥希替尼，在一线治疗中，靶向治疗的耐受性比ICIs（不良反应率）高80%，而且这些患者对ICIs不太可能有反应。^{249,321-324} 对于2020年的更新（版本1和版本4），NCCN NSCLC小组还删除了关于PD-L1表达水平检测结果的“或未知”；该小组还将“该小组还和RET融合”以及“及““及和MET外显子14跳跃突变”添加到需要在施用PD-1或PD-L1抑制剂之前呈阴性的可操作生物标记物的列表中。¹⁸³ 至少，在开始ICI方案的全身治疗之前，应该了解EGFR和ALK的状态；不过，如果ROS1、BRAF、RET和MET外显子14的状态也是已知的。如果做分子检测是不可行的，那么患者就被当作没有驱动癌基因一样对待。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



治疗方法

手术、放疗和全身治疗是治疗NSCLC最常用的三种方法。它们可以单独使用，也可以联合使用，视病情而定。在下面的各章节中，我们将介绍促成推荐治疗的临床试验。有关帮助对老年人进行最佳评估和管理的工具，请参阅《老年人肿瘤NCCN指南》（www.NCCN.org）。老年人可能存在治疗相关不良事件的风险。³²⁵

外科

一般来说，外科手术为I期或II期疾病的患者提供了最好的治愈机会。³²⁶ 胸外科肿瘤会诊应该是任何考虑进行根治性局部治疗的患者评估的一部分。在开始任何非紧急治疗之前，应确定整体治疗计划和必要的影像学检查。必须确定病人是否能忍受手术，或他们是否因身体原因不能手术；一些被认为不能手术的病人可以耐受微创手术和/或叶下切除术。³²⁶⁻³³⁰ 虽然虚弱是一个越来越被认可的预测手术和其他治疗并发症发生率的预测因素，但评估系统尚未建立。³³¹⁻³³³

NSCLC治疗方案中描述了手术治疗的原则，并在这里进行了总结（参见NCCN NSCLC指南）。应由参与肺癌患者的多学科临床和/或肿瘤组的胸外科医生确定可切除性、手术分期和肺切除术。

不常见类型肺癌（如肺上沟瘤、胸壁受累）的患者可能适合于选择手术（参见NCCN NSCLC指南）。³³⁴ 病理II期或更高期别疾病的患者可以转诊给肿瘤内科医生进行评估。对于被认为可切除的IIIa期NSCLC患者，考虑转诊为放疗科医生。应避免因专家之间协调不当而造成的治疗延误。

所采用的手术方法取决于病变的范围和病人的心肺储备。如果解剖上合适，并且可以实现边缘阴性切除，保留肺的解剖性切除术（袖状肺叶切除术）比全肺切除术更可取；如果生理学上可行，应行肺叶切除术或肺切除术。^{326,335,336} 小叶切除术，无论是肺段切除术（首选）或楔形切除术，适合部分经过选择的患者；实质切除边缘在NSCLC治疗方案中的定义（参见NCCN NSCLC指南中的手术治疗原则）。³³⁷⁻³⁴¹ 切除术（包括楔形切除术）优于消融。^{326,336} 广泛的楔形切除可改善预后。³⁴² 因身体原因不能手术的早期NSCLC患者可行SABR治疗，也称为立体定向体RT（SBRT）。^{343,344} 如果高危患者考虑SABR治疗，则建议进行多学科评估（见本讨论中的立体定向消融放射治疗）。³⁴⁵⁻³⁴⁷

淋巴结清扫术

ACOSOG Z0030随机试验比较了N0（无明显区域淋巴结转移）或N1（同侧支气管周围和/或肺门区淋巴结转移，包括直接延伸）的NSCLC患者在肺切除术中系统纵隔淋巴结取样与完全淋巴结切除。早期NSCLC经系统淋巴结清扫淋巴结阴性者，完全切除纵隔淋巴结清扫不能提高生存率。^{348,349}

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

因此，在肺切除术中，系统的淋巴结取样是合适的；应从所有纵隔站采集一个或多个淋巴结。对于右侧肺癌，适当的纵隔淋巴结切除术应包括2R、4R、7、8和9站。对于左侧肺癌，应取样4L、5、6、7、8和9站。³⁴⁸患者应进行N1和N2淋巴结切除和绘图（美国胸科学会图谱），至少取样3个N2站或进行完整的淋巴结清扫。¹³⁵ IASLC的淋巴结图谱可能有用。

³⁵⁰ 对于IIIA（N2）期疾病行切除术的患者，需要进行正规的同侧纵隔淋巴结清扫。对于接受小叶切除术的患者，除非技术上不可行，否则应选择合适的N1和N2淋巴结站，因为取样会显著增加手术风险。

小叶切除术，无论是肺段切除术（首选）或楔形切除术，适用于部分患者（见NCCN NSCLC指南中的手术治疗原则）：1) 不符合肺叶切除术条件的患者；2) 周围结节小于等于2cm，具有非常低风险特征的患者。肺段切除（首选）或楔形切除应达到实质切除边缘：1) 2cm或以上；或2) 结节的大小或更大。

胸腔镜肺叶切除术

电视胸腔镜手术（VATS）又称胸腔镜肺叶切除术，是一种微创外科治疗方法，目前正在肺癌的各个方面进行研究（见NCCN NSCLC指南中的外科治疗原则）。^{351,352} 已发表的研究表明胸腔镜肺叶切除术比开胸手术有几个优点。³⁵³⁻³⁵⁷ 与胸腔镜肺叶切除术相关的急性和慢性疼痛是最小的；因此，这种手术需要更短的住院时间。^{358,359} 胸腔镜肺叶切除术也可降低术后发病率和死亡率，降低术中出血风险，或减少局部复发。³⁶⁰⁻³⁶⁴ 与开胸肺叶切除术相比，胸腔镜肺叶切除术的症状更轻，并发症少，功能恢复快。³⁶⁵⁻³⁶⁸

在接受胸腔镜肺叶切除术和淋巴结清扫的I期NSCLC患者中，5年生存率、长期生存率和局部复发率与常规开胸肺叶切除术相当。³⁶⁹⁻³⁷³ 胸腔镜肺叶切除术也被证明可以改善老年人群和高危患者的出院后生活独立性。^{374,375} 资料显示，胸腔镜肺叶切除术提高了病人完成术后化疗方案的能力。^{376,377} 基于其对术后恢复和并发症发病率的有利影响，在NSCLC治疗方案中，胸

腔镜肺叶切除术（包括机器人辅助入路）被推荐为可接受手术切除（且无解剖或手术禁忌症）的患者的一种可接受的方法，只要不影响胸部手术的原则（有关详细信息，请参阅NCCN指南中的外科治疗原则）NSCLC）。³⁷⁸⁻³⁸¹ 机器人VATS似乎比传统VATS更贵，操作时间更长。^{382,383}

IIIA N2期

NSCLC治疗方案（参见NCCN NSCLC指南中的手术治疗原则）中描述了手术在病理记录的IIIA（N2）期疾病患者中的作用，并在这里进行了总结。在治疗前，有必要使用影像学和侵入性分期（即EBUS引导手术、纵隔镜检查、胸腔镜检查）仔细评估N2疾病，并在多学科团队中讨论手术是否合适，其中应包括胸部外科医生。^{384,385} 随机对照试验表明，手术不会增加这些患者的存活率。^{386,387} 然而，其中一项试验（EORTC）只登记了不能切除的疾病患者。³⁸⁷

update in
progress

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

大部分临床医生同意切除术适用于术前纵隔淋巴结阴性和开胸术中发现单个阳性淋巴结(<3cm)的患者。³⁸⁸ 新辅助(术前)治疗适合部分选择性患者。三联疗法(术前化疗或术后)的最佳放疗时机尚未确定，且存在争议。^{389,390} 对于N2患者，NCCN成员机构中有50%使用术前放化疗，而50%使用术前化疗。^{391,392} 与单纯化疗相比，没有证据表明在诱导方案中加入RT能改善IIIa(N2)疾病患者的预后。³⁹⁰ 临床医生也同意切除术不适合多个病理证实的恶性淋巴结大于3cm的患者；建议对这些患者进行根治性放化疗。

NCCN NSCLC专家组认为，手术可能适合于N2疾病的患者，尤其是那些对诱导化疗有反应的患者(参见NCCN NSCLC指南中的手术治疗原则)。^{384,393} 术前放化疗后肺切除是否合适仍有争议。^{386,393-399} 可切除IIIa(N2)期疾病的患者不应排除在手术之外，因为其中一些患者可能有长期生存或治愈的可能。^{393,400} 对于2020年的更新(第1版)，NCCN NSCLC小组删除了T1-3(非侵袭性)N2疾病患者接受诱导化疗加或不加RT的术后化疗的建议。

放射治疗

NSCLC治疗方案中的放射治疗原则包括：1)早期、局部晚期和晚期/转移性NSCLC的一般原则；2)早期、局部晚期和晚期/转移性NSCLC的靶区、处方剂量和正常组织剂量限制；以及3) RT模拟、计划和治疗实施。⁴⁰¹⁻⁴⁰⁶

本节总结了这些RT原理。本节还讨论了全脑RT和立体定向放射外科(SRS)治疗脑转移的临床意义。RT缩写在NSCLC治疗方案中定义(见NSCLC NCCN指南中放射治疗原则表1)。最近，NCCN NSCLC小组广泛修订了该治疗方案中的RT建议(见《NSCLCNCCN指南》中的放射治疗原则)。例如，根据生物医学文献，对常规分割RT的一些正常组织剂量限制进行了修订(见表5)。⁴⁰⁷⁻⁴¹²

一般原则

治疗建议应由多学科团队提出。由于放疗在NSCLC的各个阶段都有潜在的作用，无论是根治性治疗还是姑息性治疗，应在所有NSCLC患者多学科评估中纳入肿瘤放疗科的意见，肿瘤放疗科是将肺癌放疗治疗作为其实践的一个重要部分。RT治疗NSCLC的应用包括：1)局部晚期NSCLC的根治性治疗，一般联合化疗；2)有手术禁忌症的早期NSCLC的根治性治疗；3)对选择的接受手术治疗的患者进行术前或术后治疗；4)局部复发和转移的治疗；和/或5)无法治愈的NSCLC患者的姑息治疗。放疗的目标是最大限度地控制肿瘤和减少治疗毒性。

在非随机试验中，4D模拟适形放疗、调强放疗/容积旋转调强放疗(IMRT/VMAT)、图像引导放疗、运动管理策略和质子治疗等先进技术已被证明可降低毒性并提高存活率。⁴²¹⁻⁴²⁷ RTOG 0617随机试验的二次分析表明，与三维适形放疗相比，IMRT的2年总生存率、PFS、局部失败率和无远处转移生存率无显著差异与三维适形RT相比，重度肺炎(3.5% vs 7.9%；P=0.039)。⁴²⁸ CT计划的三维适形放疗现在被认为是最低水平。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

放疗模拟、计划和递送

应使用在RT治疗位置获得的CT扫描进行模拟。口服或静脉造影剂CT扫描都有助于更好地勾画靶区，尤其是对于中心肿瘤或淋巴结受累的患者。

FDG PET/CT能显著提高靶区勾画的准确性，尤其是在有肺不张或静脉CT造影禁忌证时。^{429,430} 理想情况下，PET/CT应在治疗前4周进行，因为NSCLC有可能迅速进展。^{431,432} 在NSCLC治疗方案中，为接受放化疗（包括肺或心功能受损的患者），建议光子束或IMRT放疗（参见NCCN NSCLC指南中放射治疗原则中的放射治疗模拟、计划和递送）。^{426,433-436} 应控制呼吸运动。AAPM任务组76的报告为实施NSCLC治疗方案中描述的广泛运动管理策略提供了有用的参考（参见NCCN NSCLC指南中的放射治疗模拟、计划和递送）。⁴³⁷

靶区、处方剂量和正常组织剂量限制

NSCLC治疗方案中的放射治疗原则总结了常用的处方RT（或SABR）剂量和正常组织剂量限制（见NCCN NSCLC指南中的表2-5）。^{402,404,417,438-}

⁴⁴³ 国际辐射单位和测量委员会的报告50、62和83提供了一种根据肉眼可见的疾病、潜在的显微扩散、靶区移动度和每日摆位误差来定义RT靶区；

^{444,445} ACR实践参数与技术标准也是一个有用的参考。^{423,446,447}

必须评估关键结构的剂量-体积直方图（DVH），并限制危险器官（如脊髓、肺、心脏、食管和臂丛神经）的剂量，以尽量减少正常组织毒性（见放射治疗原则中的表5）。⁴⁴⁸ 对于接受术后RT（也称为PORT）的患者，应考虑对肺部采用更严格的DVH参数。QUANTEC综述从正常组织并发症的剂量-反应关系的临床数据中提供了最全面的估计。⁴⁴⁹⁻⁴⁵³

最近，基于对NCCN成员机构的肿瘤放疗科的调查，对常规分割RT的一些正常组织剂量限制进行了修订（见NCCN NSCLC指南中放射治疗原则的表5）。⁴⁰⁷⁻⁴¹² 这些限制主要是经验上的，在很大程度上没有得到严格的验证。^{411,438,454-459} 因此，表中提供的剂量和限制不是具体的规范性建议；它们是常用或来自先前临床试验的有用参考剂量。另外还补充了一个警告，这些限制表示一般不应超过的剂量。由于对正常组织的剂量增加，毒性风险逐渐增加，辐射治疗规划的一个关键原则是在充分覆盖目标的同时，保持正常组织剂量“尽可能低”。任何处于危险状态的器官的剂量通常应低于这些限制条件，只有在接近靶区时才接近这些限制。术后肺耐受性明显低于肺完整患者；因此，术后RT应采用更保守的限制。

对于根治性放疗，通常规定的剂量为60至70 Gy，2 Gy/f，持续6至7周（见NCCN NSCLC指南中的放射治疗原则）。^{460,461}

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

RTOG 0617, III期随机试验表明，与60Gy的剂量相比，74Gy的高剂量放疗和同步化疗并不能提高生存率，而且可能是有害的。^{408,462-466} 虽然最佳的放射治疗强化剂量仍然是一个有效的问题，但在较高的放射治疗剂量下，正常组织的限制变得更加重要。⁴⁶⁴ 尽管在RTOG 0617试验中，心脏的RT剂量降低，但存活率降低；因此，更严格的限制可能是适当的。⁴⁶⁶⁻⁴⁷² NCCN小组目前不建议常规使用74 Gy的高剂量。^{463,465,466,468-475}

一般治疗信息

NSCLC治疗方案中描述了I至IV期患者的放射治疗建议（参见NCCN NSCLC指南中的放射治疗原则）。

根治性放疗，特别是SABR，推荐用于早期NSCLC（即I-II期，N0）患者，这些患者不能手术或拒绝手术（见本讨论中的立体定向消融放疗）。^{343,344,347,420,476,477} 图像引导下的热消融是一种选择，为那些身体原因无法手术或那些需要根治性局部治疗的患者。^{326,478-482} 根据手术资料推断，对于有复发高危因素（如大肿瘤>4cm）的患者，可考虑在确定的RT/SABR后进行化疗；对于2020年更新（第1版），NCCN NSCLC小组将化疗建议从2B修订为2A类。^{345,483} 对于不能耐受肺叶切除术的高手术风险患者（例如，严重的内科合并症或严重的肺功能受限），SABR也是一种选择。对于健康状况良好的早期NSCLC患者，建议手术切除（参见NCCN NSCLC指南中的手术治疗原则）。⁴⁸⁴ NSCLC治疗方案中描述了术前或术后单纯放化疗或放疗的适应症（参见NCCN指南中的放射治疗原则）。

对于临床分期为I期或II期的NSCLC患者，术后分期达到N2+，可根据边缘状态进行术后化序贯术后放疗（参见NCCN NSCLC指南）。术后RT与病理分期N0-1疾病患者的死亡率增加有关，尽管该研究使用了较旧的RT技术。⁴⁸⁵

对于不适合手术治疗的II-III期患者，建议进行根治性放化疗。⁴⁸⁶ 对于局部晚期NSCLC（III期）患者，最常见的常规分次放疗剂量为60~70gy, 2Gy/f。应给予至少60 Gy的剂量。⁴⁸⁷ 在单次放疗、序贯化疗/放疗或同步化疗/放疗的非随机比较中，剂量递增与较好的生存率相关。^{468,475,488} 多种分析显示加速分割RT方案可提高生存率。⁴⁸⁹ 累及野RT（也称累及野照射或IFI）是治疗局部晚期NSCLC患者淋巴结病变的一种选择；IFI可能比选择性淋巴结照射（ENI）有优势。⁴⁹⁰⁻⁴⁹⁷

对于具有潜在可手术的IIIA期（N2）NSCLC患者的最佳治疗方案存在争议，并在治疗方案中进行了详细讨论（参见NCCN NSCLC指南中的手术治疗原则）。^{384,386,398,498} 对于IIIA期NSCLC手术切除前接受术前治疗的患者，一些肿瘤科医生倾向于单纯化疗而不是放化疗；³⁹⁰ 如果术前不进行放疗，则需要在术后常规给予。⁴⁹⁹ NCCN NSCLC小组建议术前放疗剂量为45-54Gy，剂量为1.8-2Gy。^{389,500} 术前化疗/放疗可以安全地进行根治性放射治疗剂量，并获得很好的淋巴结清除率和生存率；^{441-443,501} 在专家的指导下，大剂量放疗后手术并发症的风险可以降到最低胸外科技术。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

NCCN成员机构在IIIA N2期NSCLC患者术前化疗和术前放化疗的使用上各占一半。³⁸⁴ 同样，由于临床试验中观察到的过高死亡率，一些人认为需要将全肺切除术作为手术综合治疗模式的禁忌。³⁸⁶ 但NCCN的成员机构在这方面也存在分歧。

在术后RT中，临床靶区（CTV）包括支气管残端和高危淋巴结引流区。⁵⁰² 完全切除术后的标准剂量为50~54Gy, 1.8~2Gy/f, 但对高危区域（包括淋巴结囊外扩散区域或显微镜下阳性边缘区域）可给予增强。

^{403,503,504} 肺部剂量限制应更为保守，因为术后耐受性似乎降低。欧洲Lung ART试验为术后RT技术提供了有用的指导。⁵⁰⁵ 在高剂量放疗（如60Gy）的区域内，手术可能会增加并发症的风险，尤其是残端破裂和支气管胸膜瘘。因此，外科医生通常对先前接受过超过45-50Gy放疗剂量的区域的切除持谨慎态度，尤其是那些接受了术前同步放化疗（即， \geq 治疗剂Gy）。软组织皮瓣覆盖和减少术中输液量和降低呼吸机压力，可以降低这些并发症的风险。⁴⁴¹⁻⁴⁴³ 当给予术前放疗剂量低于确定剂量（如45Gy）时，如果患者因某种原因不进行手术，应提前做好准备，继续给予完整根治性剂量的放疗而不中断。基于这些原因，当考虑三联疗法时，应在开始任何治疗前决定治疗方案：包括可切除性评估和切除类型。

对于广泛转移的晚期肺癌（即，IV期）患者，建议进行全身治疗；姑息性放疗可用于缓解症状和预防原发灶或远隔部位病灶可能出现的症状（如疼痛、出血或梗阻）。^{420,506-508} 对于有症状的胸部疾病患者，如果PS较差和/或预期寿命较短，则首选较短疗程的姑息性放疗（例如，17Gy, 8.5Gy/f），因为它们能提供与较长疗程相似的疼痛缓解，尽管有可能需要再治疗（见NCCN NSCLC指南中放射治疗原则表4）。⁵⁰⁹⁻⁵¹² 高剂量、长疗程的胸部放疗（如， \geq 30 Gy/10f）可轻度改善生存率和症状，尤其是PS良好的患者。^{506,513} 当需要更高剂量（>30Gy）时，可使用减少正常组织照射的技术（至少3D-CRT，酌情考虑IMRT或质子治疗）。

寡转移性疾病是异质性的，指孤立或有限的转移部位；治疗在不断发展。对寡转移瘤（包括脑、肺）进行根治性局部治疗可以延长一小部分经精心选择，良好的PS患者的生存期，这些患者也接受了胸内病灶的根治性治疗。⁵¹⁴ 如果根治性放疗，特别是SABR，能安全地照射靶区，对寡转移瘤是一个合适的选择。^{515,516} 在两项II期临床试验中，与维持系统性全身治疗或对未进行系统性全身治疗的患者进行观察相比，发现对原发灶和寡转移病灶进行局部巩固治疗（放疗或手术），PFS显著延长。^{517,518} 其中一项试验的最新数据还显示，接受局部巩固治疗的寡转移NSCLC患者的中位OS期更长（中位41.2个月；95%CI, 18.9个月-未达到），与接受维持治疗或观察的患者相比（中位数，17.0个月；95%CI, 10.1-39.8个月；P=0.017）。⁵¹⁹

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

巩固性RT的II期临床试验，针对寡转移 NSCLC (n=29)，中位OS为28.4个月（95%CI, 14.5-45.8个月）。⁵²⁰NCCN指南建议，对于未进行全身治疗的患者，应考虑对原发灶和寡转移灶进行局部治疗（RT、SABR或手术）。⁵¹⁷⁻⁵¹⁹

立体定向消融放射治疗

SABR（也称为SBRT）使用短程的高剂量（消融）、高度适形和剂量密集型RT精确地照射小靶区。^{343,521-524}包括前瞻性多中心临床试验在内的研究表明，SABR对不能手术的I期NSCLC患者或拒绝手术的患者有效。^{347,525-529}常规分割放疗，3年生存率仅为20%~35%，局部失败率约为40%~60%。³⁴⁴在前瞻性临床试验中，SABR可显著提高对于内科不能手术的患者的局控率和总生存率，SABR通常超过85%，3年时约为60%（中位生存率期为4年）。^{326,344,436,482,484,528,530-535}对65例不能手术的I期NSCLC患者进行7年随访，结果显示5年生存率为55.7%，7年生存率为47.5%。⁴⁷⁶ 12例（18.5%）SABR术后发生第二原发性肺癌，中位时间为35个月（范围5-67个月）；27%（18/65）的患者在SABR术后有疾病复发，中位时间为14.5个月（范围4.3-71.5个月）。

在接受SABR治疗的具有潜在可手术的患者中，观察到显著的更高的生存率；基于人群的比较，生存率与手术结果相当，但局部复发更常见。

^{484,527,536-541}目前还没有证据表明，对可手术的患者使用SABR，可以提供与手术相当的长期疗效。有报道在SABR术后5年多出现晚期复发案例，因此需要密切监测。⁵⁴²如果可能，应在使用SABR之前活检确认NSCLC。^{543,544}建议进行多学科评估以达成一致意见，确认活检是安全的或风险过高。数据表明，未经病理证实的恶性肿瘤患者的生存结果可能存在偏倚；其中一些患者可能不是NSCLC。⁵⁴³

在NSCLC治疗方案中，因身体原因不能手术的NSCLC患者，SABR被推荐用于I期和II期（T1-3, N0, M0）；SABR是一种合理的手术替代方案，适用于具有潜在手术高风险、高龄或在适当沟通后拒绝手术的患者

（参见NCCN NSCLC指南）。^{326,529,531,545,546}两项随机临床试验的合并分析（单独没有完成应计项目）比较了SABR和肺叶切除术。⁵⁴⁵这项分析没能提供足够的数据来改变良好的手术候选者的治疗标准，但有助于确认有手术禁忌症或拒绝手术的患者的SABR适应症。SABR也可用于肺或其他部位局限性转移患者。^{522,529,547-553}在SABR后，通过影像学评估复发可能具有挑战性，因为良性炎症/纤维化改变可在治疗后2年或更长时间内保持FDG-PET的高摄取，强调具有解释此类治疗后效应的有经验的团队进行随访的重要性。^{554,555}这种密切的随访是特别有意义的，因为部分SABR术后局部复发的患者可能受益于手术或SABR再程放疗。⁵⁵⁶⁻⁵⁶⁰

在NSCLC治疗方案中提供了SABR分割方案和历史上使用的最大剂量限制的亚组；一般使用1到5次分割（见NCCN NSCLC指南放射治疗原则表2和表3）。^{343,526,528,535,561-571}在美国，只有5次分割或更少的分割方案符合SABR的任意计费代码定义（译者注：保险报账使用的计费代码）；不过，时间稍微长一点治疗方案也是合适的。^{571,572}

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

处方剂量不能完全描述实际的给予剂量。^{573,574} 这些剂量限制是参考点剂量，不具有规律性；它们是常用的或已经用于临床试验的剂量。尽管这些剂量限制均未被证实为最大耐受剂量，但迄今为止的临床试验结果表明，它们是安全的限制剂量。支气管树、食管和臂丛神经是SABR的关键危及器官。位于中心性的肿瘤，在任何纵隔关键结构（包括支气管树、食管、心脏、臂丛神经、大血管、脊髓、膈神经和喉返神经）的各个方向上2 cm以内的肿瘤，54-60 Gy/3f的方案是不安全的，应避免使用；4到10次分割的SABR方案似乎是有效和安全的（见NCCN NSCLC指南中的放射治疗原则）。^{345,564,575-577} RTOG0813试验的数据表明5次分割方案是安全的。^{578,579}

如果患者胸部病灶可行根治性治疗，PS良好的，可以分别使用SRS或SABR治疗脑或其他部位的寡转移病灶（见NSCLC NCCN指南中的第四阶段，M1b）。^{334,515,516,529,580-583} SRS或SABR可用于经选择的M1c期患者，这些患者包括转移灶数量和体积有限，可接受根治性局部治疗；有限的数量尚未确定，但临床试验已包括多达3至5个小转移病灶。^{580,581} 对于ALK融合或敏感EGFR突变的患者，靶向治疗后进展，推荐继续靶向治疗，并考虑局部治疗（如，局部手术或SABR[或SRS]治疗孤立病变），具体取决于进展的类型。⁵⁸⁴⁻⁵⁸⁷ 关于是否推荐SABR的决定应该基于多学科的讨论。如果无法制定SABR计划，大分割或剂量强化常规三维适形RT是一种选择。⁵⁸⁸⁻⁵⁹⁰ 非随机临床数据表明，SABR对局部肿瘤的控制率优于介入放射消融技术。介入性放射消融术可能适用于局部控制不一定是最优先级的部分患者。

326,347,482

许多NSCLC患者会发生脑转移（30%（C疗与），这严重影响了他们的生活质量。^{20,591} 在临床试验中，全脑放疗与神经认知功能的显著下降有关，特别是随着剂量的增加和患者年龄的增加。⁵⁹²⁻⁵⁹⁴ 然而，控制脑转移可以改善神经认知功能。^{595,596} 对于局限的转移，随机临床试验已经发现，SRS中加入全脑RT可减少颅内复发，但不能改善生存，反而可能增加认知能力下降的风险。^{596,597} 因此，对于小转移瘤患者，建议单独使用SRS。⁵⁹⁸ 一项随机试验评估了213例1-3各脑转移灶患者的认知功能，这些患者单独接受SRS与SRS联合全脑RT；大多数患者为肺癌。⁵⁹⁹ 单纯SRS组治疗后3个月，认知功能减退（40/63例[63.5%]）少于SRS加全脑RT治疗（44/48例[91.7%]）；差值-28.2%；90%CI，-41.9%~-14.4%；P14.0.001)。有人认为切除后再行SRS残腔照射（而不是切除后再行全脑RT）将降低神经认知问题的风险。^{600,601} 一项研究表明，使用调强放射治疗来避免海马可能有助于减少全脑放射治疗后的记忆损伤。⁶⁰² 一项3期随机试验评估了NSCLC和脑转移患者不适合接受脑外科手术或SRS的最佳支持治疗（包括地塞米松）与单用最佳支持治疗。⁶⁰³ 两组总生存率相似（HR=1.06；95%CI：0.90存率相似）。两组患者的总体生活质量、使用地塞米松和报告的不良事件也相似。

全脑放射治疗与立体定向放射外科





两项回顾性分析报道，接受SRS和ICI治疗的脑转移患者生存期延长。^{604,605} NSCLC患者脑寡转移的治疗方案包括：1) 单纯SRS治疗；2) 对部分患者进行手术切除，然后进行SRS或全脑RT（参见NCCN NSCLC指南）。部分患者包括有症状的转移或需要肿瘤组织诊断的病人。^{550,591,599,606-612} 对于脑寡转移灶，是建议单独应用SRS还是先进行脑部手术后进行全脑RT或SRS，应基于多学科的讨论，权衡每个患者的潜在益处和风险。^{606,613-615} 对于复发或进行性脑损伤的患者，应进行个体化治疗。⁶¹⁶ NSCLC患者脑寡转移的治疗不同于NCCN中枢神经系统癌症指南中的建议，因为NSCLC和脑转移患者通常有长期生存；因此，全脑RT可能出现的潜在神经认知问题是一个值得关注的问题。⁶¹⁷ 临床医生在NSCLC和脑寡转移患者中较少使用全脑RT。⁵⁹⁹ 对于多发性转移（如>3），建议使用全脑RT；SRS可能是具有良好PS和较低全身肿瘤负荷患者的首选（参见www.NCCN.org上的NCCN中枢神经系统癌症指南）。^{598,618-620}

联合治疗

如前所述，手术为身体健康并能耐受手术的I期或II期疾病患者提供了最佳的治愈机会。对于不能切除的I期或II期（T1愈机，N0）疾病的患者或如果其疾病为淋巴结阴性而拒绝手术的患者，可以考虑SABR（参见本讨论中的立体定向消融放疗和NCCN NSCLC指南）。在完全切除的NSCLC患者中，辅助（术后）化疗已被证明能提高早期疾病患者的生存率。⁶²¹⁻⁶²⁴ 一些研究表明，术前化疗（也称为新辅助化疗或诱导化疗）与术后化疗一样有效，且耐受性更好（见本讨论中的术前化疗后手术：试验数据）。^{384,625-631} 一项随机试验发现术前化疗和术后化疗的生存率没有差异。⁶³² NCCN指南指出，如果II或IIIA期（T3，N1）疾病的患者适合术后治疗，则可以在术前进行诱导化疗。^{326,633} 对于不能切除的III期疾病患者，同步放化疗比序贯放化疗更有效。⁶³⁴⁻⁶³⁷ 细胞毒性化疗药物可导致脱发，这使病人感到痛苦。脱发取决于治疗方案和其他因素。非转移性乳腺癌妇女的数据表明，头皮冷却装置可能有助于减少接受细胞毒性化疗方案患者的脱发。⁶³⁸⁻⁶⁴²

对于具有良好PS的IV期疾病患者，以铂类为基础的化疗方案是有益

的。⁶⁴³⁻⁶⁴⁸ 数据显示，早期姑息治疗结合全身治疗改善了转移性NSCLC患者的生活质量、情绪和生存率，即使这些患者的临终关怀没有单独接受姑息治疗的患者那么积极。^{649,650} 病人应该接受衰弱症状的治疗。^{20,651,652} 一项研究还表明，社会支持，比如结婚，和系统性全身治疗同样有效。⁶⁵³ 数据表明，与常规治疗相比，门诊化疗期间进行系统的症状监测可提高总生存率。⁶⁵⁴⁻⁶⁵⁶ 对于IV期疾病的患者很少建议手术治疗。然而，手术切除局限性脑转移可能提高IV期疾病患者的生存率，NCCN指南建议对部分患者可进行手术切除（见NCCN NSCLC指南，网址：www.NCCN.org）。⁶⁵⁷

Discussion
update in
progress

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号
[qiyisheng222](#)或[13918529955](#)



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

对于位于脑部以外部的局限于单一器官的转移灶，如果根治性胸部治疗是可行的（参见NCCN NSCLC指南中的IVA、M1b期），建议进行手术切除根治性局部治疗或RT。^{334,514,517,519,529,580,581}以下几节将讨论支持联合治疗推荐的试验。

手术后化疗：试验数据

国际辅助肺癌试验（IALT）评估了完全切除的I期、II期或III期NSCLC患者以顺铂为基础的术后治疗。⁶²²这项研究包括1867例手术切除的肺癌患者，他们被随机分为以顺铂为基础的术后化疗组和观察组，中位随访时间为56个月。顺铂治疗组5年生存率为45%，观察组为40%（死亡率为0.86；95%CI，0.76-0.98；P<0.03）；5年无病生存率为39%和34%（HR，0.83；95%CI，0.74-0.94；P<0.003）。然而，经过7.5年的随访，化疗组的死亡人数增加，化疗的益处随着时间的推移而减少。⁶⁵⁸资料显示术后化疗可防止复发。

NCIC CTG JBR.10试验和ANITA试验比较了术后长春瑞滨/顺铂与观察组对早期NSCLC的疗效。在JBR.10试验中，482名完全切除IB期（T2a, N0）或II期（T1, N1或T2, N1）NSCLC的患者（ECOG PS为0-1）被随机分为长春瑞滨/顺铂组或观察组。⁶²³术后化疗明显延长了总生存期（94个月vs. 73个月；死亡HR，0.69；P=0.04）和无复发生存期（未达到vs.47个月，复发HR，0.60；P<0.001）。5年生存率分别为69%和54%（P=0.03）。

JBR.10最新数据所示，随访9年后，与单独观察相比，术后化疗对II期疾病患者有益，但对IB期疾病患者没有益处。⁶⁵⁹在接受术后化疗的II期患者中，中位生存期为6.8年，而那些只接受观察的患者中位生存期为3.6年。值得注意的是，接受化疗的患者没有增加死亡率。

在ANITA试验中，840名IB期（T2a, N0）、II期或IIIA期NSCLC患者被随机分为术后长春瑞滨/顺铂组或观察组。⁶²⁴化疗组3/4级毒副反应可控；报告7例因化疗毒性死亡。中位随访76个月后，化疗组中位生存期为

66个月，观察组中位生存期为44个月。⁶²⁴术后化疗显著提高了完全切除的II期和IIIA期患者的5年总生存率（8.6%），尽管在I期没有观察到任何益处。基于试验和使用的量，一些临床医生认为长春瑞滨/顺铂是完全切除的早期NSCLC的首选方案；⁶⁶⁰然而，美国的大多数临床医生更喜欢使用毒性较小的方案。^{661,662}

对4584例患者（LACE）的meta分析发现，术后以顺铂为基础的化疗提高了5年生存率（绝对获益5.4%）；两种化疗方案（长春瑞滨、足叶乙甙等）之间无差异。⁶⁶³亚组分析发现顺铂/长春瑞滨也能提高生存率。⁶⁶⁰对于II期和III期疾病以及PS良好的患者，获益更大。术后化疗使80岁以下的老年患者受益。^{329,664}

CALGB 9633试验评估了紫杉醇/卡铂治疗IB期（T2a, N0, M0）肺癌的疗效。⁶⁶⁵⁻⁶⁶⁷在这项试验中，344名患者被随机分为紫杉醇/卡铂组或观察组（手术切除后4-8周内），中位随访时间为74个月。术后化疗耐受性良好，无化疗相关毒性死亡。尽管3年生存率差异显著（80% vs. 73%，P=0.02），但6年时的总生存率无显著差异（然而，亚组分析显示4cm或更大的肿瘤可受益）。^{666,667}因此，只有在患者不能耐受顺铂的情况下，才建议卡铂/紫杉醇方案用于早期疾病（参见NCCN NSCLC指南中新辅助和辅助治疗的化疗方案）。⁶⁶⁸值得注意的是，CALGB试验对于IB期疾病的患者来说效力不足。⁶⁶⁹

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



TREAT研究，II期随机临床试验，评估了顺铂/培美曲塞二钠与顺铂/长春瑞滨对完全切除的IB至III期NSCLC患者的术后治疗。⁶⁶¹ 试验表明，与顺铂/长春瑞滨相比，顺铂/培美曲塞二钠是一种有效、低毒的方案；此外，与顺铂/长春瑞滨相比，患者能够接受更多周期的顺铂/培美曲塞二钠治疗。⁶⁶¹ 两组3年的总生存率相似（分别为75% vs. 77%；P=0.858）。⁶⁷⁰

在NSCLC治疗方案中，对于可切除的IA期疾病，根据前面几节所述的试验，不建议术后化疗。⁶⁷¹ 术后化疗可考虑用于高危、切缘阴性、IB期疾病（参见NCCN NSCLC指南）。NCCN指南提供了IB-III期NSCLC患者术前和术后化疗的推荐方案；方案还包括具体剂量（参见NCCN NSCLC指南中新辅助和辅助治疗的化疗方案）。^{621,671} 在2020年更新（第1版）中，NCCN NSCLC专家组对所有全身治疗方案进行了分层，并确定非鳞NSCLC术前和术后首选方案为顺铂/培美曲塞二钠。^{661,670} 顺铂/吉西他滨和顺铂/多西他赛是鳞状细胞NSCLC患者术前和术后的首选方案。^{672,673} 其他推荐的方案包括顺铂/长春瑞滨和顺铂/足叶乙甙。⁶²²⁻⁶²⁴ 存在其他合并疾病或不能耐受顺铂的患者，术前和术后的治疗方案在某些情况下是可用，包括：1) 卡铂/紫杉醇；2) 卡铂/吉西他滨；卡铂/培美曲塞二钠（但仅适用于非鳞NSCLC）。⁶⁷⁴⁻⁶⁷⁷ 术前和术后治疗又分别称为新辅助治疗和辅助治疗。

再切除），通常用于早期疾病。³²⁶

多项试验表明术前治疗对N2患者是有益的。^{384,390,629} 其他试验表明，术前治疗对早期疾病患者是有益的。^{626,627,631} 一项随机组间试验（SWOG 9900）评估了354例IB期至IIA期（非N2）疾病患者术前紫杉醇/卡铂与单纯手术患者的疗效。由于实际情况变化，该实验提前结束，因此没有合适功效。这项SWOG试验确实显示术前化疗有改善PFS（33个月 vs. 20个月）和总生存率（62个月 vs. 41个月）的趋势，两组的切除率没有差异。⁶³¹

Discussion
bate in
progress

术前化疗后手术：试验数据

NSCLC切除患者的临床试验数据表明，化疗的实施是一个重要的问题。术后，严重的合并症和术后机体未完全恢复，常常使患者难以耐受系统性全身治疗。NATCH，一项III期随机临床试验，它将单纯手术与术前或术后紫杉醇/卡铂化疗进行比较，因为术前组患者90%的完成了3个周期的化疗，但只有61%的术后患者完成了化疗；然而，三组患者的生存率相当。⁶³⁰ 一项随机试验发现早期NSCLC患者术前化疗和术后化疗的3年总生存率（67.4% vs. 67.7%）没有差异；两组的缓解率和生活质量相似。⁶³² NCCN指南建议术后化疗（包括或不包括放疗或

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



Scagliotti等人发表了一项3期试验，对270例IB-IIIA期患者进行术前顺铂/吉西他滨与单纯手术治疗比较。尽管试验提前结束，但在接受化疗的IIB和IIIA期患者中观察到显著的生存获益（HR=0.63）。⁶²⁶Song等人发表了一篇Mata分析，对所有可用的随机临床试验进行评估，评估可切除NSCLC的术前化疗。这项Mata分析评估了13项随机临床试验；HR显示术前化疗组的总生存期比单纯手术组长（HR=0.84；95%CI：0.77-0.92；P=0.0001）。⁶²⁵这些结果与另一个多种分析的结果相似（HR，0.89；95%CI，0.81-0.98；P=0.02）。⁶²⁶术前化疗的益处与术后化疗相似。^{626,632,663}

放化疗：试验数据

NSCLC的主要争议是IIIA期患者的管理（参见NCCN NSCLC指南中外科治疗原则中外科手术在IIIA（N2）期NSCLC患者中的作用）。三种治疗方法—手术切除、化疗和放疗—均可用于III期疾病。目前争论的焦点是使用何种方式以及采用什么顺序。⁶⁷⁸⁻⁶⁸²对于不能切除的IIIA期或IIIB期患者，联合治疗（放化疗）比单纯放疗更有效。^{678,679,681-683}同步放化疗比序贯放化疗更有效。^{634-637,684}然而，同步放化疗比序贯放化疗有更高的3级或4级食管炎发生率。患者治疗方案的选择不仅要基于对治疗的预期反应，

还要基于患者对治疗的耐受性。如果同步化疗不能耐受，加速放疗方案可能有用。^{489,685}对于不能耐受同步放化疗的情况较差的患者，建议采用序贯放化疗或单纯放疗。^{327,686}

JCOG0301，一项3期随机临床试验，评估了使用低剂量卡铂的化疗/放疗与单纯放疗治疗不可手术切除的NSCLC患者的疗效。⁶⁸⁷使用卡铂放化疗的中位OS为22.4个月（95%CI，16.5-33.6），单纯放疗的中位OS为16.9个月（95%CI，13.4-20.3）（HR，0.68；95.4%CI，0.47-0.98，P=0.0179）。化疗/RT组死亡率为3%（3/100），RT组死亡率为4%（4/100）。化疗/RT组3-4级血液学副反应发生率高于单纯RT组，包括白细胞减少（61[63.5%] vs. 0）、中性粒细胞减少（55[57.3%] vs. 0）和血小板减少（28[29.2%] vs. 2[2.0%]）。

长期随访数据显示，与单纯放疗相比，接受化疗/RT的老年患者OS得到了提高（HR，0.743；95%CI，0.552-0.998；P=0.0239）。⁶⁸⁸一项研究显示，与术后同步放化疗相比，N2疾病并行R0切除的患者术后辅助化疗然后辅助放疗（即序贯化放疗）的生存率有所提高（中位OS，58.8 vs. 40.4个月；P<0.001）。⁴⁹⁹然而，与术后同步放化疗相比，N2疾病且切缘阳性患者术后序贯放化疗的OS无差异（中位OS分别为42.6 vs. 38.5个月；P=0.42）。虽然最佳顺序尚未确定，但术后放疗一般在辅助化疗后进行，或切缘阳性情况下同步进行。^{402,404,405,689}

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



可用于所有组织病理类型的初始同步放化疗方案包括顺铂/足叶乙甙和卡铂/紫杉醇（参见NCCN NSCLC指南中的放化疗方案）。^{463,634,636,690-695} 对于非鳞NSCLC，可同时使用其他放化疗方案，包括卡铂/培美曲塞二钠和顺铂/培美曲塞二钠。⁶⁹⁶⁻⁶⁹⁸ 每周紫杉醇/卡铂方案是另一种放化疗方案。⁴⁶³ 路径详细描述了术前、最佳和术后化疗/RT的不同选择。对于2020年更新（第1版），NCCN NSCLC专家组对所有全身治疗方案进行了分层，并决定以下同步放化疗方案是NSCLC患者的首选方案：1) 卡铂/培美曲塞二钠和顺铂/培美曲塞二钠仅用于非鳞NSCLC；卡铂/紫杉醇和顺铂/足叶乙甙用于所有组织病理类型。对于2020年的更新（第1版），专家小组还删除了顺铂/长春花碱联合方案，因为这种方案在美国很少使用。最近，NCCN NSCLC小组扩大了序贯放化疗方案的范围，包括术前和术后化疗方案（即顺铂联合培美曲塞二钠[仅限非鳞]、多西他赛、足叶乙甙、吉西他滨或长春瑞滨；卡铂联合紫杉醇）并增加了2个新的卡铂方案用于合并症或不能耐受顺铂的患者，包括1) 卡铂/吉西他滨；2) 卡铂/培美曲塞二钠（仅限非鳞）。

度伐利尤单抗

度伐利尤单抗是一种抑制PD-L1的人型ICI抗体（见本讨论中的PD-L1表达水平和免疫疗法）。^{309,311,313} PACIFIC研究，一项3期随机临床试验，比较了接受2个或更多周期最佳的铂类同步放化疗后中无进展的不可切除III期NSCLC（pS 0C期）合格患者，使用度伐利尤单抗（在本研究中也称为巩固免疫疗法）和安慰剂进行维持治疗的情况。^{313,699} 符合条件的

患者在同步放化疗后（1-42天）接受维持性度伐利尤单抗治疗。大多数患者现在或曾经吸烟，没有EGFR突变；他们的PD-L1状态通常低于25%或未知。该试验的最新分析数据显示，与安慰剂相比，度伐利尤单抗巩固治疗提高了OS（未到研究终点[34.7个月-未达研究终点]vs.28.7个月[22.9-未达研究终点]；死亡分层HR为0.68；99.73%CI, 0.47-0.997；P=0.0025）。⁶⁹⁹ 24月OS，度伐利尤单抗组为66.3%（95%CI, 61.7%单抗组为7显），安慰剂组为55.6%（95%CI, 48.9%组为组为7显）。⁶⁹⁹ 度伐利尤单抗组的PFS为17.2个月（95%CI, 13.1-23.9），安慰剂组为5.6个月（95%CI, 4.6-7.7）。3年OS数据继续显示，度伐利尤单抗的生存率更高。⁷⁰⁰ 与安慰剂组相比，度伐利尤单抗组的中位死亡或远处转移时间明显延长（28.3个月vs.16.2个月；P<0.001）。与安慰剂组相比，接受度伐利尤单抗治疗的患者在18个月时OR率更高（73.5%对52.2%）。度伐利尤单抗对鳞和非鳞NSCLC患者均有效。两组患者的3级或4级不良事件发生率相似（度伐利尤单抗组为30.5%，安慰剂组为26.1%）。肺炎是最常见的3级或4级不良事件（度伐利尤单抗组为4.4%，安慰剂组为3.8%）。度伐利尤单抗并没有影响患者最终的治疗效果。⁷⁰¹

根据本试验（译者注：PACIFIC研究）和FDA的批准，经2个或更多周期的最佳铂类同步放化疗后仍无进展的不可切除的III期NSCLC合格患者，NCCN NSCLC专家组建议对符合条件的（PS 0-1）使用度伐利尤单抗（1类）作为巩固维持免疫治疗（不考虑PD-L1状态）。^{313,699} 值得注意的是，手术切除的患者不建议使用度伐利尤单抗作为辅助治疗。此外，度伐利尤单抗在这种情况下（译者注：巩固维持免疫治疗）用作辅助治疗；它不能作为二线治疗。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

在路径中描述的任何同步放化疗方案（如顺铂/足叶乙甙、卡铂/紫杉醇）治疗后，度伐利尤单抗可用作巩固维持免疫治疗（参见NCCN NSCLC指南中的放化疗方案）。专家组指出由于PACIFIC研究采用的是旧的AJCC分期（第7版），一些II期NSCLC患者被纳入了太平洋试验。

如果患者将接受度伐利尤单抗治疗，但未同时接受全剂量化疗和放疗，NCCN NSCLC小组不建议额外进行2个周期的全剂量化疗（即，巩固化疗），原因是担心如果病人也进行度伐利尤单抗治疗，增加巩固化疗会增加肺炎的风险。对于严重或危及生命的肺炎患者，应停用度伐利尤单抗；对于其他可能出现严重或危及生命的免疫介导的不良事件，也应停用度伐利尤单抗（见处方信息）。如果患者由于医学禁忌症或其他原因而不接受度伐利尤单抗治疗，如果患者没有同时接受全剂量化疗和放疗，则在同步放化疗后可选择巩固化疗。

化疗：试验数据

转移性（IV期）NSCLC患者，若PS良好，可从化疗中获益，通常采用以铂为基础的方案，该方案在靶向治疗和免疫治疗方案出现之前已使用多年。⁶⁴⁵⁻⁶⁴⁷ 联合化疗方案的1年OS为30%-40%，比单药更有效。^{668,673,702-704} 然而，对于符合新DE 靶向治疗或免疫治疗方案的IV期NSCLC患者，生存率更高。¹⁰⁻¹⁷ 3期随机临床试验表明，许多含铂双药组合

产生相似的OR和OS。^{705,706} 不同含铂双药方案在毒性、可及性、价格方面相差甚微；因此，临床医生可以根据患者情况个体化治疗。⁷⁰⁷⁻⁷¹⁰ 基于卡铂的方案包括吉西他滨/卡铂、多西他赛/卡铂和培美曲塞二钠/卡铂；^{673,711-713} 非铂类方案，如吉西他滨/长春瑞滨和吉西他滨/多西他赛也是一种选择。⁷¹⁴⁻⁷¹⁷ 如果患者无法使用靶向治疗，不能手术的IV期肺癌的预后仍然很差。

在美国，IV期非鳞NSCLC常用的初始细胞毒性治疗方案包括：1) 顺铂（或卡铂）/培美曲塞二钠；或2) 卡铂/紫杉醇加（或不加）贝伐珠单抗。^{690,718,719} 吉西他滨联合顺铂（或卡铂）常用于IV期鳞状NSCLC。^{704,709,718,719} 这些化疗方案是根据3期随机临床试验（如顺铂/培美曲塞二钠、卡铂/紫杉醇[加或不加贝伐珠单抗]、吉西他滨/顺铂）推荐的（参见NCCN NSCLC指南中晚期或转移性疾病的全身治疗）。^{704,720} 一项3期随机试验表明，常规的细胞毒性药物不应超过4-6个疗程；然而，许多接受较长疗程治疗的患者并未受到计划周期数的限制（见本讨论中的维持治疗）。^{721,722}

一项3期随机临床试验评估了顺铂/培美曲塞二钠与顺铂/吉西他滨作为IIIB或IV期NSCLC患者的一线治疗。⁷⁰⁴ 对于接受顺铂/培美曲塞二钠治疗的腺癌患者，中位OS为12.6个月，而接受顺铂/吉西他滨治疗的患者中位OS为10.9个月（HR, 0.84; 95%CI, 0.71-0.99; P=0.03）。相反，接受顺铂/培美曲塞二钠治疗的鳞状NSCLC患者的OS为9.4个月，而接受顺铂/吉西他滨治疗的患者的OS为10.8个月（HR, 1.23; 95%CI, 1.00-1.51; P=0.05）。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

与接受顺铂/吉西他滨治疗的患者相比，接受顺铂/培美曲塞二钠治疗的非鳞NSCLC患者毒性较小。⁷²³ 把组织病理学一起考虑在内，两种方案的中位总生存期相似（分别为8.6 vs. 9.2月；HR 1.08；95%CI, 0.81-1.45；P=0.586）。

tax326是一项3期随机临床试验，评估了多西他赛联合顺铂（或卡铂）与长春瑞滨/顺铂作为IIIb期或IV期NSCLC患者的一线治疗。⁶⁷³ 与顺铂/长春瑞滨（24.5%）相比，多西他赛联合顺铂的OS相似（11.3 vs. 10.1个月，P=0.044；HR为1.183[97.2%CI, 0.989-1.416]），有效率更高（31.6%）；多西他赛/顺铂具有更好的生活质量和更好的耐受性。

许多肿瘤学专家使用培美曲塞二钠为基础的方案治疗IV期腺癌（如果患者不是靶向治疗或PD-1/PD-L1抑制剂的适合人群），因为紫杉烷为基础的方案具有更多的毒性（如神经毒性）。^{704,724} 目前还没有预防周围神经病变的药物，而且治疗有效的药物也很少。⁷²⁵ POINTBREAK研究表明，卡铂/培美曲塞二钠/贝伐珠单抗是转移性NSCLC患者的明智选择，研究证实紫杉烷为主的方案比培美曲塞二钠为主的方案毒性更大。⁷²⁶ POINTBREAK试验也显示两种方案在总生存率方面是相似的；因此，临床医生可能会返回使用紫杉烷为基础的方案，这是公认的。一项回顾性队列研究表明晚期非鳞NSCLC患者，在卡铂/紫杉醇中加入贝伐珠单抗不会增加老年患者（会增加岁）的生存率。⁷²⁷ 然而，另一项回顾性队列研究显示老年患者生存率增加。⁷²⁸ ECOG4599和POINTBREAK试验的联合分析发现，

在卡铂/紫杉醇中加入贝伐珠单抗对75岁以下的患者有生存获益，但对75岁以上的患者没有生存获益。⁷²⁹

注意白蛋白结合型紫杉醇（也称为nab紫杉醇）可替代紫杉醇或多西他赛用于以下患者：1) 接受紫杉醇或多西他赛治疗后发生超敏反应的患者，尽管做了预处理；或2) 对预处理药物（即地塞米松，H2受体阻滞剂，H1受体阻滞剂）有禁忌的患者。^{730,731} 一项针对晚期NSCLC患者的3期随机临床试验显示，与紫杉醇/卡铂对照组相比，白蛋白结合型紫杉醇/卡铂方案具有更少的神经毒性和更高的OR率。⁷³² 基于该试验和FDA的批准，NCCN NSCLC小组推荐白蛋白结合型紫杉醇/卡铂方案作为晚期NSCLC和PS较好患者的初始细胞毒性治疗方案。

对于IV期NSCLC且EGFR、ALK、ROS1、METex14跳跃或BRAF基因变异检测结果阴性的患者，PD-L1表达低于1%的患者，以及对PD-1有禁忌或PD-L1抑制剂有禁忌的患者，建议进行化疗。基于患者PS评分推荐化疗方案，包括铂类（如顺铂、卡铂）、紫杉类（如紫杉醇、白蛋白结合型紫杉醇[也称为nab紫杉醇]、多西他赛）、长春瑞滨、足叶乙甙、培美曲塞二钠和吉西他滨（见NCCN NSCLC指南中晚期或转移性疾病的全身治疗）。为了让全身系统治疗的使用更浅显易懂，NCCN指南列出了所有推荐用于转移性NSCLC患者的综合系统治疗方案和单一药物，具体取决于组织学类型和PS评分（参见NCCN NSCLC指南中晚期或转移性疾病的系统治疗）。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



对于PS为2分的晚期NSCLC患者，NCCN指南推荐铂类联合化疗和少量单药化疗；在这种情况下，不建议采用以顺铂为基础的方案（译者注：可选卡铂为基础）。²⁰⁴ 对于非鳞NSCLC或NSCLC NOS，单药化疗包括吉西他滨、培美曲塞二钠或紫杉烷类；联合化疗方案包括卡铂/紫杉醇或卡铂/培美曲塞二钠。⁷³³⁻⁷³⁵ PS为2分的患者由于担心毒性，通常只接受单药治疗。⁷³⁶ 在PS评分为2的患者中，卡铂/培美曲塞二钠治疗与培美曲塞二钠单独治疗相比，中位OS增加（9.3个月比5.3个月，P=0.001）；然而，卡铂/培美曲塞二钠组有4例与治疗相关的死亡。^{733,737}

1) 对于2020年更新（第1版），NCCN NSCLC专家组对所有系统全身治疗方案进行了分层。较新的化疗药物/帕博利珠单抗方案更适合于无免疫治疗禁忌症且不适合靶向治疗的转移性NSCLC患者（参见NCCN NSCLC指南中晚期或转移性疾病全身治疗和在本讨论中的帕博利珠单抗）。对于具有免疫治疗禁忌症的转移性非鳞NSCLC和PS 0-1分的患者，专家组认为下列化疗方案“在特定情况下可用”，包括1) 卡铂联合紫杉醇（或白蛋白结合型紫杉醇）、多西他赛、足叶乙甙、吉西他滨或培美曲塞二钠；均为1类；2) 顺铂联合紫杉醇（或白蛋白结合型紫杉醇）、多西他赛、足叶乙甙、吉西他滨或培美曲塞二钠；均为1类；3) 贝伐珠单抗联合卡铂、紫杉醇或培美曲塞二钠；吉西他滨联合多西他赛或长春瑞滨。研究小组还对转移性非鳞NSCLC和PS 2分的患者治疗方案进行了分层；卡铂/培美曲塞二钠优先用于腺癌患者。对于转移性鳞状细胞NSCLC患者的治疗方案也进行了分层。

根据每个小组成员的经验和通过调查NCCN NSCLC小组得出的数据（参见NCCN指南NSCLC证据组合™，请访问www.NCCN.org），最初的细胞毒性全身治疗方案最近进行了修订，删除了在美国治疗效果较差、毒性较大和/或不常使用的方案。对于转移性非鳞状细胞肺癌和 NSCLC NOS患者，小组成员删除了卡铂/长春瑞滨、顺铂/长春瑞滨、依托泊苷、伊立替康和长春瑞滨。对于转移性鳞状细胞NSCLC患者，小组成员删除了卡铂/依托泊苷、卡铂/长春瑞滨、顺铂/吉西他滨/耐昔妥珠单抗、顺铂/长春瑞滨、依托泊苷、伊立替康和长春瑞滨。

NCCN NSCLC小组一致投票决定从NCCN转移性鳞状细胞NSCLC患者指南中删除耐昔妥珠单抗/顺铂/吉西他滨方案。这一决定反映了这样一个事实，即NCCN NSCLC小组认为，与顺铂/吉西他滨相比，在方案中添加耐昔妥珠单抗对毒性、成本和有限的疗效改善没有益处。一项3期随机临床试验仅显示OS有稍许改善（11.5个月；95%CI，10.4-12.6；9.9个月；95%CI，8.9-12.1）。⁷³⁸ 分层的HR只有0.84（95%CI，0.74-0.96；P=0.01）。此外，与仅接受吉西他滨/顺铂方案的患者（541例中有333例[62%]）相比，接受necitumumab方案的患者（538例中有388例[72%]）更容易出现3级或更高级别的不良事件。尽管有人认为在顺铂/吉西他滨中加入necitumumab可以增加获益和性价比，但NCCN NSCLC小组并不认同。⁷³⁹

靶向治疗

特异性靶向治疗可用于治疗符合条件的转移性NSCLC患者。^{158,740,741} 阿法替尼、阿来替尼、布加替尼、色瑞替尼、克唑替尼、厄洛替尼、吉非替尼、奥西替尼、达克替尼、达拉非尼、曲美替尼、恩曲替尼、拉曲替尼和劳拉替尼均为口服TKIs。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

贝伐珠单抗和雷莫芦单抗是分别针对血管内皮生长因子（VEGF）或VEGF受体的重组单克隆抗体。厄洛替尼、吉非替尼、阿法替尼和达克替尼抑制EGFR敏感突变；奥希替尼抑制EGFR敏感突变和T790M。克唑替尼抑制ALK融合、ROS1融合和MET酪氨酸激酶（即高水平MET扩增、METex14跳跃突变）。色瑞替尼抑制ALK融合和IGF-1受体。阿来替尼抑制ALK和RET融合。⁷⁴² 布加替尼抑制各种ALK融合和其他靶点。⁷⁴³ 劳拉替尼抑制ALK和ROS1融合。^{275,277,744,745} 达拉非尼抑制BRAF V600E突变；曲美替尼抑制MEK；两种药物都抑制RAS/RAF/MEK/ERK途径中的不同激酶。^{168,169} 恩曲替尼和拉罗替尼抑制TRK融合蛋白。^{284,286,287} 卡马替尼抑制几种MET酪氨酸激酶，包括METex14跳跃突变。²⁹⁴ 塞尔替尼、普雷西替尼、卡博替尼和凡德他尼抑制RET重排。^{152,303,304,746} 其他靶向治疗正在开发中（参见NCCN NSCLC指南中新兴的生物标记物，以确定转移性NSCLC患者的新疗法）。在一些EGFR、ALK或ROS1基因变异靶向治疗停止后，患者可能会出现因“闪烁”现象。如果疾病发作，则应重新开始靶向治疗。⁷⁴⁷⁻⁷⁵⁰

值得注意的是，靶向治疗推荐用于转移性NSCLC和特定致癌基因的患者，与PD-L1水平无关。转移性NSCLC和PD-L1表达水平为1%或以上—但同时具有靶向驱动癌基因分子变体（如EGFR、ALK、ROS1）—的患者应接受该癌基因的一线靶向治疗，而不是一线ICIs，因为与ICIs（较低的应答率）相比，在一线治疗中靶向治疗产生更高的应答率（如奥希替尼，80%），靶向治疗具有更好的耐受性，而且这些患者对ICIs不太可能有反应。^{249,321-323,751} 对于

2020年更新（第1版），NCCN NSCLC小组强调，如果临床可行，临床医生应在进行一线治疗前获得可操作生物标志物的分子检测结果。因此，在进行PD-1或PD-L1抑制剂治疗前可检测的分子生物标记物的检测结果，专家组删除了“或未知”。在临床可行的情况下，在开始一线全身治疗前，至少应了解EGFR和ALK的状态；然而理想的是同时知道ROS1和BRAF的状态。如果做分子检测是不可行的，那么患者就被当作没有驱动癌基因一样对待。

VEGF或VEGF受体抑制剂

贝伐珠单抗

贝伐珠单抗是一种针对血管内皮生长因子的重组单克隆抗体。ECOG 4599，一项3期随机临床试验，评估了贝伐珠单抗联合紫杉醇/卡铂与单纯化疗治疗复发或晚期非鳞NSCLC（IIIB-IV期）的疗效。⁷²⁰ 在贝伐珠单抗/化疗组中，中位生存期为12.3个月，而单纯化疗组为10.3个月（死亡风险为0.79；P=0.003）。与单纯化疗相比，贝伐珠单抗/化疗组更易发生临床显著出血（分别为4.4%和0.7%；P<0.001）。贝伐珠单抗/化疗组有15例与治疗相关的死亡。

贝伐珠单抗可加入卡铂/紫杉醇（1类）、卡铂/培美曲塞二钠或顺铂/培美曲塞二钠。对于2020年更新（第1版），NCCN NSCLC专家组对系统性全身治疗方案进行了分层，并根据临床数据和FDA批准，决定贝伐珠单抗加化疗一线治疗方案对符合条件的转移性NSCLC患者“在特定情况下有用”。^{720,752} 对于PS 0至1分、非鳞状NSCLC或NSCLC NOS、EGFR、ALK、ROS1、METex14跳跃或BRAF变异检测结果阴性的患者、PD-L1表达低于1%的患者，以及对PD-1或PD-L1抑制剂有禁忌的患者，方案是可行的。（参见NCCN NSCLC指南中的EGFR阳性/一线治疗）。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



对于PS 0到1分的患者，不管PD-L1表达水平；非鳞NSCLC或NSCLC-NOS；EGFR、ALK、ROS1、METex14跳跃或BRAF变体的阴性检测结果；没有PD-1或PD-L1抑制剂或贝伐珠单抗的禁忌症，贝伐珠单抗联合PD-L1抑制剂加化疗（例如，ABCP）是一线治疗选择（1类，其他推荐）（见本讨论中的阿替利珠单抗）。

NCCN NSCLC小组建议贝伐珠单抗生物类似物可用于任何含有贝伐珠单抗的全身治疗方案（例如，卡铂+紫杉醇+贝伐珠单抗），根据临床数据和FDA批准，用于符合条件的转移性NSCLC患者。⁷⁵³⁻⁷⁵⁷ 接受贝伐珠单抗和化疗的患者必须符合以下标准：非鳞NSCLC，近期无咯血史。与贝伐珠单抗联合应用时，任何有血小板减少一和，因此，可能出血高风险的方案都应谨慎使用。贝伐珠单抗不推荐用于鳞状NSCLC患者。

雷莫芦单抗

雷莫芦单抗是一种针对VEGF受体的重组单克隆抗体。

一线治疗

RELAY，一项3期随机临床试验，比较了雷莫芦单抗/厄洛替尼与厄洛替尼单药一线治疗晚期且EGFR敏感突变的NSCLC患者的疗效。⁷⁵⁸ 雷莫芦单抗/厄洛替尼组的PFS为19.4个月（95%CI, 15.4-21.6），而厄洛替尼组的PFS为12.4个月（95%CI, 11.0-13.5）（HR, 0.59; 95%CI, 0.46-0.76; P<0.0001）。

在接受厄洛替尼/雷莫芦单抗治疗的患者中，72%（159/221）发生严重不良事件（3-4级）（包括高血压），而在单独接受厄洛替尼治疗的患者中，这一比例为54%（121/225）（包括丙氨酸转氨酶[ALT]升高）。1例接受厄洛替尼/拉莫昔单抗治疗的患者发生治疗相关死亡。对于2020年更新版（第2版），NCCN NSCLC专家组根据临床数据推荐厄洛替尼/雷莫芦单抗作为EGFR阳性转移性NSCLC患者的一线治疗选择（2A类，其他推荐干预）。

⁷⁵⁸

后续治疗

REVEL，一项3期随机临床试验，评估了雷莫芦单抗/多西他赛与单用多西他赛治疗一线治疗后进展的晚期NSCLC疗效。⁷⁵⁹ 雷莫芦单抗/多西他赛组的中位OS为10.5月，而单用多西他赛组为9.1月（HR, 0.86; 95%CI, 0.75-0.98; P<0.023）。两组中超过70%的患者出现3级或更高级别的不良事件（雷莫芦单抗/多西他赛组为79%，而单用多西他赛组为71%）。雷莫芦单抗/多西他赛治疗引起特别关注的不良事件包括严重出血、3-4级胃肠道出血、胃肠道穿孔或瘘、伤口不愈合和高血压控制不佳的风险。REVEL试验中有16例死于3级或更严重的肺出血和其他不良事件：8例死于雷莫芦单抗/多西他赛组，8例死于单用多西他赛组。根据REVEL试验和FDA批准，NCCN NSCLC专家组建议将雷莫芦单抗/多西他赛（2A类）作为转移性NSCLC患者一线治疗后进展的后续治疗方案，无论其组织病理类型如何。

^{759,760}

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



口服TKIs抑制EGFR突变

奥希替尼

奥希替尼（AZD9291）是一种口服TKI，可抑制EGFR敏感突变和T790M。如前所述，EGFR敏感突变包括外显子19del和L858R以及其他罕见的突变（见本讨论中的EGFR突变）。这两种突变都与口服的小分子EGFR-TKIs的敏感性有关，如奥希替尼、厄洛替尼、吉非替尼、阿法替尼和达克替尼。²⁰⁰ NCCN NSCLC专家组建议对某些转移性NSCLC患者进行EGFR突变检测（1类），这是基于显示几种药物对EGFR突变患者疗效的数据和FDA批准（参见NCCN NSCLC指南中的分子和生物标记物分析原则）。^{321,761} EGFR-T790M是一种与EGFR-TKIs一线治疗获得性耐药相关的突变，据报道，约60%的患者在对EGFR-TKIs初始敏感后出现疾病进展。^{197,218-224}大多数具有EGFR敏感突变和转移性NSCLC的患者通常在用厄洛替尼、吉非替尼或阿法替尼治疗9.7-13个月后进展。^{207,212,219,226} 数据显示，接受奥希替尼一线治疗的患者PFS约为19个月。^{321,762} 在一些停用EGFR-TKIs的患者中可能会出现“患闪烁”现象。如果疾病发作，则应重新开始口服EGFR-TKIs。⁷⁴⁷⁻⁷⁵⁰

一治治疗

FLAURA，一项3期随机临床试验，评估了无论T790M状态如何，与厄洛替尼或吉非替尼相比，奥希替尼在转移性NSCLC且EGFR突变患者中的一线治疗效果。^{10,321,761,762} 与厄洛替尼或吉非替尼比较（10.2个月；95%CI，9.6-11.1；HR，0.46；95%CI，0.37-0.57；P<0.001），奥希替尼组PFS更长（18.9个月；95%CI 15.2-21.4）。与厄洛替尼或吉非替尼相比，

38.5 奥希替尼的中位缓解期更长（中位缓解期分别为17.2个月 vs. 8.5个月）。接受奥希替尼治疗的患者只有6%（17/279）后续出现CNS进展事件。接受厄洛替尼或吉非替尼治疗的患者为15%（42/277）。3级或以上不良事件，奥希替尼组患者为34%（94/279），厄洛替尼或吉非替尼组患者为45%（124/277）。最新数据显示，奥希替尼组的中位OS为38.6月（95%CI，34.5-41.8），而厄洛替尼或吉非替尼的中位OS为31.8月（95%CI，26.6-36.0）（HR，0.8；95%CI，0.64-1.0；P=0.046）。¹⁰

NCCN-NSCLC小组推荐奥希替尼作为转移性NSCLC患者的首选一线治疗方案，这些患者具有EGFR敏感突变，这是基于3期临床试验和FDA批准的。^{10,321} 如果在进行一线全身治疗（如帕博利珠单抗/化疗）之前发现EGFR突变，则奥希替尼为1类（首选）推荐选择；如果在一一线全身治疗期间发现EGFR突变，则奥希替尼为2A类（首选）选择。¹⁰ 对于接受一线ICIs加化疗或不加化疗的患者，临床医生应意识到ICIs的半衰期很长，以及ICIs与奥希替尼联合应用时可能产生的不良反应。⁷⁶³⁻⁷⁶⁵

后续治疗

AURA3，一项3期随机临床试验，评估了奥希替尼与以铂类为基础的培美曲塞二钠化疗对EGFR T790M阳性转移性NSCLC患者的疗效，这些患者在一线应用厄洛替尼、吉非替尼或阿法替尼后有进展。与化疗相比，奥希替尼组的PFS更长（10.1月 vs. 4.4月；HR，0.30；95%CI，0.23-0.41；P<0.001）。²²⁶ 与化疗相比，CNS转移患者接受奥希替尼治疗的PFS也更长（8.5月 vs. 4.2月；HR，0.32；95%CI，0.21-0.41）。此外，与化疗组（71%；95%CI，24%与化）相比，奥希替尼组的OR提高（71%；95%CI 65%用厄洛替尼）（OR的OR值，5.39；95%CI，3.47-8.48；P<0.001）。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

奥希替尼组的DCR约为93%（95%CI, 90%-96%），化疗组约为74%（95%CI, 66%-81%）。与接受化疗的患者相比，接受奥希替尼治疗的患者3级或更高的不良事件较少（23% vs. 47%[63/279 vs. 64/136]）。奥希替尼组有4例死亡事件（呼吸衰竭[2例]、肺炎和缺血性脑梗）和1例化疗（低血容量性休克）。

NCCN NSCLC小组根据3期随机临床试验和FDA批准，推荐奥希替尼（1类）作为转移性EGFR T790M阳性NSCLC患者的后续治疗选择，这些患者在使用EGFR TKIs（包括厄洛替尼加用或不加雷莫芦单抗或贝伐珠单抗）后出现进展[见本讨论中二线及多线（后续）全身系统性治疗]。²²⁶对于使用奥希替尼一线治疗期间或之后进展的具有EGFR敏感突变的患者，推荐的后续治疗取决于进展是无症状的还是有症状，包括：1) 考虑局部治疗（如SABR或手术）；2) 继续奥希替尼；或3) 转移性NSCLC的一线全身治疗方案（如卡铂/紫杉醇）。没有数据支持在奥希替尼一线治疗进展后使用厄洛替尼（含或不含雷莫芦单抗或贝伐珠单抗）、吉非替尼、阿法替尼或达克替尼。T790M检测可使用FDA批准的或在CLIA批准的其他合法的实验室进行。数据表明，疾病进展的患者可以采用血浆基因分型（也称为血浆检测或液体活检）代替组织活检，以检测患者是否有T790M突变；但是，如果血浆检测结果为阴性，则建议进行组织活检。⁷⁶⁶⁻⁷⁶⁸ NCCN NSCLC小组还建议对T790M患者使用奥希替尼（1类），这些患者在使用厄洛替尼（含或不含雷莫芦单抗或贝伐珠单抗）、吉非替尼、阿法替尼或达克替尼治疗后出现有症状性脑转移，基于数据显示其疗效有所改善。^{226,769-772}

BLOOM研究的最新数据表明，奥希替尼对有软脑膜转移的EGFR突变（不论T790M状态）患者有益。⁷⁷³ 在BLOOM研究（n=32）中，23名患者接受奥希替尼（160mg，每天一次）治疗并进行了脑影像学评估；影像学改善10例，病情稳定13例。为期12周的神经系统评估中，88%（7/8）有症状的患者病情好转，1例病情稳定。15例无症状患者中，87%（13/15）仍无症状。⁷⁷³一些研究表明厄洛替尼节拍治疗对EGFR突变的软脑膜转移患者有益。⁷⁷⁴⁻⁷⁷⁶在一项大剂量厄洛替尼的研究中，50%（6/12）和33%（4/12）的患者的神经症状和PS改善；中位生存期为6.2个月（95%CI, 2.5-8.5）。⁷⁷⁶基于这些研究，NCCN NSCLC小组认为，对于EGFR突变的软脑膜转移的患者，可以考虑使用奥希替尼（无论T790M状态如何）。在2020年更新版（第1版）中，删除了脉冲厄洛替尼治疗作为软脑膜转移患者的一种选择，因为奥希替尼是一种更好的选择。

厄洛替尼和吉非替尼

厄洛替尼和吉非替尼是口服TKIs，可抑制EGFR敏感突变。IPASS，一项3期随机临床试验，评估了EGFR阳性转移性NSCLC亚洲人群单用吉非替尼一线治疗与卡铂/紫杉醇一线治疗的比较。²¹²与卡铂/紫杉醇相比，接受吉非替尼治疗的EGFR敏感突变的患者PFS更长（24.9% vs. 6.7%），应答率更高（71.2% vs. 47.3%），并且改善了生活质量，副作用更少（如中性粒细胞减少）。²¹²

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

IPASS试验的最新结果显示，接受吉非替尼或化疗的患者，无论EGFR是否突变，OS是相似的。⁷⁷⁷ 这些结果的出现可能是因为被分配到一线化疗的患者如果被发现EGFR突变，是可以接受TKIs作为后续治疗的。

EURTAC，一项3期随机临床试验，评估了欧洲人群转移性NSCLC且EGFR突变患者一线使用厄洛替尼与化疗的疗效。²⁰⁷ 与化疗相比，接受厄洛替尼治疗的患者PFS延长，有效率提高。²⁰⁷ 厄洛替尼组的中位PFS为9.7个月（95%CI, 8.4-12.3），而化疗组为5.2个月（95%CI, 4.5-5.8）（HR, 0.37; 95%CI, 0.25-0.54; P<0.0001）。与接受化疗的患者相比，接受厄洛替尼治疗的患者出现严重不良事件或死亡的患者较少。

FDA已经批准使用厄洛替尼作为EGFR突变致敏患者的一线治疗。⁷⁷⁸ 此前，在美国由于吉非替尼的使用受到限制，厄洛替尼常用于EGFR突变的患者。然而，FDA根据4期研究重新批准了吉非替尼，并在美国上市。
^{157,779}

CALGB 30406，一项3期随机临床试验，比较了一线厄洛替尼单药治疗与厄洛替尼联合卡铂加紫杉醇治疗晚期NSCLC且EGFR突变患者（主要是白种人）的疗效。⁷⁸⁰ 与厄洛替尼/化疗相比，厄洛替尼单药治疗EGFR突变患者的副作用较少。因此，在一线化疗期间发现有EGFR突变的患者，宜中断或完成化疗计划后，改用EGFR-TKI治疗（参见NCCN NSCLC指南中的EGFR突变阳性/一线治疗）。⁷⁸¹ NCCN指南不建议根据CALGB研究在当前化疗中加入EGFR-TKIs。⁷⁸⁰ 如果患者没有多个全身症状的病变，EGFR TKIs可在肿瘤进展后的患者中继续使用（见本讨论中初始治疗进展后继续靶向治疗）。

WJOG 5108L，一项3期随机临床试验，评估了吉非替尼与厄洛替尼治疗先前接受过化疗的晚期肺癌患者的疗效；大多数患者（72%）EGFR突变呈阳性。⁷⁸² EGFR突变患者中，吉非替尼组的中位PFS为8.3个月，厄洛替尼组为10.0个月（HR, 1.093; 95%CI, 0.879-1.358; P=0.424）。重点关注的3级或4级毒性包括皮疹（吉非替尼：2.2% vs. 厄洛替尼：18.1%）和ALT/天冬氨酸转氨酶（AST）水平升高（吉非替尼：6.1%/13.0% vs. 厄洛替尼：2.2%/3.3%）。

对主要来自西半球（n=223）晚期NSCLC（IIIB或IV期）患者的5项临床试验进行分析发现，接受TKIs治疗的EGFR突变的患者RR率为67%，OS约为24个月。⁷⁸³ TORCH试验提示晚期非鳞癌患者应进行EGFR突变检测。⁷⁸⁴ 接受一线化疗的野生型EGFR患者的生存期长于先接受厄洛替尼，然后再接受化疗的患者（11.6 vs. 8.7个月）OPTIMAL研究显示，在接受厄洛替尼治疗的EGFR突变患者PFS增加。^{210,211} EGFR-TKIs推荐用于转移性NSCLC和EGFR突变的患者，因为与化疗相比，生活质量得到改善。厄洛替尼和吉非替尼是口服活性TKIs，大多数患者耐受性很好。^{785,786}

RELAY，一项3期随机临床试验，比较了厄洛替尼/雷莫芦单抗一线治疗与单独厄洛替尼治疗晚期NSCLC且EGFR突变患者的疗效。⁷⁵⁸ 厄洛替尼/雷莫芦单抗组的PFS为19.4个月（95%CI, 15.4-21.6），而厄洛替尼组的PFS为12.4个月（95%CI, 11.0-13.5）（HR, 0.59; 95%CI, 0.46-0.76; P<0.0001）。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



ORR相似（厄洛替尼/雷莫芦单抗组：76%，厄洛替尼组：75%）。在接受厄洛替尼/雷莫芦单抗治疗的患者中，72%（159/221）发生严重不良事件（3-4级）（包括高血压），而单独接受厄洛替尼治疗（包括ALT升高）的患者中，这一比例为54%（121/225）。1例接受厄洛替尼/雷莫芦单抗治疗的患者发生与治疗相关的死亡。

NEJ026，一项3期随机临床试验，比较了一线厄洛替尼联合贝伐珠单抗与厄洛替尼单药治疗EGFR阳性晚期NCLC的疗效。⁷⁸⁷ 中期分析时，厄洛替尼/贝伐珠单抗组的PFS为16.9个月（95%CI, 14.2-21.0），而厄洛替尼组的PFS为13.3个月（95%CI, 11.1-15.3）（HR, 0.605; 95%CI, 0.417-0.877; P=.016）。厄洛替尼/贝伐珠单抗组4级不良事件（包括中性粒细胞减少、肝功能不全）发生率为8%（9/112），而厄洛替尼组（肝功能不全）为4%（5/114）；无治疗相关死亡报告。

根据这些试验和FDA批准，NCCN NSCLC小组建议将厄洛替尼和吉非替尼作为转移性非鳞状细胞癌患者的一线治疗方案，这些患者已知EGFR突变（无论其PS评分如何）（参见NCCN NSCLC指南中的EGFR突变）。^{105,212,788,789} 如果在进行一线全身治疗（如帕博利珠单抗/化疗）前发现EGFR突变，则厄洛替尼和吉非替尼为1类（其他推荐）选择；如果在一线治疗期间发现EGFR突变，则为2A类选择。对于2020年更新版（第1版），NCCN NSCLC专家组对全身治疗方案进行了分层，并决定厄洛替尼和吉非替尼是EGFR突变阳性转移性NSCLC患者的“其他推荐”选择；在这种情况下，奥希替尼是首选。NCCN NSCLC专家组建议对某些转移性NSCLC患者进行EGFR突变检测（1类），

这是基于显示几种药物对EGFR突变患者疗效的数据和FDA批准（参见NCCN NSCLC指南中的分子和生物标记物分析原则）。^{207,212} 对于2020年的更新（第2版），NCCN NSCLC小组根据临床数据增加了厄洛替尼/雷莫芦单抗作为EGFR阳性转移性NSCLC（2A类，其他可推荐的干预措施）患者的一线治疗选择。⁷⁵⁸ 专家组还根据临床资料增加了厄洛替尼/贝伐珠单抗作为EGFR阳性转移性NSCLC（2B类，在某些情况下有用）患者的一线治疗选择。⁷⁸⁷

阿法替尼

Afatinib是第二代口服TKI，不可逆地抑制ErbB/HER家族的受体，包括EGFR和ERBB2。^{790,791}

LUX Lung 3，一项3期随机临床试验，研究表明，与顺铂/培美曲塞二钠相比，阿法替尼一线治疗可改善EGFR突变转移性腺癌患者的PFS（11.1 vs. 6.9个月，P=0.001）。²⁰⁶ 根据临床试验和FDA批准，NCCN-NSCLC小组推荐阿法替尼作为转移性非鳞状NSCLC患者的一线治疗方案（参见NCCN-NSCLC指南）。^{206,790,792-794} 如果在进行一线全身治疗（如帕博利珠单抗/化疗）前发现EGFR突变，则阿法替尼是1类（其他推荐）选择。如果在一一线系统治疗中发现EGFR突变，阿法替尼是2A类选择。对于2020年更新版（第1版），NCCN NSCLC专家组对系统治疗方案进行了分层，并决定阿非他尼是“其他推荐”方案；在这种情况下，奥希替尼是首选。如果患者没有多个全身症状性病灶，则治疗后进展的患者也可以继续服用阿法替尼（参见本讨论中的初始治疗进展后继续靶向治疗）。²⁰⁰

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



然而，根据3期随机临床试验显示的低RR率，不推荐阿法替尼作为后续治疗；与其他可选治疗相比，它的疗效和安全性较低[见本讨论中的二线和多线（后续）全身治疗]。⁷⁹⁵

一项2B期临床试验评估了阿法替尼与吉非替尼对转移性腺癌且EGFR突变患者的一线治疗效果。⁷⁹⁶ 与接受吉非替尼治疗的患者相比，接受阿法替尼的PFS基本相同（阿法替尼组中位PFS，11.0月[95%CI, 10.6-12.9]，吉非替尼组中位PFS10.9月[9.1-11.5]；HR, 0.73; 95%CI, 0.57-0.95; P=.017）。这些微弱的PFS差异与临床无关。最新结果显示，阿法替尼和吉非替尼的OS无显著差异（27.9 vs. 24.5月[HR, 0.86; 95%CI, 0.66-1.12; P=.66-1.1224]。⁷⁹⁷ 与接受吉非替尼治疗的患者相比，接受阿法替尼治疗的患者有更严重的治疗相关副作用（阿法替尼组为11%[17/160]，吉非替尼组为4%[7/159]）。1例接受吉非替尼治疗的患者死于治疗相关的肝肾衰竭；其他死亡与治疗无关（9% vs. 6%[15/160 vs. 10/159]）。接受阿法替尼治疗的患者中有更多的患者出现腹泻（13% vs. 1%），而接受吉非替尼治疗的患者中有更多的患者出现肝酶水平升高（0% vs. 9%）。NCCN指南没有说明阿法替尼比吉非替尼更有效（参见NCCN指南NSCLC证据组合™据，请访问www.NCCN.org）。⁷⁸² 阿法替尼的安全性略低于厄洛替尼或吉非替尼（即，阿法替尼的安全性为3，而厄洛替尼和吉非替尼的安全性为4）（参见NCCN指南NSCLC证据组合™据，请访问www.NCCN.org）。

达克替尼

与阿法替尼一样，达克替尼是第二代口服TKI，不可逆地抑制ErbB/HER受体，包括EGFR、HER1、HER2和HER4。ARCHER 1050，一项3期随机临床试验，

比较了达克替尼和吉非替尼作为EGFR阳性转移性NSCLC患者的一线治疗。^{798,799} 有脑转移的病人没有资格入选。接受达克替尼治疗的患者PFS增加（14.7个月；95%CI (11.1-16.6)，而吉非替尼组（9.2个月；95%CI, 9.1CI (6.)。与治疗相关的严重不良事件，达克替尼组有21例（9%），吉非替尼组10例（4%）。治疗相关的死亡包括达克替尼组的2名患者（一名与未治疗的腹泻有关，一名与未治疗的胆石症/肝病有关）和吉非替尼组的1名患者（与乙状结肠憩室炎/破裂并发肺炎有关）。一项最新的分析表明，接受达克替尼治疗的患者中位OS为34.1个月（95%CI, 29.5-37.7），而接受吉非替尼为26.8个月（95%CI, 23.7-32.1）（HR, 0.760; 95%CI, 0.582-0.993；双侧P=0.044）。⁷⁹⁸

根据这些临床试验数据和FDA的批准，NCCN NSCLC小组推荐达克替尼作为EGFR阳性转移性NSCLC患者的一线治疗方案。^{770,798} 如果在进行一线全身治疗（如帕博利珠单抗/化疗）前发现EGFR突变，达克替尼是1类（其他推荐）选择；如果在一一线系统治疗中发现EGFR突变，达克替尼是2A类。对于2020年更新（第1版），NCCN NSCLC专家组对系统治疗方案进行了分层，并决定达可替尼是“其他推荐”方案；在这种情况下，奥希替尼是首选。

抑制ALK 和ROS1融合的口服TKIs

阿来替尼

阿来替尼是一种口服TKI，可抑制ALK和RET重排（也称为融合），但不抑制ROS1融合。⁷⁴²

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

一线治疗

ALEX，一项3期随机临床试验，对303例ALK阳性晚期NSCLC患者（包括无症状CNS疾病患者）进行了阿来替尼与克唑替尼的一线治疗比较。²⁵¹ 接受阿立替尼治疗的患者中发生疾病进展或死亡的人数较少（41%[62/152]；中位随访时间为18.6个月（68%[102/151]）；平均随访17.6个月）。疾病进展或死亡HR为0.47（95%CI, 0.34-0.65; P<0.001）。阿来替尼组PFS显著升高（68.4%; 95%CI (61.0%-016551)），克唑替尼组（48.7%; 95%CI, 40.4%-016551）。在克唑替尼11.1个月时（95%CI, 9.1-13.1），阿来替尼的中位PFS未达到（95%CI, 17.7I未达到）。接受阿立替尼治疗的患者出现中枢神经系统复发（12%[18/152]）低于克唑替尼组（45%[68/151]）。阿立替尼组的RR为83%（126/152），克唑替尼组为75%（114/151）（P=0.09）。与克唑替尼相比，接受阿来替尼治疗的患者发生的3至5级不良事件较少（分别为41%[63/152] vs. 50%[75/151]），即使患者接受阿来替尼治疗的时间比克唑替尼更长（中位数分别为17.9 vs. 10.7月）。阿来替尼组（3.3%[5/152]）与克唑替尼组（4.6%[7/151]）相比，死亡人数较少；克唑替尼组有2例治疗相关死亡，阿来替尼组无治疗相关死亡。

J-ALEX，一项3期随机临床试验，对日本207例ALK阳性的晚期NSCLC患者进行了阿来替尼与克唑替尼一线治疗的比较。⁸⁰⁰ 阿来替尼组PFS中位数未达到（95%CI, 20.3个月-未达到），而克唑替尼组PFS中位数为10.2个月（95%CI, 8.2-12.0）（HR, 0.34; 99.7%CI, 0.17-0.71; stratified log-rank P<0.0001）。阿来替尼组3级或4级不良事件发生率（26%[27/103]）低于克唑替尼组（52%[54/104]）；两组的不良事件均未导致死亡。

与克唑替尼（20%）相比，因不良事件停止服用阿来替尼的患者较少（9%）。

根据临床试验数据和FDA的批准，NCCN NSCLC小组推荐阿来替尼作为ALK阳性转移性NSCLC患者的一线治疗方案。^{251,800,801} 根据这些试验，小组成员投票认为阿来替尼是ALK阳性转移性NSCLC患者首选的一线治疗方案。如果在进行一线全身治疗（如帕博利珠单抗加化疗）前发现ALK重排，阿来替尼是1类（首选）推荐；如果在一一线系统治疗期间发现ALK重排，阿来替尼是2A类（首选）推荐。对于ALK阳性的细小细胞肺癌患者，也推荐使用布加替尼、色瑞替尼和克唑替尼作为一线治疗方案（见本讨论中的布加替尼、克唑替尼和色瑞替尼）。对于2020年更新版（第1版），NCCN NSCLC专家组对一线治疗方案进行了分层，并决定对于ALK阳性转移性NSCLC患者，布加替尼和色瑞替尼是“其他推荐”方案；小组决定，克唑替尼在某些情况下有用。

后续治疗

2期临床试验评估了阿来替尼治疗进展为克唑替尼的ALK阳性转移性NSCLC患者的疗效；总有效率为48%至50%。^{156,802} 在较大的试验（138名患者）中，阿来替尼组的RR为50%（95%CI, 41%CI, 阿），中位有效率为11.2个月（95%CI, 9.6%I未达到）。¹⁵⁶ 中枢神经系统转移疾病的CR为83%（95%CI, 74%CI统转），中位缓解期为10.3个月（95%CI, 7.6CI解期为）。在84例有基础中枢神经系统转移的患者中，阿来替尼23例（27%）达到CR。在23例有基础中枢神经系统转移且既往无脑放疗的患者中，阿来替尼10例（43%）达到CR。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



大多数不良事件仅为1至2级（便秘、疲劳和周围水肿）；4例（3%）出现3级呼吸困难。肠穿孔导致的一例死亡可能与阿来替尼有关。NCCN NSCLC小组根据这些试验和FDA的批准，推荐阿来替尼作为ALK阳性NSCLC患者的后续治疗选择，这些患者是克唑替尼治疗后进展的。^{156,801,802}不能耐受克唑替尼的患者可改用阿来替尼、色瑞替尼或布加替尼（如果之前未服用）。

克唑替尼

克唑替尼抑制ALK融合、ROS1融合和一些MET酪氨酸激酶（高水平MET扩增或METex14跳跃突变）；FDA批准用于ALK基因融合（即ALK阳性疾病）或ROS1融合的转移性NSCLC患者。^{150,252,289,803-807} NCCN NSCLC小组根据临床试验数据和FDA批准，为ALK阳性转移性NSCLC患者推荐4种药物：阿来替尼、克唑替尼、布加替尼和色瑞替尼（参见本讨论中的阿来替尼、布加替尼、色瑞替尼和ALK重排以及NCCN NSCLC指南）。根据试验数据和FDA批准，NCCN NSCLC小组建议对ROS1阳性转移性NSCLC患者使用克唑替尼和恩曲替尼（两者都是首选）（见本讨论中的恩曲替尼）。NCCN NSCLC专家组建议对某些转移性NSCLC患者进行ALK和ROS1检测，其依据是显示几种药物对ALK和ROS1融合患者疗效的数据以及FDA批准（参见NCCN NSCLC指南中的分子和生物标记物分析原则）。

ALK重排

随机3期临床试验比较了克唑替尼与一线化疗（PROFILE 1014）和序贯化疗（PROFILE 1007）。^{7,252,808}与化疗（培美曲塞二钠联合顺铂或卡铂）相比，

克唑替尼一线治疗可改善PFS，提高有效率（74% vs. 45%； $P <0.001$ ），改善肺癌症状和提高生活质量。²⁵²克唑替尼用于ALK融合的晚期NSCLC患者，包括脑转移患者，有较高的RR率（>60%）。^{107,252,809-811}对克唑替尼有反应的患者症状可能得到迅速改善；克唑替尼治疗的中位进展时间约为7个月至1年。^{812,813}克唑替尼的副作用相对较少（如眼部疾病、水肿、肾功能的短暂改变）。^{810,814,815}但也有部分患者有肺炎；这些患者应停止使用克唑替尼。⁸⁰⁵不能耐受克唑替尼的患者可改用阿来替尼、色瑞替尼或布加替尼（如果之前未服用），除非出现需要停药的不良副作用（如肺炎）。

根据临床试验数据和FDA批准，NCCN NSCLC小组建议将克唑替尼作为ALK阳性转移性NSCLC患者的一线治疗方案。²⁵²如果在进行一线系统治疗（如帕博利珠单抗/化疗）前发现ALK重排，则克唑替尼是1类（在某些情况下有用）推荐；如果在一一线系统治疗期间发现ALK重排，则为2A类推荐。对于2020年更新版（第1版），NCCN NSCLC专家组对一线治疗方案进行了分层，并确定克唑替尼在某些情况下对ALK阳性转移性NSCLC患者有用。阿来替尼是ALK阳性转移性NSCLC患者首选的一线治疗方案；对于ALK阳性转移性NSCLC，布加替尼和色瑞替尼是“其他推荐的”选择。

部分患者在使用克唑替尼后有所进展，也可继续克唑替尼治疗，这取决于进展的类型。⁸⁰⁴最近，NCCN NSCLC小组删除了在使用克唑替尼一线治疗后有进展的脑转移患者继续使用克唑替尼；在这种情况下，其他ALK抑制剂是推荐的选择，因为它们有更好的CNS RR率（即，色瑞替尼、阿来替尼、布加替尼）⁸¹⁶⁻⁸¹⁹。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



与单药治疗（多西他赛或培美曲塞二钠）相比，ALK阳性NSCLC患者在一一线化疗后有进展且之前未接受ALK抑制剂治疗的患者，克唑替尼作为后续治疗可改善PFS（7.7 vs. 3.0月； $P<0.001$ ）和RR率（65% vs. 20%； $P<0.001$ ）。⁸⁰⁴

ROS1重排

克唑替尼对ROS1融合患者也非常有效，RR率约为70%-80%，包括CR（见本讨论中有关ROS1重排的其他部分）。^{150,151,269,273,274}一项2期试验评估了127名接受3线或更少治疗的东亚ROS1阳性晚期NSCLC患者的克唑替尼疗效。ORR为72%（95%CI, 63%-79%），17例CR；中位缓解时间为19.7个月（95%CI, 14.1I未达到）。中位PFS为15.9个月（95%CI, 12.9-24.0）。²⁷⁴

PROFILE 1001，一项2期研究，评估了50例晚期NSCLC患者的使用克唑替尼的疗效，这些患者的ROS1融合阳性。¹⁵¹ 克唑替尼的ORR为72%（95%CI, 58%-84%）；CR 3例，PR 33例。¹⁵¹ 中位缓解时间为17.6个月（95%CI, 14.5I未达到），中位PFS为19.2个月（95%CI, 14.4I未达到）。

PROFILE 1001研究的最新结果显示，克唑替尼治疗的ORR为72%（95%CI, 58%CI结果），其中53例ROS1阳性的晚期NSCLC患者中有6例证实达到CR。¹⁴ 中位OS为51.4月（95%CI, 29.3I未达到）。未报告4级或更高级别的治疗相关不良事件。

EUCROSS研究报告30例ROS1阳性晚期NSCLC患者使用克唑替尼的ORR为70%（21/30；95%CI, 51%CI）；中位PFS为9.1个月。与治疗相关的不良事件发生率为97%（33/34）。一项针对IV期NSCLC和ROS1融合患者（n=30）的欧洲回顾性研究也评估了克唑替尼。¹⁵⁰ CR 5例（ORR 80%；DCR 86.7%）。中位PFS为9.1个月。

许多患者（n=26）接受培美曲塞二钠治疗（单独或联合铂类治疗，或在克唑替尼治疗前后），RR率为57.7%，中位PFS为7.2个月。NCCN NSCLC专家组建议对某些转移性NSCLC患者进行ROS1检测，其依据是显示几种药物对ROS1融合患者疗效的数据以及FDA的批准（参见NCCN NSCLC指南中的分子和生物标记物分析原则）。^{150,151,269} 如果在进行一线全身治疗（如帕博利珠单抗加化疗）前发现ROS1重排，则克唑替尼是2A类选择（首选）；如果在一一线系统治疗期间发现ROS1重排，克唑替尼是2A类选择（首选）。NCCN NSCLC小组决定，与色瑞替尼相比，克唑替尼和恩曲替尼是ROS1融合患者首选的一线治疗药物，因为它们具有更好的耐受性，在更多患者中进行了评估，并得到了FDA的批准（见本讨论中的色瑞替尼和恩曲替尼）。对于ROS1阳性的转移性NSCLC患者，如果其疾病对克唑替尼、色瑞替尼或恩曲替尼产生耐药性，建议使用氯拉替尼（见本讨论中的氯拉替尼）。²⁷⁷

色瑞替尼

色瑞替尼是一种口服TKI，可抑制ALK和ROS1融合。⁸²⁰

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

ALK重排

ASCEND-4，一项3期随机临床试验，评估了色瑞替尼与铂类为基础的化疗作为ALK阳性转移性NSCLC患者的一线治疗。²⁵³ 与以铂为基础的化疗相比，使用色瑞替尼可改善PFS；色瑞替尼组中位PFS为16.6个月

(95%CI, 12.6-27.2)，化疗组为8.1个月 (95%CI, 5.8-11.1) (HR, 0.55; 95%CI, 0.42-0.73; P<0.00001)。对于色瑞替尼，常见的不良反应包括腹泻 (85%[160/189])、恶心 (69%[130/189])、呕吐

(66%[125/189]) 和ALT升高 (60%[114/189])。化疗常见的不良反应包括恶心 (55%[97/175例])、呕吐 (36%[63/175]) 和贫血 (35%[62/175])。

根据临床试验数据和FDA的批准，NCCN NSCLC小组推荐色瑞替尼作为ALK阳性转移性NSCLC患者的一线治疗方案。^{253,821-823} 如果在进行一线全身治疗（如帕博利珠单抗/化疗）前发现ALK重排，则色瑞替尼是1类（其他推荐）选择；如果在一一线系统治疗期间发现ALK重排，则色瑞替尼是2A类选择。对于2020年更新版（第1版），NCCN NSCLC专家组对一线治疗方案进行了分层，并决定色瑞替尼和布加替尼是ALK阳性转移性NSCLC患者的“其他推荐”方案；阿来替尼是ALK阳性转移性NSCLC首选的一线治疗方案。专家小组还决定，克唑替尼在某些情况下是有用的。

ASCEND-5，一项3期随机临床试验，对先前接受过至少2种或2种以上治疗（包括化疗和克唑替尼）并有进展的晚期ALK阳性NSCLC患者，评估了随后使用色瑞替尼与化疗（培美曲塞二钠或多西他赛）的治疗效果。⁸¹⁸ 与化疗相比，接受色瑞替尼治疗的患者中位PFS显著改善（色瑞替尼组为5.4个月[95%CI, 4.1-6.9]，化疗组为1.6个月[95%CI, 1.4-2.8]；HR, 0.49; 95%CI, 0.36-0.67; P<0.0001）。

接受色瑞替尼治疗的患者中有43% (49/115) 出现严重不良事件，而接受化疗的患者中有32% (36/113) 出现严重不良事件。ASCEND-2，一项2期研究，评估了之前接受过至少2次或更多治疗、在克唑替尼治疗中有进展以及有脑转移的患者中的使用色瑞替尼的疗效。⁸¹⁷ ORR为38%；反应持续时间为9.7个月 (95%CI, 7.1-11.1)。⁸¹⁷ 颅内ORR为45.0% (95%CI, 23.1%1.1克唑替尼)，NCCN NSCLC小组根据临床试验数据和FDA批准，建议将色瑞替尼作为ALK阳性，克唑替尼治疗后有进展的NSCLC患者的后续治疗选择（2A类）。^{817,818,821-823} 不能耐受克唑替尼的患者可改用阿来替尼、色瑞替尼或布加替尼（如果之前未服用）。

ROS1重排

一项2期试验评估了色瑞替尼作为NSCLC和ROS1融合患者的一线治疗 (n=28可评估)。⁸²⁰ 在接受色瑞替尼治疗的患者中，有1例CR，19例PR (ORR 62%[95%CI, 45%-77%])。未服用克唑替尼的患者的PFS为19.3个月 (95%CI, 1-37)，所有患者的PFS为9.3个月 (95%CI, 0-22)。中位OS为24个月 (95%CI, 5-43)。

NCCN NSCLC专家组根据本试验推荐对ROS1阳性转移性NSCLC患者使用色瑞替尼（2A类）。如果在进行一线系统治疗（如帕博利珠单抗/化疗）前发现ROS1重排，则色瑞替尼是2A类（其他推荐）选择；如果在一一线系统治疗期间发现ROS1重排，则色瑞替尼是2A类选择。对于2020年更新版（第1版），NCCN NSCLC专家组对一线治疗方案进行了分层，并决定对于ROS1阳性转移性NSCLC患者，色瑞替尼是“其他推荐”方案。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

NCCN NSCLC小组决定，克唑替尼和恩曲替尼是晚期NSCLC和ROS1融合患者首选的一线治疗药物，因为它们耐受性更好，在更多患者中进行了评估，并得到了FDA的批准（见本讨论中的克唑替尼和恩曲替尼）。对于ROS1阳性的转移性NSCLC患者，如果其疾病对克唑替尼、色瑞替尼或恩曲替尼产生耐药性，则建议使用劳拉替尼。²⁷⁷

布加替尼

布加替尼是一种口服TKI，可抑制ALK融合。

一线治疗

ALTA-1L是一项3期随机试验，评估了布加替尼与克唑替尼作为ALK阳性转移性NSCLC患者的一线治疗。²⁵⁴ 与克唑替尼组（43%; 95%CI, 32%CI (疗。比较，接受布加替尼治疗的患者PFS得到提高（67%; 95%CI, 56%患者替尼）（疾病进展或死亡的HR, 0.49; 95%CI, 0.33-0.74; P<0.001）。与克唑替尼组（29%; 95%CI, 11%CI组 () 比较，布加替尼组颅内反应也明显增强（78%; 95%CI (52%CI加替）。NCCN NSCLC小组根据临床试验数据和FDA批准，建议将布加替尼作为ALK阳性NSCLC患者的一线治疗方案。²⁵⁴ 如果在给予一线系统治疗（如帕博利珠单抗加化疗）前发现ALK重排，则布加替尼是1类（其他推荐）选择；如果在一线系统治疗中发现ALK重排，则布加替尼是2A类选择。

对于2020年更新版（第1版），NCCN NSCLC专家组对一线治疗方案进行了分层，并决定对于ALK阳性转移性NSCLC患者，布加替尼和色瑞替尼是“其他推荐”方案；阿来替尼是ALK阳性转移性NSCLC首选的一线治疗方案。小组决定，克唑替尼在某些情况下有用。

后续治疗

ALTA，一项2期研究，评估了2种不同剂量的布加替尼：90mg (a组) 或180mg (B组) 一天一次，对ALK阳性转移性NSCLC患者进行治疗，这些患者对克唑替尼有进展或不耐受。^{824,825} A组和B组的ORR分别为45% (97%CI, 34%CI25) 和54% (97%CI, 43%CI25)。许多患者有脑转移（分别为71%和67%）。颅内ORR分别为42% (11/26) 和67% (12/18)。中位PFS分别为9.2个月 (95%CI, 7.4CI者有脑) 和12.9个月 (95%CI, 11.11未达到)。3级或以上不良事件包括高血压（分别为6%和6%）和肺炎（分别为3%和5%）。NCCN NSCLC专家组根据临床试验数据和FDA批准，推荐布加替尼（2A类）作为ALK阳性，克唑替尼治疗后有进展的NSCLC患者的后续治疗选择。^{824,825} 接受布加替尼治疗的患者应仔细监测呼吸系统症状，尤其是在治疗的第一周。不能耐受克唑替尼的患者可以改用阿来替尼、布加替尼或色瑞替尼（如果之前没有服用）。

劳拉替尼

劳拉替尼是一种口服第三代TKI，针对ALK和ROS1酪氨酸激酶靶点，具有良好的中枢神经系统渗透性；它能抑制第一代和第二代ALK抑制剂治疗后产生的一系列ALK耐药突变。^{744,745}

后续治疗

数据显示，劳拉替尼对经ALK抑制剂治疗后有进展的部分患者有效，包括有中枢神经系统转移的患者。^{744,745} 一项2期试验评估了在ALK抑制剂治疗后进展的ALK阳性或ROS1阳性转移性NSCLC患者中使用劳拉替尼的疗效；许多病人有无症状的中枢神经系统转移。⁷⁴⁴

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



在接受过至少一种ALK抑制剂治疗的患者中，OR率为47%（93/198；95%CI, 39.9%-54.2%）；CR 4例，PR 89例。在有可测量的基线CNS病变的患者中，63%的患者观察到客观的颅内缓解（51/81；95%CI, 51.5%到客观的颅内）。劳拉替尼对之前服用过3种ALK抑制剂的患者都有效。3-4级不良事件包括高胆固醇血症和高甘油三酯血症（43/275[16%]）。7%的患者（19/275）出现严重的治疗相关不良事件，其中1%出现认知功能障碍（2/275）；认知障碍导致劳拉替尼永久停药。无治疗相关死亡报告。

一项1至2期的临床试验对劳拉替尼用于ROS1阳性的NSCLC转移患者进行了评估。²⁷⁷很多患者（58%，[40/69]）先前接受过克唑替尼治疗；一些患者（30%，[21/69]）则从未接受过TKI抑制剂治疗。在先前接受过克唑替尼治疗和从未接受过TKI抑制剂治疗的患者中，客观缓解率分别为35%（14/40）和62%（13/21），颅内缓解率分别为50%（12/24）和64%（7/11）。在7%（5/69）的患者中有严重治疗相关不良反应的发生；无治疗相关死亡事件的报道。

基于临床试验数据和FDA的批准，NCCN NSCLC专家组推荐劳拉替尼（2A类）用于ALK抑制剂治疗后发生疾病进展的符合条件的ALK阳性NSCLC患者的后续治疗选择。^{277,745}针对某些接受阿来替尼、布加替尼或色瑞替尼治疗后疾病进展的ALK阳性NSCLC患者，取决于疾病进展的类型，可将劳拉替尼作为后续治疗的选择。对于经克唑替尼治疗后疾病进展而接受阿来替尼、布加替尼或色瑞替尼治疗后再次进展的ALK阳性NSCLC患者，劳拉替尼也可作为后续治疗的选择。NCCN NSCLC

专家组也推荐劳拉替尼（2A类）作为符合条件的ROS1阳性的NSCLC患者在接受克唑替尼、恩曲替尼或色瑞替尼治疗后疾病进展的后续治疗方案。²⁷⁷

抑制BRAF突变的口服TKIs

达拉菲尼和曲美替尼

达拉菲尼和曲美替尼抑制RAS/RAF/MEK/ERK通路中的激酶。^{168,169}达拉菲尼抑制携带V600E突变的BRAF；曲美替尼抑制位于BRAF信号传导下游的MEK1/2。

一项2期试验针对36例转移性NSCLC以及BRAF V600E突变患者使用达拉菲尼/曲美替尼的一线联合治疗进行了评估。⁸²⁶总缓解率为64%（23/36；95%CI, 46%-79%）；其中2例完全缓解。中位PFS为10.9个月（95%CI, 7.0-16.6）。很多患者（69%[25/36]）有一项或多项3级或4级不良事件发生。严重不良事件包括ALT升高（14%[5/36]）、AST升高（8%[3/36]）、发热（11%[4/36]）和射血分数降低（8%[3/36]）。

一项2期研究针对57例在化疗后发生疾病进展的晚期NSCLC和BRAF V600E突变患者使用达拉菲尼/曲美替尼作为后续治疗方案进行了评估。

^{168,827}接受达拉菲尼/曲美替尼治疗后患者的缓解率为63%（36/57），但报道称同时有相当大的毒性反应。中位PFS为9.7个月（6.9-19.6个月）。56%

（32/57）的患者发生严重不良事件，包括发热、贫血、错乱状态、咯血、高钙血症和皮肤鳞状细胞癌。3至4级不良事件包括：9%患者出现中性粒细胞减少（5/57），7%患者出现低钠血症（4/57），5%患者出现贫血

（3/57）。4名患者在研究期间死亡，但这些死亡事件与治疗无关（是由于腹膜后出血、蛛网膜下腔出血、呼吸窘迫或严重疾病进展而死亡）。对于该

2期试验的最新分析报告的初步数据称，接受达拉者，平均总生存期为18.2个月（95%CI, 14.3个月

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

基于BRAF突变患者使用的几种药物有效性的数据显示和FDA的批准（参见NCCN指南中NSCLC的分子和生物标记分析原则），NCCN NSCLC专家组建议对一些特定的转移性NSCLC患者进行BRAF突变检测。⁸²⁶⁻⁸²⁹基于这些试验和FDA的批准，NCCN NSCLC专家组建议将达拉菲尼/曲美替尼联合治疗作为转移性NSCLC和BRAFV600E突变患者的首选一线治疗。^{826,828,829}

对于不能耐受达拉菲尼/曲美替尼联合治疗的BRAF V600E突变患者，达拉菲尼或维莫非尼的单药治疗也是一种选择。（其他推荐）。^{169,828,830}也推荐BRAF V600E突变的患者使用其他系统治疗方案（在某些情况下有用）；可使用与治疗转移性NSCLC患者相同的初始全身治疗方案（如卡铂/紫杉醇）。对于2020年更新（第1版），NCCN NSCLC专家组对BRAF V600E突变阳性的转移性NSCLC患者的一线治疗方案进行分层，并决定：1)达拉菲尼/曲美替尼是首选方案；2)达拉菲尼或维莫非尼为“其他推荐”方案；3)其他全身治疗方案（如卡铂/紫杉醇）在某些情况下有用。如果BRAF V600E突变的患者没有接受达拉菲尼/曲美替尼作为一线治疗，而在一线系统治疗方案（如卡铂/紫杉醇）后发生了疾病进展，那么NCCN NSCLC专家组推荐将达拉菲尼/曲美替尼作为后续治疗方案。^{168,827}

抑制NTRK和ROS1融合的口服TKIs

拉罗替尼

NTRK融合基因编码TRK融合蛋白，是各种实体肿瘤的致癌驱动因素，包括肺癌、唾液腺癌、甲状腺癌和肉瘤（参见本节中的NTRK融合基因）。²⁸⁴拉罗替尼是一种口服TKI，它可在年纪或小或大、不可切除或转移性疾病的多种实体肿瘤患者中抑制TRK融合蛋白；因此，拉罗替尼被称为是一种与年龄和肿瘤类型无关的广谱治疗药物。²⁸⁴一项针对55例NTRK融合基因阳性的多种实体肿瘤患者的研究表明，拉罗替尼的总缓解率为75%（95%CI，61%-61%）。²⁸⁴这项研究的最新分析显示，90%的患者在1年后仍然存活，18%的患者取得完全缓解，69%的患者仍有缓解，58%的患者未出现进展。²⁸⁷另外35例NTRK基因融合阳性患者的总缓解率为74%。²⁸⁷不到3%的患者出现3至4级的不良事件。

基于这些数据和FDA的批准，NCCN NSCLC专家组推荐拉罗替尼（2A类）作为NTRK基因融合阳性的转移性NSCLC患者的一线或后续治疗选择。^{284,287}对于2020年更新（第1版），NCCN NSCLC专家组对全身治疗方案进行分层，并决定拉罗替尼和恩曲替尼作为NTRK基因融合阳性的转移性NSCLC的首选一线治疗方案。也推荐其他系统治疗方案（在某些情况下有用）作为NTRK基因融合患者的一线治疗选择；可使用与治疗转移性NSCLC患者相同的初始系统治疗方案（如卡铂/紫杉醇）。若拉罗替尼或恩曲替尼先前未用作NTRK基因融合阳性的转移性NSCLC的一线治疗，拉罗替尼则可用于后续治疗。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

恩曲替尼

恩曲替尼是一种口服TKI，可抑制多种酪氨酸激酶，包括ROS1和TRK(参见本节中的ROS1重排和NTRK基因融合)。⁸³¹多项1期和2期试验对恩曲替尼治疗ROS1阳性的转移性NSCLC患者进行了评估(STARTRK-2试验的第2阶段，STARTRK-1试验的第1阶段和ALK-372-001试验的第1阶段)。^{268,832}这3项针对53例ROS1阳性的转移性NSCLC患者接受恩曲替尼一线治疗的试验汇集数据显示，总缓解率为77%(41/53; 95%CI, 64%-88%; 3例完全缓解)。²⁶⁸颅内总缓解率为55%(95%CI, 32%-77%; 4例完全缓解，7例部分缓解)。^{268,832}在有较多ROS1阳性的人群(n=134)中，34%的患者出现3-4级不良事件。15例患者出现严重的不良事件，如神经系统障碍(4例患者[3%])和心脏病(3例患者[2%])。无治疗相关死亡事件报道。虽然恩曲替尼比克唑替尼有更好的中枢神经系统渗透性，但它的毒性更强。

与拉罗替尼相似，恩曲替尼可在年纪或小或大、不可切除或转移性疾病等多种实体肿瘤患者中抑制TRK融合蛋白；因此，恩曲替尼也是一种与年龄和肿瘤类型无关的广谱治疗药物。多项1期和2期试验对恩曲替尼治疗NTRK基因融合阳性的转移性NSCLC患者进行了评估(STARTRK-2试验的第2阶段，STARTRK-1试验的第1阶段和ALK-372-001试验的第1阶段)。^{268,286,832}这3项试验的10例NTRK基因融合阳性的NSCLC患者的汇总数据显示，恩曲替尼的总缓解率为70% (95%CI, 35%-93%; 7/10; 7/7腺癌NSCLC、0/3鳞状细胞癌、未分类或未分化NSCLC)；有一例完全缓解。²⁷⁵大部分(70%)NTRK基因融合阳性的NSCLC患者先前接受过一种或多种治疗。在6例伴有中枢神经系统病变的患者中，恩曲替尼的颅内缓解率为67% (4/6; 2例完全缓解，2例部分

缓解)。恩曲替尼治疗多种实体肿瘤的3级不良事件包括贫血和体重增加。3例患者发生4级不良事件(即AST增高、ALT增高、血尿酸增高以及高尿酸血症)。神经系统障碍是最常见的严重治疗相关不良事件(4%[3/68]和3%[10/355])。无治疗相关的死亡事件报道。

基于这些数据和FDA批准，NCCN NSCLC专家组推荐恩曲替尼作为ROS1阳性的转移性NSCLC患者的一线治疗方案(2A类；首选)，也推荐恩曲替尼作为NTRK基因融合阳性的转移性NSCLC患者的一线或后续治疗方案(2A类)。^{268,275,276,832}对于2020年更新(第1版)，NCCN NSCLC专家组对全身治疗方案进行分层，并决定恩曲替尼和拉罗替尼作为NTRK基因融合阳性的转移性NSCLC患者的首选一线治疗方案。也推荐其他全身治疗方案(在某些情况下有用)来治疗NTRK基因融合阳性的患者；可使用与治疗转移性NSCLC患者的相同初始系统方案(如卡铂/紫杉醇)。符合条件的接受克唑替尼、色瑞替尼或恩曲替尼治疗后发生疾病进展的ROS1阳性的转移性NSCLC患者也推荐(2A类)使用劳拉替尼进行后续治疗。若恩曲替尼或拉罗替尼先前未作为NTRK基因融合阳性的转移性NSCLC患者的一线治疗，则恩曲替尼可用作后续治疗。

抑制MET外显子14跳跃突变的口服TKIs

卡马替尼

卡马替尼是一种选择性抑制MET基因突变的口服TKI药物。MET的致癌驱动基因改变包括MET外显子14跳跃突变、MET基因拷贝数(GCN)增加或扩增，以及MET蛋白过表达(参见本节MET基因改变)。针对晚期NSCLC患者的1和2期研究，对卡马替尼进行了评估。^{294,833,834}

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

GEOMETRY，是一项2期研究，对卡马替尼治疗MET基因组改变的不同队列的患者进行了评估，这些MET基因组改变包括MET外显子14跳跃突变；IIIB/IV期NSCLC以及EGFR和ALK基因组改变为野生型的患者。

²⁹⁴GEOMETRY的初步数据显示，在28例MET外显子14跳跃突变患者中，卡马替尼一线治疗的总缓解率为71.4%(95%CI, 51.3%-95%CI)；中位PFS为9.13个月(5.52-13.9个月)。使用卡马替尼作为后续治疗的69例MET外显子14跳跃突变患者中，总缓解率为39.1% (95%CI, 27.6%-41.3%)；中位PFS为5.42个月 (95%CI为4.17-6.97个月)。所有队列中常见的不良事件包括外周水肿(49%)、恶心(43%)和呕吐(28%)，但大多数不良事件为1至2级。

GEOMETRY的更新结果表明，卡马替尼对脑转移患者有效。⁸³³卡马替尼治疗脑转移患者中，54% (7/13) 的患者出现缓解；其中4例完全缓解。

对于2020年更新（第4版），基于初步的数据和FDA的批准，NCCN NSCLC专家组推荐将卡马替尼作为MET外显子14跳跃突变阳性的转移性NSCLC患者的一线治疗或后续治疗选择（2A类；首选）。^{294,833}NCCN NSCLC专家组也对MET外显子14跳跃突变的治疗方案进行了分层，基于临床试验数据，专家组决定将卡马替尼作为MET外显子14跳跃突变阳性的转移性NSCLC患者的首选一线治疗或后续治疗方案。若卡马替尼或克唑替尼先前未作为MET外显子14跳跃突变阳性的转移性NSCLC患者的一线治疗，则卡马替尼可用作后续治疗。专家组

认为，克唑替尼在某些情况下很有用，可作为MET外显子14跳跃突变阳性的转移性NSCLC患者的一线治疗或后续治疗选择(参见关于克唑替尼的下一段)。²⁹⁵其他系统性治疗方案也被推荐在某些情况下用于MET外显子14跳跃突变阳性的转移性NSCLC患者的一线治疗；这些方案包括含铂双药方案，如卡铂/紫杉醇。这些含铂双药方案可用于接受卡马替尼或克唑替尼治疗后出现疾病进展患者的后续治疗。MET外显子14跳跃突变和高PD-L1表达的患者，使用免疫治疗无效，即使是那些高PD-L1表达水平的患者。^{249,293}

克唑替尼

克唑替尼是一种口服TKI，可以抑制一些MET酪氨酸激酶(高水平的MET扩增或MET外显子14跳跃突变)，ALK融合和ROS1融合；FDA批准克唑替尼用于治疗ALK或ROS1融合的转移性NSCLC患者。一项2期研究，对克唑替尼治疗69例MET外显子14跳跃突变阳性的晚期NSCLC患者进行了评估。²⁹⁵客观缓解率为32% (95%CI, 21%-45%)。中位PFS为7.3个月(95%CI, 5.4-9.1个月)。对于2020年更新（第4版），基于此项数据，NCCN NSCLC专家组推荐克唑替尼作为MET外显子14跳跃突变阳性的转移性NSCLC患者的一线治疗或后续治疗方案选择(2A类；在某些情况下适用)。²⁹⁵若克唑替尼或卡马替尼先前未作为MET外显子14跳跃突变阳性的转移性NSCLC患者的一线治疗，克唑替尼则可用作后续治疗。然而，专家组投票认为，在MET外显子14跳跃突变阳性的转移性NSCLC患者中，卡马替尼是首选(参见关于卡马替尼的前一段)。²⁹⁴

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



抑制RET重排的口服TKIs

塞尔帕替尼

塞尔帕替尼(LOXO-292)是一种选择性抑制RET重排的口服TKI药物。

Libretto-001是一项1/2期研究，针对塞尔帕替尼治疗转移性NSCLC和RET重排患者进行了评估。³⁰³来自Libretto-001的初步数据显示，塞尔帕替尼一线治疗的总缓解率为85% (29/34; 95%CI, 69%-95%)。塞尔帕替尼二线治疗的总缓解率为68% (71/105; 95%CI, 58%-76%)；中位PFS为18.4个月

(95%CI, 12.9-24.9)。在脑转移患者中，91%的患者 (10/11) 塞尔帕替尼治疗有效。塞尔帕替尼常见的不良事件包括口干症 (32%)、腹泻 (31%)、高血压 (29%) 和肝酶水平升高 (27%)。只有1.7%的患者 (9/531) 由于副作用而不得不停止服用塞尔帕替尼。

对于2020年更新（第4版），基于此初步数据和FDA批准，NCCN NSCLC专家组推荐塞尔帕替尼作为RET重排阳性的转移性NSCLC患者一线治疗或后续治疗方案（2A类；首选）。^{303,833}若塞尔帕替尼或其他RET抑制剂先前未作为RET重排阳性的转移性NSCLC患者的一线治疗，塞尔帕替尼则可用于后续治疗。

普拉替尼

普拉替尼是一种选择性抑制RET重排的口服TKI药物。ARROW，是一项1/2期研究，针对普拉替尼治疗转移性NSCLC和RET重排患者进行了评估。³⁰²来自ARROW的初步数据显示，普拉替尼一线治疗的总缓解率为66%(19/29; 95%CI, 46%-82%)；10%的患者完全缓解。普拉替尼二线治疗的总缓解率为55%(50/92; 95%CI, 45%-66%)；6%的患者完全缓解。9例患者有可测量的脑转移，其中

56%的患者普拉替尼治疗有效；3例患者颅内完全缓解。普拉替尼治疗相关的3级或更高级别的不良事件包括贫血 (8%)、中性粒细胞减少症 (10%) 和高血压 (10%)。普拉替尼治疗常见的不良事件包括AST水平升高 (31%)、ALT水平升高 (21%)、贫血 (22%)、高血压 (20%)、便秘 (21%) 和中性粒细胞减少症 (19%)。只有4%的患者 (5/132) 因副作用而不得不停止服用普拉替尼。

对于2020年更新（第7版），基于此初步数据和FDA的批准，NCCN NSCLC专家组推荐普拉替尼作为RET重排阳性的转移性NSCLC患者一线治疗或后续治疗方案(2A类；首选)。³⁰²若普拉替尼或其他RET抑制剂先前未作为RET重排阳性的转移性NSCLC患者的一线治疗，普拉替尼则可用于后续治疗。

卡博替尼和凡德他尼

卡博替尼和凡德他尼是口服TKIs类药物，既可以阻断RET重排，也可抑制其他激酶。一项2期研究在26例患者中进行了卡博替尼的评估。^{152,304,835}总缓解率为28%(95%CI, 12%-49%)。许多患者 (19例[73%]) 因不良事件而需要减少剂量。最常见的3级不良事件包括脂肪酶升高 (4例[15%])、ALT升高 (2例[8%])，血小板计数减少 (2例[8%]) 和低磷血症 (2例[8%])。基于此研究数据，NCCN NSCLC专家组推荐卡博替尼作为RET重排阳性的转移性NSCLC患者一线治疗或后续治疗方案（2A类；在某些情况下有用）。^{152,304}

一项2期研究，对凡德他尼治疗先前已接受过2次或更多次数化疗方案的RET重排的18例NSCLC患者进行了评估。^{746,836}总生存期为11.6个月，中位PFS为4.5个月。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



PR 3例（18%）；另8例患者SD。DCR为65%。6名（33%）患者在研究登记后3个月内死于肿瘤快速进展。NCCN NSCLC专家组建议将凡德他尼作为一线治疗或后续治疗方案（2B类；在某些情况下有用）RET重排-基于此数据的转移性NSCLC阳性。⁷⁴⁶ 如果他们或其他RET抑制剂之前没有作为一线治疗RET重排-阳性转移性NSCLC，卡博替尼或凡德他尼可作为后续治疗。

分层

NCCN NSCLC专家组将推荐用于RET重排的方案进行分层，并根据临床试验数据确定，对于RET重排阳性转移性NSCLC，**塞尔帕替尼和普拉替尼**是首选的一线治疗或后续治疗方案。^{302,303,833} 专家组认为卡博替尼（2A类）和凡德他尼（2B类）在某些情况下作为一线治疗或根据临床试验数据对RET重组的后续治疗方案都是有用的^{152,304,835} 塞尔帕替尼、普拉替尼、卡博替尼或凡德他尼如果以前没有作为RET重排阳性转移性NSCLC的一线治疗，可以作为后续治疗。其他全身治疗方案（2A类；对于RET重排阳性的转移性NSCLC患者，其他推荐的治疗方案也被推荐为一线治疗方案；这些全身方案包括含铂双药，如卡铂/紫杉醇。这些含铂双药可用于在服用塞尔帕替尼、普拉替尼、卡博替尼或凡德他尼后取得进展的患者的后续治疗。RET重排患者对免疫治疗的反应很小（6%）。²⁴⁹

EGFR抑制剂：单克隆抗体

西妥昔单抗

西妥昔单抗是一种针对表皮生长因子受体的单克隆抗体。FLEX是一个大型的三期随机临床试验，评估顺铂/长春瑞滨联合（或不联合）西妥昔单抗治疗晚期NSCLC的疗效；大多数患者为IV期。⁸³⁷ 据报道，添加西妥昔单抗可略微提高OS（11.3个月 vs. 10.1个月；死亡HR为0.87；95%CI，0.762-0.996；P=0.044）。与对照组相比，接受西妥昔单抗治疗的患者4级事件增加（62%比52%，P<0.01）；西妥昔单抗也与2级痤疮样皮疹有关。

根据临床资料，NCCN NSCLC小组不推荐西妥昔单抗加顺铂加长春瑞滨方案。⁸³⁷ 以西妥昔单抗为基础的方案的益处很小，给药困难，与其他方案相比，患者对该方案的耐受性较差；例如，近40%的患者有4级中性粒细胞减少症。⁶⁴³ 患者也可能有一些共同的疾病，比如肾功能不好，从而阻止他们接受顺铂治疗。由于担心毒性，美国通常不使用含（或不含）西妥昔单抗的顺铂/长春瑞滨。^{643,661,837} 尽管FLEX试验结果在统计学上具有显著性，但在临幊上并不显著。⁶⁴³ NCCN NSCLC小组最近从所有组织学转移性NSCLC患者的推荐细胞毒性治疗方案列表中删除了顺铂/长春瑞滨和卡铂/长春瑞滨方案。

免疫检查点抑制剂

人类免疫检查点抑制剂抗体抑制PD-1受体或PD-L1，提高抗肿瘤免疫；PD-1受体在活化的细胞毒性T细胞上表达。³⁰⁹⁻³¹¹ 与靶向治疗或细胞毒化治疗相比，ICIs（也称为免疫治疗或免疫肿瘤学[IO]药物）与获益延迟相关。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

如果患者有免疫治疗的禁忌症，包括活动性或自身免疫性疾病、目前使用的免疫抑制剂或存在可预测缺乏益处的癌基因，则不推荐单独使用免疫治疗或联合免疫治疗/化疗方案。纳武单抗和帕博利珠单抗抑制PD-1受体；^{312,311} 阿替利珠单抗和度伐利尤单抗抑制PD-L1。^{313,314}

NCCN NSCLC小组建议（1类）在所有转移性NSCLC患者的一线治疗前，根据帕博利珠单抗加化疗或不加化疗的疗效，对PD-L1表达进行IHC检测（见本讨论中NCCN NSCLC和帕博利珠单抗指南中的分子和生物标记物分析原则）。³¹⁵ 理想的情况是，如果临床可行，在转移性NSCLC患者接受一线治疗前评估PD-L1的表达水平。还需要尽一切努力来评估靶向治疗可用的致癌驱动因子变体（例如，EGFR突变、ALK融合）。值得注意的是，靶向治疗推荐用于转移性NSCLC和特定致癌因素的患者，与PD-L1水平无关。转移性NSCLC和PD-L1表达水平为1%或以上但同时具有靶向驱动癌基因分子变体（如EGFR、ALK、ROS1）的患者应接受该癌基因的一线靶向治疗，而不是一线ICIs，因为靶向治疗产生更高的应答率（如奥希替尼，在一线治疗中，靶向治疗的耐受性比ICIs（不良反应率）高80%，而且这些患者对ICIs不太可能有反应。^{249,321-323,751} 对于接受一线ICIs加化疗或不加化疗的患者，临床医生应意识到ICIs的半衰期很长，以及ICIs与奥希替尼合应用时可能产生的不良反应。⁷⁶³⁻⁷⁶⁵

以下内容简要总结了ICIs在符合条件的转移性NSCLC患者的一线或后续治疗中的应用；详细信息，包括临床试验数据，在随后的章节中提供（见本讨论中的帕博利珠单抗、阿替利珠单抗和纳武单抗加或不加伊匹木单抗）；度伐利尤单抗在另一节中讨论，因为它用于不可切除的III期NSCLC的合格患者（见本讨论中的度伐利尤单抗）。

建议单独使用帕博利珠单抗（1类；首选）作为符合条件的转移性NSCLC患者的一线治疗，无论其组织学如何，PD-L1表达水平为50%或以上，且EGFR、ALK、ROS1、METex14跳跃和BRAF V600E（特定分子）结果为阴性。NCCN NSCLC小组还推荐单药帕博利珠单抗作为符合条件的转移性NSCLC患者的一线治疗选择，无论组织学如何，PD-L1水平为1%至49%（2B类；在某些情况下有用），以及特定分子变体的阴性试验结果（见本讨论中的帕博利珠单抗）。⁸³⁸ 建议使用帕博利珠单抗联合化疗（1类；首选）作为符合条件的转移性NSCLC患者的一线治疗选择，特定分子变体的检测结果为阴性，与PD-L1表达水平无关。建议联合应用ABCP方案（1类；其他推荐的干预措施）作为符合条件的转移性NSCLC患者的一线治疗选择，并且特定分子变体的检测结果为阴性，无论PD-L1表达水平如何。

如果耐受，所有一线方案建议免疫维持治疗2年。NCCN NSCLC小组推荐度伐利尤单抗（1类）作为巩固免疫治疗，用于不可切除的III期NSCLC患者，这些患者在接受确定性同步放化疗后没有进展；度伐利尤单抗的临床试验数据和适当用途在别处有更详细的描述（见本讨论中的度伐利尤单抗）。³¹³

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



如果患者在PD-1/PD-L1抑制剂治疗（有或没有化疗）方面有进展，则不建议在随后的治疗中改用不同的PD-1/PD-L1抑制剂。⁷⁵⁴ 建议单独使用帕博利珠单抗（1类；首选）作为选择转移性NSCLC和PD-L1水平大于1%的患者的后续治疗选择；建议使用纳武单抗或阿替利珠单抗（1类；首选）作为选择的转移性NSCLC患者的后续单一治疗选择，无论PD-L1水平如何（见本讨论中的帕博利珠单抗、阿替利珠单抗和纳武单抗加或不加伊匹木单抗）。基于二线治疗的数据，无论PD-L1表达水平如何，PD-1或PD-L1抑制剂单一治疗对EGFR突变或ALK融合的患者似乎效果较差。^{309,312,751,839,840} 一项小型研究表明，单药帕博利珠单抗对转移性NSCLC和EGFR突变的患者，即使是PD-L1水平超过50%的患者，作为一线治疗也是无效的。³²² ALK阳性的NSCLC患者和PD-L1表达水平非常高的患者对帕博利珠单抗没有反应。⁷⁵¹ 在评价帕博利珠单抗一线治疗加（或不加）化疗疗效的试验中，大多数患者是EGFR或ALK变异的野生型。如果耐受，建议维持免疫治疗，直到所有后续治疗方案进展。

ICIs与独特的免疫介导的不良事件有关，如内分泌失调，这在传统的细胞毒性化疗中是看不到的；因此，卫生保健提供者应了解潜在免疫介导的不良事件的范围，了解如何管理不良事件，并教育其患者可能的副作用（参见NCCN免疫治疗相关毒性管理指南，网址www.NCCN.org）。^{841,842} 帕博利珠单抗、阿替利珠单抗、纳武单抗或度伐利尤单抗对于严重或威胁生命的肺炎患者应停止使用，对于其他严重或威胁生命的免疫介导的不良事件，如有必要，应停止使用或停止使用（见处方信息）。假性进展已有报道；因此，传统的累进标准可能不适用。⁸⁴³

帕博利珠单抗

帕博利珠单抗是一种抑制PD-1受体的人ICI抗体，可提高抗肿瘤免疫。

^{312,121} NCCN NSCLC专家组建议（第1类）根据帕博利珠单抗的疗效，对所有转移性NSCLC患者在一一线治疗前进行PD-L1表达的IHC检测（见NCCN NSCLC指南中的分子和生物标记物分析原则）。³¹⁵ FDA已经批准了一种辅助诊断生物标志物试验，用于评估PD-L1的表达，并确定哪些患者有资格接受帕博利珠单抗治疗。虽然PD-L1表达不是一个最佳的生物标志物，但它是目前评估患者是否为帕博利珠单抗候选的最佳生物标志物。^{316,317} PD-L1的表达是连续可变和动态的；因此，正结果的截断值是人为的。PD-L1表达水平略低于或略高于50%的患者可能会有类似的反应。³¹⁶ 针对目前可用的每一种不同的ICI，已开发出独特的抗PD-L1 IHC分析。PD-L1阳性检测结果的定义因使用的生物标记物分析而异。³²⁰

理想的情况是，如果临床可行，在转移性NSCLC患者接受一线治疗前评估PD-L1的表达水平。还需要尽一切努力来评估靶向治疗的特定致癌驱动因子突变，如EGFR突变和ALK突变。基于血浆的检测可用于评估EGFR突变和ALK融合，尽管这些检测不如组织检测敏感。值得注意的是，靶向治疗推荐用于转移性NSCLC和特定致癌因素的患者，与PD-L1水平无关。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

转移性NSCLC和PD-L1表达水平为1%或以上但同时具有靶向驱动癌基因分子变体（如EGFR、ALK、ROS1）的患者应接受该癌基因的一线靶向治疗，而不是一线ICIs，因为靶向治疗产生更高的应答率（如奥希替尼，在一线治疗中，靶向治疗的耐受性比ICIs（不良反应率）高80%，而且这些患者对ICIs不太可能有反应。^{249,321-324}

帕博利珠单抗可能会发生免疫介导的不良反应。对于免疫介导的不良反应患者，应根据反应的严重程度静脉注射大剂量皮质类固醇（参见NCCN关于免疫治疗相关毒性的管理指南，网址www.NCCN.org）。对于患有严重或危及生命的肺炎的患者，帕博利珠单抗也应停用，对于其他严重或危及生命的免疫介导不良事件，如有必要，则应暂停或停用帕博利珠单抗（见处方信息）。

一线单一疗法

KEYNOTE-024是一项三期随机临床试验，比较了单药帕博利珠单抗与铂类化疗作为一线治疗晚期非鳞状或鳞状NSCLC患者的疗效，PD-L1表达水平为50%或以上，但无EGFR突变或ALK融合。^{9,121} 6个月时，帕博利珠单抗单药治疗的OS为80.2%，化疗为72.4%（死亡率为0.60；95%CI，0.41-0.89；P=0.005）。帕博利珠单抗的应答率高于化疗（44.8% vs. 27.8%）。¹²¹ KEYNOTE-024的最新分析显示，帕博利珠单抗单药治疗可提高中位OS（30.0个月；95%CI（18.3个月-未达到）与化疗（14.2个月；95%CI，9.8-19.0个月；HR 0.63；95%CI，0.47-1.0位）。⁹ 与接受化疗的患者相比，接受帕博利珠单抗单药治疗的患者报告

的严重治疗相关不良事件（3-5级）较少（31.2%对53.3%）。接受帕博利珠单抗单药治疗的患者中，治疗相关死亡发生率为1.3%（2/154），而单独接受化疗的患者中，治疗相关死亡发生率为2%（3/150）。

KEYNOTE-042是一项三期随机临床试验，比较了单药帕博利珠单抗与铂类化疗作为一线治疗晚期非鳞状或鳞状NSCLC患者的疗效，PD-L1表达水平为1%或以上，但无EGFR突变或ALK融合。⁸³⁸ PD-L1水平在50%或以上且接受单药帕博利珠单抗治疗的患者的总生存期更长（20.0个月；95%CI（15.4-24.9）与化疗（12.2个月；95%CI，10.4-14.2；HR，0.69；95%CI，0.56-0.85；P=0.0003）。在亚组分析中，PD-L1水平为1%至49%且接受单药帕博利珠单抗治疗的患者（13.4个月；95%CI（10.7-18.2）与化疗（12.1个月；95%CI，11.0-14.0）（HR，0.92；95%CI，0.77-14.0）。KEYNOTE-001的长期数据显示，转移性NSCLC患者的5年生存率，一线接受帕博利珠单抗单药治疗的患者约为23%，后续接受帕博利珠单抗单药治疗的患者约为15.5%；对于PD-L1水平为50%或以上的患者，5年OS分别为29.6%和25%。¹¹ 未接受治疗的患者中位总生存期为22.3个月（95%CI，17.1-32.3），先前接受帕博利珠单抗单药治疗的患者中位总生存期为10.5个月（95%CI，8.6-13.2）。对于单纯接受化疗的转移性NSCLC患者，5年OS约为6%。¹¹

NCCN NSCLC小组推荐单药帕博利珠单抗（1类；首选）作为晚期非鳞状或鳞状NSCLC患者的一线治疗选择，PD-L1表达水平为50%或以上，PD-1或PD-L1抑制剂无禁忌症，根据临床试验数据和FDA批准，EGFR、ALK、ROS1、METex14跳跃、RET或BRAF结果为阴性。^{121,838,847}

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

帕博利珠单抗维持治疗也是这种情况下的推荐选择（1类）。对于使用单药帕博利珠单抗进行一线治疗的患者，NCCN NSCLC小组建议使用初始细胞毒性全身治疗方案（如卡铂/紫杉醇）进行后续治疗。

NCCN NSCLC小组也推荐单药帕博利珠单抗作为一线治疗方案（2B类；在某些情况下有用）对于符合条件的转移性NSCLC患者，PD-L1表达水平为1%至49%，PD-1或PD-L1抑制剂无禁忌症，根据临床试验数据和FDA批准，EGFR、ALK、ROS1、METex14跳跃、RET或BRAF结果为阴性。

^{838,847} NCCN NSCLC小组决定单药帕博利珠单抗对PD-L1水平为1%至49%且不能耐受或拒绝铂类化疗的患者是一种有效的干预措施（2B类；在某些情况下有用）。在PD-L1水平为1%至49%的患者中，帕博利珠单抗单药治疗与化疗相比，HR为0.92没有统计学或临床意义；因此，建议使用帕博利珠单抗加化疗（1类；首选）如果患者能耐受治疗。帕博利珠单抗维持治疗也是这种情况下的推荐选择（2B类）。

一线综合疗法

KEYNOTE-189是一项三期随机临床试验，比较了在转移性非鳞状NSCLC患者中，帕博利珠单抗联合卡铂（或顺铂）/培美曲塞二钠与化疗的疗效。⁸⁴⁸ 在本试验中，大多数患者接受帕博利珠单抗/卡铂/培美曲塞二钠治疗（72%[445/616]），但一些患者接受帕博利珠单抗+顺铂+培美曲塞二钠治疗（28%[171/616]）；患者没有EGFR突变或ALK融合。接受

帕博利珠单抗/化疗的患者1年OS估计为69.2%（95%CI，64.1%抗1/616），而单纯化疗的患者1年OS估计为49.4%（95%CI，42.1%化疗的患者6）（死亡HR，0.49；95%CI，0.38-0.64；中位随访10.5个月后P<0.001）。无论PD-L1表达水平如何，OS均得到改善；TMB没有预测反应。⁸⁴⁹ 帕博利珠单抗联合化疗组的中位PFS为8.8个月（95%CI，7.6-9.2），而单纯化疗组为4.9个月（95%CI，4.7-5.5）（疾病进展或死亡的HR为0.52；95%CI，0.43-0.64；P<0.001）。两组发生3级或以上不良事件的比率相似（帕博利珠单抗/化疗，67.2%，化疗，65.8%）。

NCCN NSCLC小组推荐帕博利珠单抗加培美曲塞二钠和卡铂或顺铂（1类；首选）根据临床试验数据和FDA批准，作为符合条件的转移性非鳞状NSCLC（即腺癌、大细胞癌）或NSCLC NOS患者的一线治疗选择。^{848,850} 对于2020年更新（第1版），NCCN NSCLC专家组对系统治疗方案进行了分层，并决定这些帕博利珠单抗/化疗方案是符合条件的转移性非鳞状细胞癌患者的首选一线方案，无论其PD-L1表达水平如何。推荐这些帕博利珠单抗/化疗方案（1类；首选）作为转移性非鳞状细胞肺癌患者的一线治疗选择，PD-1或PD-L1抑制剂无禁忌症，EGFR、ALK、BRAF V600E、METex14跳跃、RET和ROS1结果阴性，无论其PD-L1表达水平如何。在这种情况下，帕博利珠单抗/培美曲塞二钠维持治疗也是推荐的选择（1类）。对于转移性NSCLC患者，在PD-1/PD-L1抑制剂/化疗的联合治疗中取得进展，如果之前未给予，则建议随后使用多西他赛（含或不含雷莫芦单抗）、培美曲塞二钠（仅非鳞）或吉西他滨进行治疗。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

KEYNOTE-407是一项三期随机临床试验，比较了帕博利珠单抗联合卡铂和紫杉醇或白蛋白结合紫杉醇治疗转移性鳞状细胞NSCLC的疗效；32%的患者接受白蛋白结合紫杉醇（也称为nab紫杉醇）。⁸⁵¹ 帕博利珠单抗联合化疗的中位总生存期为15.9个月（95%CI, 13.2I未达到），而单纯化疗的中位总生存期为11.3个月（95%CI, 9.5CI而单纯）（死亡HR, 0.64; 95%CI, 0.49-0.85; P<0.001）。接受帕博利珠单抗/化疗的患者总有效率为57.9%，而单独接受化疗的患者总有效率为38.4%。只有38%的患者PD-L1 TPS低于1%。两组3级或更高级别的不良事件相似（帕博利珠单抗/化疗，69.8%比单纯化疗，68.2%）。由于不良事件，停止使用帕博利珠单抗/化疗的患者比停止化疗的患者多（分别为13.3%和6.4%）。

NCCN NSCLC小组推荐帕博利珠单抗加卡铂和紫杉醇或白蛋白结合紫杉醇（1类；首选）作为转移性鳞状细胞NSCLC患者的一线治疗选择，基于FDA批准的临床试验数据。^{851,852} 帕博利珠单抗维持治疗也是这种情况下的推荐选择（1类）。对于2020年更新（第1版），NCCN NSCLC专家组对系统治疗方案进行了分层，并决定无论PD-L1表达水平如何，这些帕博利珠单抗/化疗方案都是符合条件的转移性鳞状细胞NSCLC患者的首选方案。这些帕博利珠单抗加化疗方案是推荐的（1类；首选）作为转移性鳞状细胞NSCLC患者的一线治疗选择，PD-1或PD-L1抑制剂无禁忌症，EGFR、ALK、BRAF V600E、METex14 跳跃、RET和ROS1阴性，无论其PD-L1表达水平如何。对于2020年更新（第1版），NCCN NSCLC小组删除了

帕博利珠单抗/顺铂联合紫杉醇或白蛋白结合紫杉醇方案的建议，因为该方案的数据较少。

后续治疗

KEYNOTE-010是一项三期随机临床试验，比较了单药帕博利珠单抗治疗PD-L1阳性的晚期非鳞状和鳞状NSCLC患者的疗效（者的疗效非鳞大多数病人是现在或以前的吸烟者。⁸⁴⁰ 本试验共有3组：2 mg/kg的帕博利珠单抗、10 mg/kg的帕博利珠单抗和75 mg/mg或的多西他赛每3周。中位OS为帕博利珠单抗低剂量组为10.4个月，高剂量组为12.7个月，多西他赛组为8.5个月。两种剂量的帕博利珠单抗与多西他赛相比，总生存期显著延长（帕博利珠单抗 2mg/kg:HR, 0.71; 95%CI, 0.58-0.88; P=.0008）（帕博利珠单抗10 mg/kg:HR, 0.61; CI,0.49-0.75; P<0.0001）。对于肿瘤细胞中PD-L1表达至少为50%的患者，与多西他赛相比，两种剂量的帕博利珠单抗的总生存期也明显延长（帕博利珠单抗 2 mg/kg:14.9 vs.8.2个月；HR, 0.54; 95%CI, 0.38-0.77; P=0.0002）（帕博利珠单抗10 mg/kg:17.3 vs.8.2个月；HR, 0.50; 95%CI, 0.36-0.70; P<0.0001）。与多西他赛相比，两种剂量的帕博利珠单抗的3-5级治疗相关不良事件较少（帕博利珠单抗 2mg/kg:13%[43/339]，帕博利珠单抗 10mg/kg:16%[55/343]；多西他赛：35%（109/309）的患者）。接受帕博利珠单抗治疗的患者共发生6例治疗相关死亡（每剂量3例），多西他赛组发生5例治疗相关死亡。

如果患者以前没有接受过PD-1/PD-L1抑制剂，NCCN NSCLC小组建议使用单药帕博利珠单抗（1类；首选）作为转移性非鳞状或鳞状NSCLC患者的后续治疗选择，根据临床试验数据和FDA批准，上。^{840,853,854}建议在使用帕博利珠单抗单药治疗前NCCN NSCLC指南中的分子和生物标记物分析原

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号 qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

阿替利珠单抗

阿替利珠单抗是一种抑制PD-L1的人ICI抗体，PD-L1可提高抗肿瘤免疫。阿替利珠单抗可能发生免疫介导的不良反应。对于有免疫介导的不良反应的患者，应根据反应的严重程度静脉注射大剂量皮质类固醇（参见NCCN免疫治疗相关毒性管理指南，网址 www.NCCN.org）。

对于患有严重或危及生命的肺炎的患者，阿替利珠单抗也应永久停用，对于其他严重或危及生命的免疫介导的不良事件，也应停用（见处方信息）。

一线治疗

IMpower150是一项三期随机临床试验，比较了转移性非鳞状细胞癌患者的一线治疗与ABCP方案与贝伐珠单抗联合化疗的疗效。⁸⁵⁵ ABCP组的中位总生存期为19.2个月（95%CI, 17.0-23.8），而卡铂/紫杉醇/贝伐珠单抗组为14.7个月（95%CI, 13.3-16.9）；死亡HR为0.78（95%CI, 0.64-0.96; P=0.02）。ABCP组的PFS比化疗/贝伐珠单抗组长（8.3个月比6.8个月；HR, 0.62; 95%CI, 0.52-0.74; P<0.001）。一些EGFR突变或ALK融合的患者（n=108）在TKI之前有进展（或对TKI不耐受），但大多数患者（87%）没有这些基因突变。

有EGFR突变或ALK融合的患者中，ABCP与化疗/贝伐珠单抗相比，PFS也增加（9.7对6.1个月；HR, 0.59; 95%CI, 0.37抗中，多数）。IMpower150亚组分析报告，与接受卡铂+紫杉醇+贝伐珠单抗治疗的患者（n=45）相比，接受ABCP方案治疗的少数EGFR突变阳性转移性NSCLC患者（n=34）的中位OS增加。⁸⁵⁶ 因此，对于在TKIs初始治疗后有进展的EGFR突变或ALK融合患者，ABCP方案可能是一种选择。

IMpower130是一项三期随机临床试验，比较了阿替利珠单抗联合卡铂联合nab紫杉醇与单纯化疗作为一线治疗对无EGFR突变或ALK融合的转移性非鳞癌患者的疗效。⁸⁵⁷ 阿替利珠单抗联合化疗组与对照组的中位总生存期为18.6个月（95%CI, 16.0-21.2）卡铂/nab紫杉醇治疗13.9个月（95%CI, 12.0-18.7）（HR, 0.79; 95%CI, 0.64-0.98; P=0.033）。阿替利珠单抗联合化疗组有2%（8/473）的患者出现治疗相关死亡，而单纯化疗组只有不到1%（1/232）的患者出现治疗相关死亡。

NCCN NSCLC小组推荐ABCP方案（1类；根据临床试验数据和FDA批准，其他推荐的干预措施）作为符合条件的转移性非鳞状NSCLC（包括腺癌）患者的一线治疗选择。⁸⁵⁵ 无论PD-L1表达水平如何，对于EGFR、ALK、ROS1、METex14跳跃、RET或BRAF结果阴性的患者，建议将ABCP方案（也称为四联方案）作为一线治疗方案。阿替利珠单抗和贝伐珠单抗的维持治疗也推荐在这种情况下使用（1类；其他建议的干预措施（见本讨论中的维持治疗）。对于2020年更新版（第1版），NCCN NSCLC小组偏好对系统治疗方案进行分层，并决定ABCP方案是另一种推荐的干预方案，因为NCCN NSCLC小组偏好帕博利珠单抗加化疗方案，这是基于耐受性和这些方案的经验。NCCN NSCLC仿制药可用于任何含贝伐珠单抗的全身治疗方案据和FDA批准，用于符合条件的转移性NSCLC患

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

对于2020年更新（第2版），NCCN NSCLC小组建议使用阿替利珠单抗/卡铂/nab紫杉醇（2A类；根据临床试验数据，将其作为符合条件的转移性NSCLC患者的一线治疗选择。⁸⁵⁷ 阿替利珠单抗/卡铂/nab紫杉醇推荐作为转移性NSCLC患者的一线治疗方案，EGFR、ALK、ROS1、METex14跳跃、RET或BRAF结果阴性，无论组织学或PD-L1水平如何。在这种情况下，也建议使用阿替利珠单抗进行维持治疗（2A类）。

IMpower110是一项三期随机临床试验，在转移性NSCLC的三个不同亚组（包括PD-L1高表达（PD-L1）的患者）中比较了一线治疗与阿替利珠单抗单药治疗与铂类化疗≥药治疗与的肿瘤细胞≥肿瘤细胞≥或PD-L1染色肿瘤浸润[IC]覆盖≥肿瘤面积的10%积的润类化疗≥线治疗患者是EGFR或ALK变异的野生型，大多数是曾经吸烟者或现在吸烟者。⁸⁵⁸ 接受一线阿替利珠单抗单药治疗的患者也接受了阿替利珠单抗维持治疗。非鳞状细胞癌患者的化疗方案包括顺铂（或卡铂）/培美曲塞二钠和培美曲塞二钠维持治疗；鳞状细胞NSCLC患者接受顺铂/吉西他滨和最佳支持治疗作为维持治疗。

值得注意的是，与KEYNOTE-024中用于帕博利珠单抗单一疗法的IHC分析（PD-L1 IHC 22C3 pharmDx分析）相比，IMpower110（SP142 PD-L1 IHC分析）中使用了不同的IHC分析来检测PD-L1水平；然而，无论使用哪种PD-L1 IHC分析，结果都是相似的。⁸⁵⁹

数据表明PD-L1水平的检测方法并不相同。^{318,319} 基于SP142 PD-L1 IHC的中期分析，中位OS为20.2个月（95%CI，16.5月无统计学意义）阿替利珠单抗单药治疗（n=107）与化疗13.1个月（95%CI，7.4-16.5个月）比较，差异有统计学意义（n=98）（HR，0.59；95%CI，0.40-0.89；P=0.0106）在PD-L1高表达的患者中。根据使用22C3 PharmMDX进行的中期分析，阿替利珠单抗单药治疗的中位OS为20.2个月（n=134），而化疗的中位OS为11.0个月（n=126）（HR，0.60；95%CI，0.416的中位r）。⁸⁵⁹ 另外两组PD-L1表达较低（即TC）的患者没有生存优势≥的患者或IC患者没有生存总费用≥费用≥或IC用≥没有生存优阿替利珠单抗单药治疗与3.8%的患者（11/286，所有3组）的致命不良反应相关，包括误吸、慢性阻塞性肺疾病、肺栓塞、急性心肌梗死、心脏骤停、机械性肠梗阻、败血症、脑梗死和器械阻塞；4.2%（11/263）接受化疗的患者死亡。3-4级治疗相关的不良事件发生率为12.9%接受阿替利珠单抗单药治疗的患者发生率为44.1%。阿替利珠单抗单药治疗最常见的严重不良反应为肺炎（2.8%）、慢性阻塞性肺疾病（2.1%）和肺炎（2.1%）；28%的患者有严重不良反应。

对于2020年更新版（第5版），NCCN NSCLC小组建议阿替利珠单抗单药治疗（2A类；首选）根据初步临床试验数据和FDA批准，作为符合条件的转移性NSCLC患者的一线治疗选择。⁸⁵⁸ 对于转移性NSCLC，PD-L1水平为50%或以上，且EGFR、ALK、ROS1、METex14跳跃、RET或BRAF变异检测结果阴性的患者，无论组织学如何，建议将阿替利珠单抗作为一线治疗方案；在这种情况下，也建议使用阿替利珠单抗进行维持治疗。对于版本5的更新，NCCN NSCLC专家组对方案进行了分层，并根据临床试验数据投票认为阿替利珠单抗是该方案的首选推荐方案。⁸⁵⁸

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

后续治疗

OAK是一项三期随机临床试验，比较了阿替利珠单抗和多西他赛对全身治疗期间或治疗后进展的转移性NSCLC患者的疗效。^{839,860} 大多数患者是现在或以前的吸烟者，并且接受过以铂为基础的化疗；10%的患者没有报告，因为他们有EGFR突变和ALK融合。^{839,860} 接受阿替利珠单抗治疗的非鳞状NSCLC患者总生存期较长（15.6个月；95%CI, 13.3-17.6），与接受多西他赛治疗的患者（11.2个月；95%CI, 9.3-12.6；HR, 0.73；0.6312.66为他们有烟者，并）。在鳞状细胞NSCLC患者中，阿替利珠单抗组的总生存期为8.9个月（95%CI, 7.4-12.8），多西他赛组为7.7个月（95%CI, 6.3-8.9）（HR, 0.73；0.548.9为6为他们有烟者，并且）。鳞状上皮组的患者比非鳞状上皮组少（222 vs. 628）。与多西他赛相比，阿替利珠单抗治疗相关的严重不良事件（3-4级）较少（15% vs. 43%[90/609 vs. 274/578]）。

如果患者以前没有接受过PD-1/PD-L1抑制剂，NCCN NSCLC小组建议使用阿替利珠单抗（1类；根据临床试验数据和FDA批准，作为转移性非鳞状细胞或鳞状细胞NSCLC患者的后续治疗选择。^{314,839,860} 对PD-L1表达水平的检测不是开阿替利珠单抗使用所必需的，但可以提供有用的信息。

纳武单抗加或不加伊匹木单抗

纳武单抗和伊匹木单抗是对T细胞具有互补作用机制的免疫检查点抑制剂；纳武单抗与伊匹木单抗合用或不合用。

纳武单抗抑制PD-1受体，从而提高抗肿瘤

免疫^{309,312,121} PD-1受体在活化的细胞毒性T细胞上表达。³⁰⁹⁻³¹¹ 伊匹木单抗是一种人类细胞毒性T淋巴细胞抗原4（CTLA-4）阻断抗体，它与CTLA-4结合并阻止与CD80/CD86的相互作用，从而诱导针对肿瘤的新的T细胞反应；CTLA-4抑制T细胞活化。⁸⁶¹ 纳武单抗或纳武单抗/伊匹木单抗可能发生免疫介导的不良反应。⁸⁶² 对于有免疫介导的不良反应的患者，应根据反应的严重程度静脉注射大剂量皮质类固醇（参见NCCN免疫治疗相关毒性管理指南，网址 www.NCCN.org）。

纳武单抗联合或不联合伊匹木单抗治疗严重或危及生命的肺炎患者也应永久停药，其他严重或危及生命的免疫介导不良反应患者也应停药（见处方信息）。如果患者正在接受纳武单抗加伊匹木单抗治疗，并且有治疗相关的不良事件，那么停止伊匹木单抗并继续纳武单抗治疗可能是合理的。⁸⁶²

一线治疗

CheckMate 227是一项针对转移性非鳞状或鳞状NSCLC患者的三期随机临床试验，这些患者的PS为0到1，没有EGFR突变或ALK融合，比较了纳武单抗/伊匹木单抗、纳武单抗单药治疗和化疗对PD-L1表达水平为1%或以上的患者的疗效。对于PD-L1表达水平低于1%的患者，也比较了纳武单抗/伊匹木单抗、纳武单抗/化疗和单独化疗。此外，一线纳武单抗/伊匹木单抗和化疗作为TMB水平高的患者的共同主要分析之一进行了比较(平高的个突变/兆碱基)。¹⁷⁹ 1年时纳武单抗/伊匹木单抗的PFS发生率为42.6%，而单纯化疗的PFS发生率为13.2%。纳武单抗/伊匹木单抗的中位PFS为7.2个月（95%CI, 5.5-13.2），而单独化疗的中位PFS为5.5个月（95%CI, 4.4-5.8）（疾病进展或死亡的HR为0.58；97.5%CI, 0.41-0.81, P<0.001）。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号 [qiuylsheng222](#) 或 [13918529955](#)



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

纳武单抗/伊匹木单抗的客观有效率为45.3%，单纯化疗为26.9%；纳武单抗/伊匹木单抗有益于PD-L1表达水平或组织学。纳武单抗/伊匹木单抗与单纯化疗的3级或4级不良事件发生率相似（分别为31%和36%）。与纳武单抗单药治疗相比，中位PFS无显著差异（N=71）（4.2个月；95%CI, 2.7-8.3）与化疗（N=79）（5.6个月；95%CI, 4.59-.3）。CheckMate 227对PD-L1表达为1%或以上的患者的最新结果显示，纳武单抗加伊匹木单抗的中位总生存期为17.1个月（95%CI, 15.0-20.1），而化疗的中位总生存期为14.9个月（95%CI, 12.7-16.7）（HR=0.79；95%CI, 0.65-0.96；P=0.007）。⁸⁶²

对于2020年更新版（第2版），NCCN NSCLC专家组根据临床试验数据，建议将纳武单抗加伊匹木单抗（2A类）作为符合条件的转移性NSCLC患者的一线治疗方案。^{179,180,862} 纳武单抗/伊匹木单抗推荐用于转移性NSCLC患者，无论PD-L1水平或组织学；EGFR、ALK、ROS1、METex14、RET或BRAF突变的阴性检测结果；无免疫治疗禁忌症。对于2020年更新版（第1版），NCCN NSCLC专家组对全身治疗方案进行了分层，并决定纳武单抗/伊匹木单抗一线治疗“在某些情况下有用”（例如，对于PD-L1水平为1%或以上的患者，TMB被认为是一种新兴的生物标志物，可能有助于选择使用或不使用伊匹木单抗的纳武单抗患者；然而，如何衡量TMB还没有达成共识。

CheckMate 9LA是一项三期随机临床试验，比较了一线纳武单抗/伊匹木单抗和2个周期的铂双重化疗与4个周期的单独化疗对转移性非鳞状细胞癌或鳞状细胞癌患者的疗效，无论PD-L1表达水平如何，这些患者的PS为0到1，没有EGFR突变或ALK融合。⁸⁶³

对于转移性非鳞状细胞肺癌，培美曲塞二钠联合顺铂或卡铂化疗；对于转移性鳞状NSCLC，化疗是紫杉醇联合卡铂。初步数据显示，纳武单抗/伊匹木单抗/化疗的中位OS为15.6个月（95%CI, 13.9-20.0个月）与10.9个月（95%CI, 9.5-12.5个月）化疗，无论组织学或PD-L1表达水平如何（HR, 0.66；95%CI, 0.55如何（论组）。根据组织学或PD-L1表达水平，两组之间的OS也有显著差异。纳武单抗加伊匹木单抗加化疗的总有效率为38%，而单纯化疗的总有效率为25%。接受纳武单抗/伊匹木单抗/化疗的患者中有25.4%发生严重的3级或4级不良事件，而单独接受化疗的患者中有15%发生严重的3级或4级不良事件。死亡率为2%（纳武单抗/伊匹木单抗/化疗组：7/358；单纯化疗：6/349）。在纳武单抗/伊匹木单抗/化疗组中，治疗相关死亡是由于化疗引起的急性肾功能衰竭、血小板减少、肺炎、肝毒性、肝炎、腹泻、败血症和急性肾功能不全；化疗组的治疗相关死亡包括贫血、全血细胞减少、发热性中性粒细胞减少、呼吸衰竭、肺脓毒症和脓毒症。最常见的治疗相关不良事件(疗恶心、贫血、乏力、腹泻占15%。

对于2020年更新（第6版），NCCN NSCLC小组建议使用纳武单抗/伊匹木单抗/化疗（2A类；根据初步临床试验数据和FDA批准，将其作为符合条件的转移性NSCLC患者的一线治疗选择。⁸⁶³ 对于转移性非鳞状细胞肺癌，推荐的化疗方案是培美曲塞二钠联合顺铂或卡铂；对于转移性鳞状NSCLC，推荐的化疗方案是紫杉醇联合卡铂。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



纳武单抗/伊匹木单抗/化疗推荐用于转移性NSCLC患者，无论PD-L1水平如何；EGFR、ALK、ROS1、BRAF、METex14跳跃或RET变体的阴性检测结果；PD-1/PD-L1抑制剂无禁忌症。对于版本6的更新，专家组对方案进行了分层，并投票认为纳武单抗加伊匹木单抗加化疗的一线治疗是符合条件的转移性NSCLC患者的“其他推荐”一线治疗选择。

后续治疗

CheckMate-057是一项三期随机临床试验，比较了纳武单抗和多西他赛作为转移性非鳞状细胞癌患者的后续治疗，这些患者在一线化疗时或化疗后有进展。³⁰⁹ 接受纳武单抗治疗的患者中位总生存期为12.2个月（95%CI, 9.7-15.0），多西他赛组为9.4个月（95%CI, 8.1-10.7）（HR, 0.73; 95%CI, 0.59-0.89; P=.002）。³⁰⁹ 纳武单抗组的中位缓解期为17.2个月，而多西他赛组为5.6个月。18个月时，纳武单抗组的OS为39%（95%CI, 34%-45%），而多西他赛组为23%（95%CI, 19%-28%）。与多西他赛（54%）相比，纳武单抗的3-5级不良事件报告较少（10%）。尽管许多转移性非鳞状NSCLC患者受益于纳武单抗，但PD-L1染色率为1%-10%或以上的患者总生存期为17-19个月，而多西他赛为8-9个月。对于没有PD-L1表达的患者，纳武单抗与多西他赛的OS没有差异；然而，纳武单抗与较长的反应持续时间和较少的副作用有关。

CheckMate-017是一项三期随机临床试验，比较了纳武单抗和多西他赛作为转移性鳞状细胞NSCLC (NSCLC) 患者的后续治疗，这些患者在一线化疗时或化疗后有进展。³¹² 纳武单抗组的中位总生存期为9.2个月（95%CI, 7.3-13.3），

而多西他赛组为6.0个月（95%CI, 5.1-7.3）（HR, 0.59; 95%CI, 0.44-0.79; P<0.001）。³¹² 患者接受纳武单抗治疗的有效率为20%，而接受多西他赛治疗的有效率为9%（P=0.008）。鳞状细胞NSCLC患者PD-L1表达与纳武单抗疗效无关。与多西他赛（55%）相比，纳武单抗（7%）报告的3-4级不良事件较少。纳武单抗组无患者死亡，而多西他赛组有3例死亡。

在对CheckMate-057和CheckMate-017的长期分析中，接受纳武单抗治疗的晚期NSCLC患者与多西他赛相比，2年OS和DR增加。⁸⁶⁴ 对于非鳞状NSCLC患者，纳武单抗组2年生存率为29%（95%CI, 24%-34%），而多西他赛组为16%（95%CI, 12%-20%）。对于鳞状NSCLC患者，纳武单抗组2年生存率为23%（95%CI, 16%-30%），而多西他赛组为8%（95%CI, 4%-13%）。与多西他赛相比，纳武单抗的严重治疗相关不良事件较少（3-4级，10%比55%）。

如果患者以前没有接受过PD-1/PD-L1抑制剂，NCCN NSCLC小组建议使用单药纳武单抗（1类；首选）根据临床试验数据和FDA批准，作为转移性非鳞状或鳞状NSCLC患者在一线化疗时或化疗后进展的后续治疗选择。^{309,312,864,865} NCCN NSCLC小组建议，与细胞毒性化疗相比，纳武单抗、阿替利珠单抗或帕博利珠单抗是首选的后续治疗方案（所有患者均为1类），其基础是OS提高，DR延长，不良事件减少。^{309,312,840,866}

为了帮助临床医生确定哪些非鳞状NSCLC患者可能从纳武单抗治疗中获益最大，FDA批准了一种辅助诊断性生物标记物试验来评估PD-L1蛋白的表达。⁸⁶⁷ 纳武单抗不需要检测PD-L1，但可以提供有用的信息。³²⁰

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

目前或过去吸烟状况与免疫检查点抑制剂反应率相关。^{309,868} 数据表明错配修复缺陷与免疫检查点抑制剂反应有关。^{869,870}

纳武单抗可能发生免疫相关的不良反应，如肺炎。^{311,844,846,871-875} 对于出现免疫介导不良反应的患者，应根据反应的严重程度给予静脉注射大剂量皮质类固醇（参见NCCN免疫治疗相关毒性管理指南，网址www.NCCN.org）。

严重或危及生命的肺炎患者应停用纳武单抗，其他严重或危及生命的免疫介导不良反应患者应停用纳武单抗（见处方信息）。

维持治疗

维持治疗是指对晚期NSCLC患者进行4~6个疗程的一线治疗后，可给予全身性治疗。⁸⁷⁶ 如果患者的肿瘤对先前的治疗有反应（即肿瘤反应），或者患者病情稳定且肿瘤没有进展，则患者只能作为维持治疗的候选者。持续维持治疗是指至少使用一线方案中给予的一种药物。切换维持疗法指的是开始一种不同的药物，不包括作为一线方案的一部分。选择适当的维持治疗取决于几个因素（例如，组织学类型，是否存在突变或基因融合，PS评分）。NCCN指南建议对部分肿瘤有反应或病情稳定的患者进行维持治疗，但不建议对所有患者进行维持治疗（例如，不建议对PS 3-4、有进展的患者进行维持治疗）（见NCCN NSCLC指南）。⁸⁷⁷ 对于2020年更新（第1版），NCCN小组删除了密切观察而不是维持治疗的建议。

持续维持治疗

对于持续维持治疗，可继续选择药物（最初与一线治疗一起使用），直到根据批准的临床试验设计的方案，出现疾病进展或不可接受的毒性证据。本节主要讨论化疗的持续维持；免疫检查点抑制剂的持续维护将在另一节中讨论（参见本讨论中的免疫检查点抑制剂）。单药贝伐珠单抗（1类）可在非鳞状NSCLC患者的初始治疗（即，给予贝伐珠单抗的铂双重化疗）的4到6个周期后继续使用。^{720,878,879} NCCN NSCLC小组建议贝伐珠单抗生物仿制药可用于任何含有贝伐珠单抗的全身治疗方案（例如，卡铂/紫杉醇/贝伐珠单抗），根据临床数据和FDA批准用于符合条件的转移性NSCLC患者。⁷⁵³⁻⁷⁵⁷ 因此，如果贝伐珠单抗生物仿制药最初被用作一线联合治疗的一部分，那么生物仿制药应该继续作为合格患者的维持治疗。

PARAMOUNT，一个三期随机临床试验，报道培美曲塞二钠持续维持治疗与安慰剂相比，PFS略有增加（4.1个月比2.8个月）。⁸⁸⁰ PARAMOUNT试验最新研究结果显示，培美曲塞二钠持续维持治疗也能提高OS（13.9个月比11.0个月）。⁸⁸¹ NCCN NSCLC小组根据临床试验数据和FDA批准，推荐单药培美曲塞二钠作为非鳞状细胞癌患者的持续维持治疗（1类）。^{878,880,881}

POINTBREAK，一项三期随机临床试验，评估贝伐珠单抗联合卡铂/培美曲塞二钠或贝伐珠单抗联合卡铂/紫杉醇治疗转移性NSCLC的疗效；患者接受贝伐珠单抗/培美曲塞二钠或贝伐珠单抗维持治疗。⁷²⁶ 培美曲塞二钠联合卡铂/贝伐珠单抗治疗的PFS为6个月，而紫杉醇联合卡铂/贝伐珠单抗治疗的PFS为5.6个月。⁷²⁶

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

值得注意的是，培美曲塞二钠为基础的治疗组比紫杉醇为基础的治疗组毒性更小（如神经毒性更小、中性粒细胞减少更少、脱发更少）。

AVAPERL是一项三期随机临床试验，评估了贝伐珠单抗/培美曲塞二钠与单用贝伐珠单抗维持治疗晚期非鳞状细胞癌的疗效；初始方案为贝伐珠单抗/顺铂/培美曲塞二钠。^{882,883} 最新的分析显示，贝伐珠单抗/培美曲塞二钠维持治疗的总生存期为17.1个月，而单用贝伐珠单抗治疗的总生存期为13.2个月（HR, 0.87; 95%CI, 0.63-1.21; P=0.29）。⁸⁸² NCCN NSCLC小组根据临床试验数据，建议对最初接受贝伐珠单抗/培美曲塞二钠/铂方案治疗的非鳞状细胞癌患者继续使用贝伐珠单抗/培美曲塞二钠（2A类）维持治疗。^{882,883}

IFCT-GFPC 0502，一项三期随机临床试验，比较晚期NSCLC患者一线顺铂-吉西他滨治疗后吉西他滨或厄洛替尼维持治疗的疗效。与观察组（1.9个月）相比，单药吉西他滨的持续维持治疗（3.8个月）比厄洛替尼的切换维持治疗（2.9个月）更能增加PFS。^{672,884} CECOG是三期随机临床试验，评估了顺铂/吉西他滨初始方案后吉西他滨的持续维持治疗与最佳支持治疗。⁸⁸⁵ 数据显示PFS略有差异，但总生存期无差异（分别为13和11个月；P=0.195）。

NCCN NSCLC小组建议吉西他滨（2B类）作为持续维持治疗，无论转移性NSCLC患者的组织学如何，EGFR、ALK、ROS1、METex14跳跃、RET或BRAF变异阴性，PD-L1表达低于1%。

持续维持治疗的使用取决于几个因素，例如患者在治疗期间是否具有最小的毒性。药物休假可能更适合一些病人。⁷²⁴ 一些临床医生认为，持续维持治疗只适用于部分患者，因为它只被证明能改善少数药物的总体生存率或生活质量，而不是所有药物，尽管它已被证明能改善PFS。^{722,724} 此外，维持治疗尚未显示出优于随后的治疗，后者是在疾病进展时开始的。一项三期随机临床试验表明，常规的细胞毒性药物不应超过4-6个疗程；然而，许多接受较长疗程治疗的患者并未获得计划的周期数（见本讨论中的维持治疗）。^{721,722}

切换维持疗法

有关切换维持疗法的问题已经提出，包括试验的设计、适度的生存益处、生活质量和毒性。^{724,886} 两个三期随机临床试验报告了非鳞状细胞癌患者在一一线化疗（4-6个周期）后开始培美曲塞二钠治疗对PFS和OS的益处，并且没有明显的疾病进展。^{887,888} NCCN NSCLC小组建议非鳞状细胞癌患者使用培美曲塞二钠进行切换维持治疗；EGFR、ALK、ROS1、METex14、RET或BRAF变体的阴性检测结果；根据临床试验数据和FDA批准，PD-L1表达低于1%。^{888,889}

NCCN NSCLC小组不推荐厄洛替尼作为切换维持治疗（或作为后续治疗）用于非鳞状细胞性NSCLC、PS良好、EGFR、ALK、ROS1、METex14跳跃、RET或BRAF变异阴性的患者，这些患者基于IUNO的结果、随机临床试验和FDA的修订适应症。⁸⁹⁰

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

NCCN NSCLC小组还删除了对鳞状细胞NSCLC患者使用厄洛替尼进行切换维持治疗的建议，因为总体生存率和生活质量没有改善。^{672,891} 一项三期试验评估了化疗后立即给予多西他赛或延迟至进展的切换维持治疗。⁸⁹² 在NCCN指南中，对于鳞状细胞NSCLC患者，使用多西他赛进行切换维持治疗是2B类建议，对于EGFR、ALK、ROS1、METex14跳跃、RET或BRAF变体，PS良好，检测结果阴性，因为延迟化疗组中的许多患者没有使用多西他赛。⁸⁹²

临床评价

NSCLC (NSCLC) 中描述了在其他情况下成像时检测到的偶发性肺结节的检查和评估（参见本讨论中的偶发性肺结节和NCCN NSCLC指南）。根据Fleischner标准（参见NCCN NSCLC指南），胸部CT偶发实性和亚实性肺结节的阳性扫描结果的截止阈值为6 mm。⁷⁹⁻⁸³如前所述，低剂量CT筛查推荐用于无症状的肺癌高危患者，在这些患者中检测到的结节的处理在别处有描述（参见NCCN肺癌筛查指南，网址www.NCCN.org）。

在根据病理诊断确定患者患有NSCLC后，需要进行临床评估（参见NCCN NSCLC指南）。对于有症状的患者，临床分期最初是根据病史（即咳嗽、呼吸困难、胸痛、体重减轻）和体检以及有限的一系列检测确定的（参见NCCN NSCLC指南中的评估和临床分期）。NCCN NSCLC小组还建议向患者提供戒烟

建议、咨询和药物治疗。^{42,893-895} 确定临床分期后，患者被分配到由分期、特定阶段的具体细分，以及肿瘤的位置的路径中。请注意，对于某些患者，诊断、分期和手术切除是在同一个手术过程中进行的。治疗前应进行多学科评估。

附加预处理评估

如前所述，纵隔淋巴结的评估是患者进一步分期的关键步骤。FDG PET/CT扫描可作为肺门和纵隔淋巴结的初步评估（即，确定N1、N2或N3淋巴结是否对癌症呈阳性，这是II期和III期疾病的关键决定因素）；然而，CT扫描在评估肺癌淋巴结受累程度方面存在局限性。^{96,896-898} 与无创分期方法（EBUS, EUS）相比，纵隔镜下手术分期更适合于评估纵隔淋巴结的某些情况；然而，临床医生在对患者进行分期时使用这两种方法。⁹⁶ 因此，纵隔镜检查被鼓励作为初步评估的一部分，特别是如果成像结果不是决定性的，纵隔受累的可能性很高（根据肿瘤大小和位置）。因此，纵隔镜检查适用于T2至T3病变的患者，即使FDG PET/CT扫描未显示纵隔淋巴结受累。

在FDG PET/CT扫描阳性的患者中，纵隔镜检查也可用于确认纵隔淋巴结受累。对于实体瘤小于1cm或单纯非实体瘤（即GGOs）小于3cm的患者，如果淋巴结FDG PET/CT阴性，则病理性纵隔淋巴结评估是可选的，因为纵隔淋巴结阳性的可能性很低。⁸⁹⁹临床1A期疾病（T1ab, N0）患者可考虑纵隔评估。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

在FDG PET/CT扫描阴性的外周T2a、中心T1ab或T2a病变患者中，纵隔淋巴结受累的风险较高，建议使用纵隔镜和/或EUS-FNA和EBUS-TBNA。

Dillemans等人报道了一种选择性纵隔镜检查策略，即在术前CT检查中，对T1期周围性肿瘤无纵隔淋巴结肿大的情况下，直接进行开胸手术而无纵隔镜检查。⁹⁰⁰ 这种策略导致仅在开胸手术时发现的阳性N2淋巴结的发生率为16%。

胸部CT诊断N2疾病的敏感性和特异性分别为69%和71%。使用胸部CT扫描加纵隔镜检查比单独使用胸部CT扫描更准确（89%对71%）。当使用CT扫描时，淋巴结阳性取决于淋巴结的大小。因此，CT扫描将遗漏不会导致淋巴结扩大的小转移灶。为了解决这个问题，Arita等人特别检查了90名患者的肺癌转移到正常大小的纵隔淋巴结，发现16%（14/90）的假阴性胸部CT扫描与隐匿性N2或N3疾病的组织学鉴定。⁹⁰¹ 支气管镜可用于诊断和局部分期的中央和周围的肺部病变，并建议预处理评估阶段I至IIIA肿瘤。对于有高度恶性嫌疑的孤立性肺结节的患者，手术切除而不进行侵入性检查可能是合理的。

如前所述，CT扫描在评估肺癌淋巴结受累程度方面存在局限性。⁸⁹⁶ PET扫描已被用来帮助评估疾病的程度，并提供更准确的分期。NCCN NSCLC小组回顾了CT和PET扫描的诊断表现。NCCN NSCLC小组认为，PET扫描可以在NSCLC的评估和更准确的

分期中发挥作用，例如，在识别I期（外周和中心T1-2, N0）、II期、III期和IV期疾病方面。^{96,902,903} 然而，FDG-PET/CT更为敏感，是NCCN推荐的。⁹⁰⁴⁻⁹⁰⁶ PET/CT通常从颅底到膝盖进行；也可进行全身PET/CT检查。

NCCN NSCLC小组评估了胸部CT扫描对纵隔淋巴结分期的敏感性和特异性的研究。⁹⁰⁷ 根据临床情况，报告的敏感性为40%至65%，特异性为45%至90%。⁹⁰⁸ 因为PET扫描检测肿瘤生理学，而不是解剖学，所以PET扫描可能比CT扫描更敏感。此外，如果存在阻塞性肺炎，纵隔淋巴结的大小与肿瘤的累及程度几乎没有关系。⁹⁰⁹ Chin等人发现PET对纵隔淋巴结分期的敏感性为78%，特异性为81%，阴性预测值为89%。⁹¹⁰ Kernstine等人比较了PET扫描和CT扫描在NSCLC中识别N2和N3疾病的价值。⁹¹¹ PET扫描在鉴别纵隔淋巴结疾病方面比CT扫描更敏感（70%对65%）。FDG-PET/CT在辅助治疗后的再灌注治疗中有一定的应用价值。^{912,913}

当使用FDG PET/CT对早期疾病进行准确分期时，可以避免不恰当的手术。⁹⁰⁴ 远处病变的FDG PET/CT阳性结果需要病理或其他放射学证实（如骨MRI）。如果FDG PET/CT扫描在纵隔呈阳性，淋巴结状态需要病理证实。^{96,914} 经食管EUS-FNA和EBUS-TBNA已被证明对患者分期或诊断纵隔病变有用；这些技术可以用来代替侵入性分期程序在选定的病人。⁹¹⁵⁻⁹¹⁸ 与CT和PET相比，EBUS-TBNA对肺癌患者纵隔和肺门淋巴结的分期具有较高的敏感性和特异性。⁹¹⁹ 对于CT或PET阳性淋巴结的患者，EBUS-TBNA可用于明确结果。^{920,921} 对EBUS-TBNA阴性的患者，可采用常规纵隔镜检查证实。^{916,921-923} 注意EBUS也被称为腔内超声。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



不建议常规使用骨扫描（排除骨转移）。如果正在考虑积极的综合治疗，脑磁共振成像（MRI）与对比剂可排除II期、III期和IV期疾病患者的无症状脑转移。⁹²⁴ IB期NSCLC患者发生脑转移的可能性较低；因此，在这种情况下，脑部磁共振成像是可选的，可以考虑选择高危患者（例如，中心位置大于5cm的肿瘤）。如果脑部磁共振成像不能完成，那么头部CT和对比剂是一个选择。请注意，PET扫描不建议用于评估是否存在脑转移（参见NCCN中枢神经系统癌症指南，网址 www.NCCN.org）。

初始治疗

如前所述，准确的病理评估和分期是治疗NSCLC前必不可少的，因为治疗根据分期、组织学、基因突变的存在和PS而有所不同，强烈建议胸外科医生确定肿瘤可切除性，将肺癌手术作为其实践的重要组成部分（参见NCCN NSCLC指南中的手术治疗原则）。治疗方案中还建议使用放射治疗剂量（参见NCCN NSCLC指南中的放射治疗原则）。此外，NCCN指南还推荐了靶向治疗、免疫治疗、化疗和放化疗的方案（参见NCCN NSCLC指南中新辅助和辅助治疗的化疗方案、与放射治疗一起使用的化疗方案以及晚期或转移性疾病的体系治疗）。对于转移性NSCLC且EGFR、ALK、ROS1、BRAF、METex14跳跃、RET或NTRK结果阳性的合格患者，建议进行靶向治疗。

I期、II期和IIIA期

根据病变的程度和类型，I期或部分II期（T1-2, N1）肿瘤患者通常是非手术切除和纵隔淋巴结清扫的候选者。根治性放疗，包括SABR，推荐用于不能手术或拒绝手术的早期NSCLC患者；对于有高并发症风险的患者，放疗可被视为手术的替代方法（参见本讨论中的立体定向消融放射治疗和NCCN NSCLC指南中的I期和II期初始治疗）。^{326,344,347,420,477,925} 在某些情况下，手术时发现纵隔淋巴结（N2）阳性；在这种情况下，必须对分期和肿瘤可切除性进行额外的评估，并且必须修改治疗方法（包括系统性纵隔淋巴结清扫）。因此，NCCN指南包括2种不同的T1-2, N2疾病（即IIIA期疾病）的追踪：1) T1-2, N2疾病在手术探查时意外发现；2) 开胸术前确诊的T1-2, N2疾病。在第二种情况下，建议先做脑部磁共振造影和FDG PET/CT扫描（如果以前没有做过的话）来排除转移性疾病。

对于临床IIB期（T3, N0）和IIIA期肿瘤患者，有不同的治疗选择（手术、放疗或化疗），建议在治疗前进行多学科评估。对于IIB期（T3, N0）和IIIA期（T4, N0IA）肿瘤的亚组，根据肿瘤的位置（如上沟、胸壁、近端气道或纵隔）组织治疗方案。³³⁴ 对于每个部位，胸外科医生需要确定肿瘤是否可切除（参见NCCN NSCLC指南中的外科治疗原则）。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

对于肺上沟可切除肿瘤（T3侵犯，N0，切）的患者，NCCN NSCLC小组建议术前同步放化疗，然后手术切除和化疗（见NCCN NSCLC指南中的上沟肿瘤初始治疗）。术前同步放化疗后手术切除肺上沟瘤，2年生存率在50%到70%之间。^{334,440,442,926-929} 总的5年OS约为40%。^{440,930} 对有可能切除上沟肿瘤的患者，术前应同时行放化疗，术后复查（包括CT）±可能切除上沟）。对于上沟不能切除的肿瘤（T4 extension, N0te）患者，建议明确同步放化疗。如果不同时给予全剂量化疗，则可额外给予两个周期的全剂量化疗。^{694,931} NCCN NSCLC专家组根据第三期随机临床试验和FDA批准的数据，建议对不可切除的III期NSCLC的合格患者进行确定性同步放化疗后，使用度伐利尤单抗（1类）作为巩固性免疫治疗（见本讨论中的放化疗：试验数据和度伐利尤单抗以及NCCN NSCLC指南）。³¹³ 在NCCN指南中，多个地方提出了使用度伐利尤单抗进行巩固免疫治疗的建议。

手术切除是胸壁、近端气道或纵隔肿瘤（T3-4、N0-1）患者的首选治疗方法。其他治疗方案包括术前化疗或术前同步放化疗。对于不可切除且无胸腔积液的肿瘤（T4, N0者的），建议明确同步放化疗（1类），然后用度伐利尤单抗（1类）进行巩固免疫治疗。^{386,634} 最近，NCCN NSCLC小组删除了一项建议，即如果患者没有同时接受全剂量化疗和放疗，并且将要接受度伐利尤单抗治疗，则应额外增加2个周期的全剂量化疗，

基于这样的担忧：如果患者同时接受度伐利尤单抗，巩固化疗会增加肺炎的风险。然而，如果患者不接受度伐利尤单抗，巩固化疗是一种选择。

对于大多数III期NSCLC患者，建议采用多模式综合治疗。⁶⁸⁶ 对于IIIa期疾病和纵隔淋巴结阳性（T1病和，N2）的患者，治疗基于病理性纵隔淋巴结评估的结果（见NCCN NSCLC指南）。纵隔活检结果阴性的患者可以手术治疗。对可切除病灶者，术中应行纵隔淋巴结清扫或淋巴结取样。对于那些在医学上不能手术的患者，应根据其临床分期进行治疗（参见NCCN NSCLC指南）。对于（T1）。N2淋巴结阳性疾病的患者，建议使用脑MRI和对比剂以及FDG PET/CT扫描（如果以前没有做过）来寻找远处转移。当无远处转移时，NCCN NSCLC小组建议患者接受根治性同步放化疗（见NCCN NSCLC指南）。^{419,635} 转移性疾病的推荐治疗取决于疾病是在一个孤立的部位还是广泛分布（参见NCCN的NSCLC指南）。

肺转移通常发生在有其他全身转移的病人身上；预后差。因此，这些病人中有许多不是手术的候选者；但是，建议进行全身治疗。虽然不常见，但有肺转移但无全身转移的患者预后较好，可接受手术治疗（见本讨论中的多发性肺癌）。⁹³² 在同一肺叶（T3, N0一肺）或同侧非原发性肺叶（T4, N0同侧）有单独肺结节且无其他全身转移的患者，可通过手术治愈；5年生存率约为30%。⁹³³

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



对术后有N2淋巴结的患者，对于边缘阳性和R2切除的患者，建议同时放化疗；在R1切除术后，推荐序贯或同步放化疗。大多数NCCN成员赞成同步放化疗，但序贯放化疗对于体弱的患者是合理的。⁶⁸⁹ 对于N2淋巴结和边缘阴性的患者，建议采用序贯化疗（1类）和放疗。N0和N1淋巴结的患者建议单独化疗（见NCCN NSCLC指南）。对于同时性单发结节（对侧肺）的患者，NCCN NSCLC小组建议，如果两种肿瘤都可以治愈，即使两种肿瘤的组织学相似，也应将其作为两种原发性肺肿瘤进行治疗（见NCCN NSCLC指南）。⁹³⁴

多原发肺癌

有肺癌病史或活检证实有同时病变的患者可能被怀疑患有多原发性肺癌（见NCCN NSCLC指南中的临床表现）。^{935,936} 确定多发性肺癌是转移性肺癌还是原发性肺癌（同步还是异时）很重要；大多数多发性肺肿瘤是转移性的。^{74,334,937,938} 因此，确定肺肿瘤的组织学是非常必要的（参见NCCN NSCLC指南中的病理学回顾原则）。感染和其他良性疾病也需要排除（如炎症性肉芽肿）。^{939,940} 虽然多原发性肺癌的诊断标准已经建立，但在治疗前还没有确定的方法。⁹⁴⁰⁻⁹⁴³ Martini和Melamed标准常被用来诊断多原发性肺癌：1) 组织学不同；组织学相同，但无淋巴结转移和胸外转移。⁹⁴³

多发性肺癌的治疗取决于淋巴结的状态（如N0性肺），以及患者是否无症状、有症状，或有症状的高风险或低风险（参见NCCN NSCLC指南中的多发性肺癌）。^{937,944-946} 病人应该由外科医生、肿瘤放疗科和医学临床医生在多学科环境下进行评估。对于符合最终局部治疗条件的患者，首选保留实质的切除术（参见NCCN NSCLC指南中的手术治疗原则）。^{936,937} 根据需要局部治疗的肿瘤的数量和分布，VATS或SABR是合理的选择。⁹⁴⁷ CT扫描也可发现多发性肺结节（如实质性、皮下结节）；其中一些结节可以进行影像学检查，而另一些则需要进行活检或切除（见本讨论中的偶发性肺结节和NCCN肺癌筛查指南，可在 www.NCCN.org 查看）。⁹⁴⁸

IIIB期和IIC期NSCLC

IIIB期NSCLC包括2个不可切除组，包括：1) T1可切，N3肿瘤；2) T3-4、N2肿瘤； II期NSCLC包括对侧纵隔淋巴结（T4, N3），也不能切除。T1也不，N3疾病患者不建议手术切除。然而，对于疑似N3疾病的患者，NCCN指南建议对淋巴结状态进行病理确认（参见NCCN指南中NSCLC的预处理评估）。^{949,950} 此外，FDG PET/CT扫描（如果以前没有做过）和带对比剂的脑部MRI也应包括在预处理评估中。如果这些影像学检查为阴性，则应遵循相应淋巴结状态的治疗方案（见NCCN NSCLC指南）。如果确诊N3疾病，建议根治性同步放化疗（1类），其次是度伐利尤单抗（1类）。

^{386,634,694,699,951-953} 对于不可切除的III期NSCLC的患者，推荐使用度伐利尤单抗（1类）作为同步放化疗后的巩固免疫治疗（参见本讨论中的度伐利尤单抗和放化疗：试验数据和NCCN NSCLC指南）。³¹³

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

度伐利尤单抗不推荐用于已明确手术切除的患者。如果患者将接受杜伐单抗治疗，但未同时接受全剂量化疗和放疗，NCCN NSCLC小组不建议额外进行2个周期的全剂量化疗（即，巩固化疗）的基础上，考虑到增加巩固化疗将增加肺炎的风险，如果病人也接受杜洛单抗。如果患者由于医学禁忌症或其他原因不能接受杜伐单抗治疗，如果患者没有同时接受全剂量化疗和放疗，则可选择同步放化疗后进行巩固化疗。对于经FDG PET/CT扫描和脑MRI造影证实的转移性疾病，对于局限性或转移性疾病的治疗在NCCN指南中有描述。

对于分期T4、N2-3（IIIB和IIIC期）的患者，不建议手术切除。初步检查包括对N3和N2淋巴结进行活检。如果这些活检结果为阴性，可采用与IIIA期（T4, N0IA）疾病相同的治疗方案（见NCCN NSCLC指南）。如果对侧或同侧纵隔淋巴结呈阳性，建议根治性同步放化疗（1类），然后使用度伐利尤单抗（见NCCN NSCLC指南）。^{386,634,694,699,951-954}同样，对于不可切除的III期NSCLC患者，推荐使用度伐利尤单抗（1类）作为巩固性免疫治疗。³¹³如果不同时给予全剂量化疗，则可额外给予两个周期的全剂量化疗（巩固化疗）；然而，如果患者将要接受度伐利尤单抗，则不建议进行巩固化疗。

局限性转移性疾病

一般来说，建议对转移性疾病患者进行全身治疗（参见NCCN NSCLC指南中晚期或转移性疾病的全身治疗）。⁷⁸¹此外，在病程中可能需要姑息性治疗，包括放疗，以治疗局部症状、弥漫性脑转移或骨转移（参见NCCN NSCLC指南中的复发和转移治疗）。本节主要关注有局限性转移性疾病的患者；广泛的远处转移的处理在另一节中描述（参见本讨论中复发和远处转移的治疗和NSCLCNCCN指南中转移性疾病的系统治疗）。

胸腔或心包积液是IV期M1a疾病的标准。胸腔积液的T4分期为IV期，M1a（见NCCN NSCLC分期指南表3）。¹⁴¹ 90%~95%的患者胸腔或心包积液为恶性；然而，它们可能与阻塞性肺炎、肺不张、淋巴管或静脉阻塞或肺栓塞有关。因此，建议使用胸腔穿刺或心包穿刺，病理证实恶性积液。在某些情况下，胸腔穿刺是不确定的，可以进行胸腔镜检查。在没有非恶性原因（如阻塞性肺炎）的情况下，无论细胞学检查结果如何，渗出液或血性渗出液都被认为是恶性的。如果胸腔积液或心包积液被认为是恶性肿瘤阴性（M0），建议根据确诊的T和N分期进行治疗（见NCCN NSCLC指南）。所有的胸腔或心包积液，无论是否恶性，95%的病例与不能切除的疾病相关。⁹⁵⁵对于恶性肿瘤阳性的渗出液患者，肿瘤被定义为M1a，并采用局部治疗（即，动态小导管引流、胸膜固定术和心包开窗术）除治疗IV期疾病外（参见NSCLCNCCN指南）。⁹⁵⁶

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



在有限的部位（即IV期，M1b期）有远处转移的病人的治疗和良好的PS取决于转移的位置和数量；纵隔镜、支气管镜、FDG PET/CT扫描和脑MRI检查辅助诊断。与其他成像方法相比，FDG PET/CT扫描的敏感性增加，可以识别其他的转移瘤，从而使一些患者免于不必要的无效手术。FDG PET/CT对远处病变的阳性表现需要病理或其他放射学证实。如果FDG PET/CT扫描在纵隔呈阳性，淋巴结状态需要病理证实。局限性少转移性疾病（如脑转移）和局限性胸部疾病的患者可能受益于对原发性胸部和转移部位进行积极的局部治疗。^{514,957}由于担心认知功能损伤，临床医生不常在有局限性脑转移的患者中使用全脑放疗。⁵⁹⁹因此，NCCN NSCLC小组降低了全脑RT治疗局限性脑转移瘤的建议（见本文讨论的全脑RT和立体定向放射外科）。积极的局部治疗可以包括手术和/或确定性放疗，包括SRS和SABR，并且可以在化疗之前或之后进行。在TKIs进展后，EGFR突变阳性的转移性NSCLC患者可以继续使用他们目前的TKIs；局部治疗可考虑治疗其局限性转移（如SRS至脑转移或其他部位，SABR用于胸部疾病）。^{958,959}

术前治疗和术后治疗

化疗或放化疗

根据临床研究，⁶²²⁻⁶²⁴ NCCN NSCLC小组推荐顺铂联合多西他赛、足叶乙甙、吉西他滨或长春瑞滨用于NCCN指南中所有组织学的术前和术后化疗。

在2020年更新版（第1版）中，NCCN NSCLC专家组对所有全身治疗方案进行了分层，并决定顺铂联合培美曲塞二钠是治疗非鳞状细胞癌的首选方案，而顺铂联合吉西他滨或多西他赛治疗鳞状细胞NSCLC是首选方案（参见NCCN NSCLC指南中新辅助和辅助治疗的化疗方案）。^{668,673,704}顺铂联合长春瑞滨或足叶乙甙是“其他推荐”的选择。对于合并症或不能耐受顺铂的患者，卡铂可与培美曲塞二钠（仅限非鳞癌）、紫杉醇或吉西他滨联合使用；因此，这些疗法在某些情况下是有用的。^{668,960}这些用于术前和术后化疗的方案也可用于序贯放化疗。⁶⁷⁴⁻⁶⁷⁷

由于III期疾病患者既有局部的也有远处的失败，从理论上讲，化疗可以根除明显存在但在诊断时无法发现的微转移性疾病。化疗的时机各不相同（参见NCCN的NSCLC指南）。此类化疗可单独、连续或与放疗同时进行。此外，适当的患者可在术前或术后进行化疗。3个三期临床试验评估了术前化疗后手术与单纯手术治疗III期NSCLC的疗效。^{629,961-963}所有3项研究都显示接受术前化疗的患者有生存优势。SWOG S9900是检查早期NSCLC术前化疗的最大的随机临床试验之一，对IB/IIA期和IIB/IIIA期NSCLC患者（不包括上沟肿瘤）单独手术与术前加紫杉醇/卡铂进行评估。术前化疗可提高PFS和OS。^{962,963}早期的2项三期研究有少量患者，而SWOG研究由于IALT研究的阳性结果而提前停止。许多2期研究评估了III期NSCLC的术前化疗，包括（或不包括）放疗，然后手术治疗。⁹⁶⁴⁻⁹⁶⁶

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



IA期肿瘤（T1abc, N0）和手术切缘阳性（R1, R2）患者的术后治疗选择包括再次切除（首选）或局部放疗（2B类）；对于手术切缘阴性（R0）的患者，建议进行观察。对于T2ab、N0肿瘤和手术切缘阴性且具有高危因素的患者，高危因素包括低分化肿瘤、血管侵犯、楔形切除、肿瘤>4 cm、内脏胸膜受累和未知淋巴结状态（Nx）的患者，术后化疗是2A类建议（见NCCN NSCLC指南）。^{667,967}如果T2ab、N0肿瘤的手术切缘阳性，可选择：1) 再切除（首选）加（或不加）化疗；或2) 放疗加（或不加）化疗（T2b、N0推荐化疗）。^{403,667}

NCCN NSCLC小组建议对手术切缘阴性和IIB期疾病的患者进行化疗（1类），包括1) T1abc者进行化，N1；2) T2b, N1；或3) T3、N0疾病。^{663,968}如果这些患者的手术切缘阳性，R1切除后的选择包括：1) 再次切除和化疗；或2) 放化疗（连续或同时）。R2切除术后的选择包括：1) 再次切除和化疗；或同时放化疗。大多数NCCN成员机构赞成同时放化疗以获得阳性边缘，但序贯放化疗对于体弱的患者是合理的。⁶⁸⁹术后化疗也可用于进行过手术的III期NSCLC患者（参见NCCN NSCLC指南）。T1）、N2或T3、N1疾病（仅在手术探查和纵隔淋巴结清扫时发现）和阳性边缘的患者可接受放化疗；无论是序贯或同时放化疗，建议R1切除，而同时放化疗被推荐用于R2切除术（见NCCN NSCLC指南）。边缘阴性的患者可以接受以下两种治疗：1) 化疗（1类）；或2) 序贯化疗加放疗（加放疗仅用于N2）。⁶⁶³

对于术前同步放化疗后可切除的IIla期肺上沟瘤（超T4, N0-1），建议先切除后化疗（见NCCN NSCLC指南）。手术复查（包括胸部CT加或不加造影剂，加或不加PET/CT）以确定治疗后肿瘤是否可切除。如果术前同步放化疗后病灶仍不能切除，则推荐对符合条件的患者使用度伐利尤单抗（1类）进行辅助治疗。在胸壁病变伴有T3侵犯-T4延伸，N0-1疾病的患者中，如果手术边缘阴性，那些最初接受手术治疗（首选）的患者可以单独接受化疗。当手术切缘阳性时，他们可以接受1) 序贯或同步放化疗；或2) 再切除化疗。如前所述，大多数NCCN成员机构赞成同时放化疗以获得阳性边缘，但序贯放化疗对于体弱的患者是合理的。⁶⁸⁹气道或纵隔肿瘤（T3或纵，N0或纵），建议采用类似的治疗方案。

对于III期和纵隔淋巴结阳性（T1纵隔，N2）且在初始治疗后没有明显疾病进展的患者，建议的治疗包括手术加（或不加）RT（如果术前未给予）（见NCCN NSCLC指南）。或者，如果病情进展，患者可以接受以下两种治疗：1) 局部放疗（如果之前未给予放疗）加（或不加）化疗；或2) 全身治疗。对于同一肺叶（T3, N0身治）或同侧非原发性肺叶（T4, N0同侧）中有独立肺结节的患者，建议手术治疗。





对于N2疾病和边缘阴性的患者，选择包括1) 化疗（1类）；或2) 放射治疗序贯化疗。如果N2患者的切缘呈阳性，建议同步放化疗用于R2切除，而同步放化疗或序贯放化疗用于R1切除。同时放化疗通常用于阳性边缘，但序贯放化疗对体弱的患者是合理的。

放疗

临床早期NSCLC完全切除后，采用较老放疗技术和方案的小规模随机临床试验的meta分析（SEER数据的人群分析）发现术后辅助放疗对病理性N0或N1期疾病有害。⁹⁶⁹ 术后放疗对经手术诊断为N2淋巴结期的患者有明显的生存益处。⁵⁰⁴ ANITA试验的分析还发现，接受化疗的N2病患者术后放疗可提高生存率。⁴⁰³ 一项对国家癌症数据库的回顾得出结论，与单纯化疗相比，术后放疗和化疗为完全切除的N2病患者提供了生存优势。⁹⁷⁰ 多种分析还得出结论，术后放疗可提高N2病患者的生存率。⁹⁷¹ 一项多种分析评估主要为III期疾病的患者术后化疗加（或不加）术后放疗。⁹⁶⁸ 在这项多种分析中，70%的合格试验在放疗前采用序贯化疗；30%的患者同时使用化疗/放疗，化疗方案包括顺铂/长春瑞滨，然后是放疗或顺铂/足叶乙甙。ACR适宜性标准 为术后治疗提供具体建议。^{972,973}

对于T1-3、N2期疾病和切缘阴性的患者，建议术后序贯化疗（见NCCN NSCLC指南）。术后治疗可采用同步或序贯放化疗，具体取决于手术切除的类型

以及设置（例如，N2疾病）（见NCCN NSCLC指南）。R2切除术建议同步化疗/RT，而R1切除术建议连续或同步化疗/RT。同步放化疗通常用于阳性边缘，但序贯放化疗对体弱的患者是合理的。⁶⁸⁹ 顺铂/足叶乙甙和卡铂/紫杉醇是NCCN NSCLC小组推荐的所有组织学的放化疗方案（见NCCN NSCLC指南中的放化疗方案）。⁶⁹³ 培美曲塞二钠联合顺铂或卡铂可用于非鳞状细胞癌患者的同步放化疗。^{696,974,975} 当NCCN指南推荐放化疗时，这些方案可用于II至III期疾病。^{404,405,634,635,694,697,698}

一项三期随机临床试验，评估了顺铂/培美曲塞二钠与顺铂/足叶乙甙同时进行胸部放疗，然后对不能切除的III期非鳞状细胞癌患者进行巩固化疗。⁶⁹¹ 两种方案的生存率相当，但顺铂/培美曲塞二钠方案中性粒细胞减少较少（24.4%对44.5%；P<0.001），3-4级不良事件较少（64.0% vs. 76.8%；P=.001）。NCCN的NSCLC小组根据declare试验删除了顺铂/足叶乙甙联合方案。⁶⁹¹ 此外，NCCN NSCLC小组说明对于接受明确放化疗的符合条件的患者，顺铂/培美曲塞二钠和卡铂/紫杉醇方案可单独进行巩固化疗；然而，这些巩固化疗方案不应使用，如果病人将要接受杜伐单抗。

监测

由于NSCLC治疗后复发是常见的，NCCN指南建议对病史和体征（H&P）以及胸部CT（有或无对比剂）进行监测。随机三期的临床试验的数据不可用于监测建议；因此，最合适监测时间表是有争议的。⁹⁷⁶⁻⁹⁸⁰

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

这些监测指南是通过调查NCCN NSCLC小组关于他们的实践模式而编制的。关于完成最终治疗后无临床或影像学疾病证据的患者的具体监测时间表的细节，在基于分期的治疗方案中概述（参见NCCN NSCLC指南中的监测）。大多数转移性疾病患者的监测时间表针对每位患者进行个体化，尽管NCCN指南为某些IV期少转移性疾病患者提供了监测时间表。

NLST是一项大型随机临床试验，评估了肺癌高危人群低剂量CT筛查与胸部X线检查的筛查。⁶⁶ 低剂量CT筛查降低了肺癌（主要是腺癌）的死亡率（分别为247例和309例）；死亡率相对降低20%；95%CI6.8-26.7；P=0.004）。⁶⁶ 建议对肺癌高危人群进行低剂量CT筛查（参见NCCN肺癌筛查指南）。NCCN NSCLC小组认为，低剂量CT有助于识别先前接受NSCLC治疗的患者的复发。值得注意的是，NSCLC患者的监测建议不同于肺癌高危人群的筛查建议（参见NCCN肺癌筛查指南）。

NCCN指南建议在最初的监测计划（2-5年）中进行胸部CT扫描（或无对比剂）和H&P检查，然后每年进行低剂量非对比剂增强CT和H&P检查（见NCCN NSCLC指南中的监测）。^{978,979,981-984} 接受化疗并（或不进行）放疗的患者，如果有残余异常，可能需要更频繁的影像学检查。FDG-PET/CT或脑MRI不建议常规用于患者的常规监测

除非有症状。但是，PET可能有助于评估CT扫描显示的恶性肿瘤，可能是放射性纤维化，肺不张，或其他良性疾病。以前接受过放疗的区域可能会在长达2年的时间内保持对FDG的高摄取；因此，需要对明显的“复发性”疾病进行组织学确认。⁹⁸⁵ 对于2020年的更新（第1版），NCCN NSCLC小组现在建议使用PET/CT和带对比剂的脑部MRI评估复发患者。应向接受监测的患者提供戒烟信息（如建议、咨询、治疗），以提高他们的生活质量。

NCCN指南包括关于NSCLC幸存者长期随访护理的信息（见NCCN NSCLC指南中的癌症生存护理）。这些建议包括常规癌症监测、免疫接种、健康监测、健康咨询和健康促进以及癌症筛查指南。一项分析表明，肺癌患者在确诊后1年的症状负担很重，因此需要在治疗后进行管理。⁹⁸⁶

复发和远处转移的治疗

复发又分为局部复发和远处转移。NCCN指南中描述了局部复发或症状性局部疾病支气管内梗阻、纵隔淋巴结复发、上腔静脉（SVC）阻塞、严重咯血的处理（见NCCN NSCLC指南中的复发和转移治疗）。²⁰ SVC支架可与同步放化疗或RT治疗SVC梗阻。对于支气管内阻塞患者，缓解气道阻塞可提高生存率，尤其是严重受损的患者，并可改善其生活质量。⁹⁸⁷ 局部复发治疗后，建议进行观察或全身治疗（全身治疗为2B类），如果播散性疾病不明显。对于播散性疾病，建议进行全身治疗。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

系统治疗的类型取决于组织学类型、是否存在可通过靶向治疗的基因突变以及PS（见NCCN NSCLC指南中晚期或转移性疾病的系统治疗）。NCCN NSCLC小组建议（2A类）在2个周期的全身治疗后，然后每2到4个周期的治疗后或临床必要病情变化后进行反应评估；评估是使用CT（或无对比）已知的疾病部位。^{225,988-990}

远处转移灶局部症状的处理；骨、局限性、弥漫性脑或播散性转移在NCCN指南中有描述（见NCCN NSCLC指南中复发和转移的治疗）。对于有局部症状的远处转移瘤、弥漫性脑转移瘤或骨转移瘤（可考虑双膦酸盐或地诺单抗治疗），可通过外照射放射治疗来缓解整个病程中的症状。^{417,509,991}对于有负重骨骨折风险的患者，建议骨科稳定和姑息性放疗。

值得注意的是，复发性和转移性疾病历来被认为是无法治愈的。然而，选择的有限局部复发可采用意向性治疗（手术或放疗加[或不加]化疗）（参见NCCN NSCLC指南中的复发和转移治疗）。类似地，具有有限部位的转移性疾病和良好PS的患者可能受益于转移部位和原发部位的积极局部治疗，临床数据表明有长期生存的可能性（见NCCN NSCLC指南中IVA、M1b期的初始治疗）。^{547,548,551,581,992-995}此外，新出现的临床数据表明，使用高度适形技术对先前放疗区域内的局部复发进行确定性再照射是可行的，尽管这应仅限于在专业中心选择高度合适的病例

因为高累积辐射剂量可能对关键结构产生严重毒性。^{414,558-560,996-999}

在有骨转移的NSCLC患者中，数据表明，与唑来膦酸相比，地诺单抗可提高中位总生存期（9.5个月比8个月）。¹⁰⁰⁰ 地诺单抗和双膦酸盐治疗可伴有严重低钙血症；甲状旁腺功能减退和维生素D缺乏的患者发生低钙血症的风险增加。根据临床试验数据，可以考虑对骨转移患者使用地诺单抗或静脉注射双膦酸盐治疗，以减少骨并发症（例如，减轻疼痛，延迟骨骼相关事件）。^{158,1000-1004} FDA已经批准了唑来膦酸和地诺单抗在实体瘤骨转移患者中的应用。^{1005,1006}

对于复发性和转移性疾病的患者，NCCN指南建议在治疗前确定组织学亚型，以便选择最佳治疗方法（见NCCN NSCLC指南中的转移性疾病：组织学亚型）。⁷⁰⁴此外，对于NSCLC患者，建议进行基因突变（即致癌驱动因素事件）的生物标记物检测，因为靶向治疗已被证明可以降低肿瘤负担，减轻症状，并显著改善具有特定基因突变患者的生活质量。可用的靶向药物的数量正在增加。在NCCN指南中，有几种靶向药物被推荐用于具有特定遗传变异的患者的一线治疗，如厄洛替尼、吉非替尼、阿法替尼、奥希替尼、达可替尼、阿来替尼、色瑞替尼、布加替尼和克唑替尼。⁷⁸¹ 此外，还建议对具有其他基因突变的患者进行额外的靶向治疗，尽管这些药物的证据较少，而且尚未获得FDA对肺癌的批准（参见NCCN NSCLC指南中新兴的生物标记物，以确定转移性NSCLC患者的新疗法）。





NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

某些靶向治疗，如色瑞替尼、阿来替尼、布加替尼、劳拉替尼和奥希替尼，建议作为后续治疗（如果之前未给予），用于具有指定遗传变异的患者，其疾病对一线靶向治疗产生耐药性；其他靶向治疗正在研究耐药性。

NCCN指南中建议对遗传变异进行生物标记物检测，这是基于在符合条件的转移性NSCLC患者中使用靶向治疗的改善结果（参见NCCN指南中NSCLC的分子和生物标记物分析原则以及本讨论中的预测和预后生物标记物）。值得注意的是，1) 可以使用几种不同的试验来鉴定相同的生物标志物，包括FDA批准的生物标志物试验和在CLIA批准的实验室中进行的验证的实验室试验；2) 生物标志物检测正在迅速改变和改进。EGFR突变检测（1类）推荐用于非鳞状NSCLC（即腺癌、大细胞癌）或NSCLC NOS患者，因为EGFR TKI推荐用于对EGFR突变敏感的患者（见NCCN NSCLC指南中的EGFR突变阳性/一线治疗）。^{105,200,209,212,1007} ALK融合检测（1类）也推荐用于非鳞状细胞癌患者，因为ALK抑制剂推荐用于ALK融合阳性的转移性NSCLC患者。^{160,1008} NCCN NSCLC小组还建议对ROS1融合进行检测（2A类）。ROS1的检测通常是用FISH完成的；一个经过验证的NGS平台也可以用来检测这种基因融合。²⁷¹ NCCN NSCLC小组建议，EGFR和BRAF突变检测应作为广泛分子分析的一部分进行（例如，多重突变筛查分析或NGS）。ALK基因融合的检测可以用FISH或者NGS来完成，如果平台被验证并且可以识别基因融合的话。^{181,198,199} NCCN NSCLC小组还建议转移性NSCLC患者在一一线治疗前进行PD-L1表达检测（1类），以评估患者是否为帕博利珠单抗的候选者（见本讨论中的帕博利珠单抗）。

NCCN NSCLC小组还建议转移性NSCLC患者在一一线治疗前进行PD-L1表达检测（1类），以评估患者是否为帕博利珠单抗的候选者（见本讨论中的帕博利珠单抗）。

对于出现遗传变异的患者，推荐使用以下靶向药物（2A类）：1) 克唑替尼（用于高水平的MET扩增）；2) TDM-1（用于ERBB2突变）；3) 纳武单抗联合或不联合伊匹木单抗治疗TMB患者。^{102,107,151-153,168,169,177,181,206,289-291,304,746,788,791,827,830,835,836,1009-1020} NCCN NSCLC专家组根据几项研究的数据，推荐克唑替尼用于MET高表达。^{289,1021,1022} NCCN NSCLC小组根据2期临床试验的结果，建议对ERBB2（也称为HER2）突变的患者使用TDM-1（2A类）。^{178,1011} PRR为44%（95%CI，22%CI01）。中位PFS为5个月（95%CI，3-9）。

轻微毒性（1-2级）包括输注反应、血小板减少和转氨酶；无治疗相关死亡报告。患者（n=18）多为女性（72%），不吸烟，均患有腺癌。NCCN NSCLC小组不建议使用曲妥珠单抗或阿法替尼进行单药治疗（两者均适用于ERBB2突变），因为当这些药物用于ERBB2突变患者时，应答率较低，治疗效果较差。^{1023,1024}

如前所述，来自一个国际小组的建议建议，NSCLC患者（如NSCLC）应避免一般的组织学分类，因为当组织学已知时，可以选择更有效的治疗方法。⁷⁴ 纯鳞状细胞癌患者似乎没有ALK融合、ROS1融合、RET重排、敏感EGFR突变、METex14跳跃突变或BRAF V600E突变；因此，不建议对这些患者进行常规分子检测。^{161,163,1025,1026}

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



然而，分子检测ALK融合、ROS1融合、RET重排、BRAF突变METex14跳跃突变或EGFR突变，在鳞状细胞癌患者中，可考虑使用小活检标本或混合组织学标本确定组织学。¹⁶¹对于从不吸烟的患者，也可以考虑进行EGFR突变或ALK融合的分子检测。对于ALK融合或敏感EGFR突变检测结果阴性且PD-L1表达低于1%的非鳞状NSCLC（NSCLC NOS）患者，NCCN指南中描述了治疗建议和合格标准。鳞状细胞癌患者的治疗建议和资格标准也在NCCN指南中描述。以下各段简要概述了这些建议。支持这些建议的数据在下一节中描述（见本讨论中的试验数据）。

化疗/免疫治疗方案推荐用于无基因突变的患者（见NCCN NSCLC指南中晚期或转移性疾病的全身治疗）。对于EGFR、ALK、BRAF V600E、METex14跳跃、RET或ROS1变异或其他新出现的驱动基因突变的患者，建议采用靶向治疗（见NCCN NSCLC指南中晚期或转移性疾病的靶向治疗和新出现的生物标记物，以确定转移性NSCLC患者的新疗法）。

化疗/免疫治疗方案，如帕博利珠单抗/卡铂（或顺铂）/培美曲塞二钠，推荐用于非鳞状细胞癌患者和EGFR、ALK、ROS1、METex14跳跃、RET或BRAF基因突变（也称为野生型）阴性检测结果的患者，无论PD-L1表达如何（见NCCN NSCLC指南中晚期或转移性疾病的全身治疗，NCCN药物和生物制剂概要[NCCN纲要[®]] NSCLC，以及NCCN指南和证据块TM NSCLC⁷⁰⁴）。

对于转移性NSCLC患者和彭布罗珠单抗或其他免疫检查点抑制剂的禁忌症，推荐化疗（如卡铂/紫杉醇），尽管某些方案可能更适合某些患者，这取决于组织学、PS和其他因素（见本讨论中的试验数据，以及晚期或转移性疾病全身治疗[®]对于NSCLC，以及NCCN指南和证据块TM南NSCLC）。^{781,1027}如果符合非鳞状NSCLC患者的资格标准，且EGFR、ALK、ROS1、METex14跳跃、RET或BRAF变异检测结果阴性，且PD-L1表达低于1%，则可选择使用或不使用贝伐珠单抗进行化疗。¹⁰²⁸以前，由于担心中枢神经系统出血，脑转移患者被排除在贝伐珠单抗治疗之外；然而，数据表明贝伐珠单抗可用于治疗中枢神经系统转移的患者。¹⁰²⁹一项针对老年晚期NSCLC患者（70-89岁）的三期随机临床试验报告，与单药吉西他滨或长春瑞滨治疗相比，每周紫杉醇和每月卡铂联合治疗可提高生存率（10.3个月比6.2个月）。¹⁰³⁰老年晚期NSCLC的全身治疗需要慎重选择，以避免不良反应。¹⁰³¹NCCN NSCLC小组先前通过删除在美国很少使用的方案，对突变、融合或PD-L1表达阴性的非鳞状细胞性NSCLC或NSCLC NOS患者推荐的双剂和单独使用细胞毒性化疗方案进行了修订。删除的方案包括卡铂/长春瑞滨、顺铂/长春瑞滨、依托泊苷、伊立替康和长春瑞滨。





对于转移性鳞状细胞NSCLC患者，EGFR、ALK、ROS1、METex14跳跃、RET或BRAF结果阴性，PD-L1表达低于1%的患者，建议采用化疗/免疫治疗方案，如帕博利珠单抗/卡铂联合紫杉醇或白蛋白结合紫杉醇（1类；首选）。对于有帕博利珠单抗禁忌症的转移性鳞状细胞NSCLC患者，推荐的选择包括顺铂/吉西他滨（1类）。⁷⁰⁴ 同时推荐卡铂/紫杉醇、卡铂/吉西他滨（两者均为1类）和NSCLC列出的其他方案（见NCCN NSCLC指南中晚期或转移性疾病的全身治疗，NCCN简编）[®] 对于NSCLC，以及NCCN指南和证据块™南NSCLC）。NCCN NSCLC小组先前修订了推荐的双重细胞毒性治疗方案列表，删除了很少用于转移性鳞状细胞NSCLC患者的方案，并且EGFR、ALK、ROS1、METex14跳跃、RET或BRAF阴性，PD-L1表达低于1%。删除的方案包括卡铂/依托泊苷、卡铂/长春瑞滨、顺铂/长春瑞滨、顺铂/吉西他滨/奈西妥单抗、依托泊苷、伊立替康和长春瑞滨。含有培美曲塞二钠或贝伐珠单抗的方案不推荐用于鳞状细胞癌。目前，与非鳞状NSCLC相比，鳞状细胞癌患者的治疗选择较少。目前正在研究，寻找新的选择。^{7,102,199,1032,1033}

试验数据

数据显示，铂类药物的联合治疗对于那些不能接受靶向治疗或免疫治疗的晚期不治之症患者优于最佳支持治疗。顺铂或卡铂已被证明与下列许多药物联合使用是有效的：多西他赛、足叶乙甙、吉西他滨、紫杉醇（白蛋白结合型）

紫杉醇）、培美曲塞二钠和长春瑞滨（见NCCN NSCLC指南中晚期或转移性疾病的全身治疗）。^{668,673,702-704,711,712,732} 以卡铂为基础的方案通常用于合并症或不能耐受顺铂的患者。¹⁰³⁴ 非铂类方案（如吉西他滨/多西他赛、吉西他滨/长春瑞滨）是合理的替代方案，因为数据显示它们比铂类方案更有效，毒性更小。^{714-717,1035}

ECOG 4599是一项2/三期试验，将878名患者随机分为两组：1) 贝伐珠单抗联合紫杉醇/卡铂；或2) 紫杉醇/卡铂单独使用。^{720,1036} 两种方案均具有良好的耐受性和选择性毒性。与单独接受紫杉醇/卡铂治疗的患者相比，接受贝伐珠单抗/紫杉醇/卡铂治疗的患者中位生存期提高（12.3个月比10.3个月，P=0.003）。⁷²⁰ 贝伐珠单抗/紫杉醇/卡铂组的1年和2年OS分别为51%和44%，23%和15%。⁷²⁰ 与紫杉醇/卡铂相比，贝伐珠单抗/紫杉醇/卡铂的毒性更为显著（4级中性粒细胞减少：25.5%对16.8%；5级咯血：1.2%对0%；3级高血压：6.8%对0.5%）。贝伐珠单抗/紫杉醇/卡铂（15例）治疗相关死亡比紫杉醇/卡铂（2例）更常见（P=0.001）。对ECOG 4599的分析发现，与单纯化疗相比，接受贝伐珠单抗/紫杉醇/卡铂治疗的腺癌组织学患者的生存率有所提高（14.2个月比10.3个月）。¹⁰²⁸ AVAiL是一项三期随机临床试验，比较顺铂/吉西他滨与（或）贝伐珠单抗的疗效；添加贝伐珠单抗后生存率没有增加。^{1037,1038} NCCN NSCLC小组建议贝伐珠单抗生物仿制药可用于任何含有贝伐珠单抗的全身治疗方案（例如，卡铂+紫杉醇+贝伐珠单抗），根据临床数据和FDA批准，用于符合条件的转移性NSCLC患者。⁷⁵³⁻⁷⁵⁷

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



1725例晚期NSCLC患者的非劣效性试验（IIIB或IV期；与顺铂/培美曲塞二钠相比，大多数为IV期（顺铂/吉西他滨）。⁷⁰⁴ 无论是腺癌还是大细胞癌（即非鳞状NSCLC）患者，顺铂/培美曲塞二钠均能提高生存率（腺癌：12.6个月比10.9个月）。鳞状细胞癌患者使用顺铂/吉西他滨方案后生存期提高（10.8个月比9.4个月）。与顺铂/吉西他滨方案相比，顺铂/培美曲塞二钠方案3级或4级中性粒细胞减少、贫血和血小板减少的发生率显著降低（P中性粒细胞减少、贫发热性中性粒细胞减少（P=0.002）；脱发（P<0.001）。两种方案的治疗相关死亡相似（顺铂/培美曲塞二钠，9例[1.0%]；顺铂/吉西他滨，6例[0.7%]）。对三个三期临床试验的分析证实，培美曲塞二钠可提高非鳞状细胞癌患者在一、后续和维持治疗中的生存率。¹⁰³⁹

一线全身治疗周期数

PARAMOUNT试验的数据表明，以铂为基础的4个周期的治疗不是最佳的；⁸⁸⁰ 4到6个周期的化疗后肿瘤可以缩小。然而，患者可能不能耐受超过4个周期的化疗，而且大多数维持试验仅使用4个周期的化疗。⁷²⁴ 多种分析表明，持续初始方案超过4到6个周期与PFS增加有关；然而，患者有更多的不良事件。¹⁰⁴⁰ 一项三期随机临床试验表明，持续化疗超过4到6个周期是没有好处的；然而，许多接受较长疗程治疗的患者并未接受计划的周期数。

^{721,722} 在第3阶段试验中，使用紫杉烷为基础的方案，随着使用周期的增加，患者的神经毒性增加。⁷²¹

许多腺癌患者接受培美曲塞二钠为基础的方案，而不是紫杉烷为基础的方案。以培美曲塞二钠为基础的方案毒性小比紫杉烷为主的方案毒性。因此，数据表明，6个以上的一线化疗周期是不合适的，可能只适用于紫杉烷为基础的方案。⁷²⁴ 研究表明，60%的患者能够接受6个周期的培美曲塞二钠为主的化疗（且毒性发生率较低），而只有42%的患者能够接受5个周期以上的紫杉烷为主的化疗，并且经常因为神经毒性而停止治疗。^{721,878}

NCCN指南建议接受一线系统治疗的晚期疾病患者应通过CT扫描评估肿瘤反应。反应评估应在2个治疗周期后进行，然后每2到4个周期行已知疾病部位的CT扫描（有或没有对比剂）或临床需要时进行。^{225,988-990} 大约25%的患者在化疗初始周期后出现疾病进展；建议对这些患者进行后续治疗（参见NSCLCNCCN指南）。有反应或病情稳定的患者可以继续接受总共4到6个周期的全身治疗。^{644,721,1041} NCCN指南不建议超过4到6个周期继续化疗。一般来说，转移性NSCLC患者在开始维持治疗前接受4个周期的初始全身化疗（例如，卡铂/培美曲塞二钠/帕博利珠单抗治疗非鳞NSCLC）。但是，如果患者对治疗有耐受性，那么可以考虑6个周期的全身治疗。

维持治疗

对于转移性非鳞状NSCLC患者，在一线全身化疗或免疫治疗后病情缓解或稳定的患者，维持治疗是一种选择（见NCCN NSCLC指南）。持续维持治疗包括贝伐珠单抗（1类）、培美曲塞二钠（1类）、贝伐珠单抗/培美曲塞二钠（2A类）、贝伐珠单抗/培美曲塞二钠（1类）、贝伐珠单抗（1类）、阿替利珠单抗/贝伐珠单抗（1类）、阿替利珠单抗（2A类）或吉西他滨（2B类）（参见NCCN NSCLC指南）。^{672,720,726,837,880,883,884} 这些患者的切换维持治疗包括培美曲塞二钠（2A类）。^{672,884,887,888}

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

在663例晚期NSCLC患者中进行了一项三期随机临床试验，对接受铂类化疗但没有进展的患者，评估了最佳支持治疗加（或不加）切换维持培美曲塞二钠的效果。⁸⁸⁸ 培美曲塞二钠组总生存期为13.4个月（95%CI, 11.9-15.9），安慰剂组为10.6个月（95%CI, 8.7-12.0）（HR, 0.50; 95%CI, 0.42-0.61; P<0.0001）。维持治疗在本讨论的前面有更详细的讨论（见综合疗法：维持治疗）。

IUNO是一项三期随机临床试验，评估厄洛替尼作为切换维持治疗（以及后续治疗）对非鳞状细胞癌和pS 0至2但无EGFR突变的患者的疗效。⁸⁹⁰ 与安慰剂相比，接受厄洛替尼治疗的患者的OS和PFS没有改善。NCCN NSCLC小组先前根据IUNO结果和FDA修订的适应症，删除了厄洛替尼作为切换维持治疗（以及作为后续治疗）的建议，用于非鳞状细胞癌和PS 0至2但没有EGFR突变的患者。⁸⁹⁰

IFCT-GFPC 0502是一项三期随机临床试验，比较了晚期NSCLC患者在顺铂-吉西他滨初始细胞毒性治疗后与吉西他滨或厄洛替尼的维持治疗。^{672,884} 与观察组PFS（1.9个月）相比，单药吉西他滨的持续维持治疗（3.8个月）比厄洛替尼的切换维持治疗（2.9个月）。^{672,884} 对于鳞状细胞NSCLC患者，吉西他滨（2B类）推荐作为本试验的持续维持治疗（参见NCCN NSCLC指南）。^{884,887} 持续维持治疗的益处很小；因此，

建议使用吉西他滨进行2B类维持治疗。一项三期试验评估了晚期NSCLC患者化疗后立即给予多西他赛或延迟至进展的切换维持治疗。⁸⁹² 推荐多西他赛（2B类）作为鳞状细胞NSCLC的切换维持治疗。在NCCN指南中，使用多西他赛进行切换维持治疗是2B类的建议，因为延迟化疗组的许多患者没有接受多西他赛治疗。¹⁰⁴² 对于鳞状细胞NSCLC患者，如果患者接受帕博利珠单抗/卡铂/（紫杉醇或白蛋白结合紫杉醇）或单独使用帕博利珠单抗（见本讨论中的帕博利珠单抗），则建议将帕博利珠单抗作为持续维持治疗。

初始治疗进展后继续靶向治疗

在一一线治疗的疾病进展后，患者可能继续受益于EGFR-TKIs或ALK抑制剂；停止这些TKIs会导致疾病进展更快（症状、肿瘤大小、PET扫描FDG亲和力），这被称为flare phenomenon。⁷⁴⁷⁻⁷⁵⁰ 在初始治疗进展后继续靶向治疗反映了其他癌基因参与了癌症的形成，如ALK抑制剂。⁷⁴⁸ 在肺腺癌患者出现获得性耐药和敏感EGFR突变后，厄洛替尼、吉非替尼、阿法替尼、达可替尼或奥希替尼可继续使用，但奥希替尼作为二线治疗也是部分患者的一种选择；应考虑局部治疗（例如，SRS治疗脑转移或其他部位，SABR治疗胸部疾病）。^{586,958,959,1043,1044}

越来越多的数据表明癌症是如何对EGFR抑制剂产生抗药性的。¹⁰⁴⁵ 最常见的已知机制是T790M的突变（这是EGFR的二次突变），使激酶对厄洛替尼、吉非替尼、达可替尼或阿法替尼产生耐药性。^{1046,1047}

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

因此，如果患者T790M阳性，建议使用奥希替尼（1类），停止使用厄洛替尼、吉非替尼、达可替尼或阿法替尼。MET癌基因的扩增是另一个被证实的耐药机制。为了克服耐药性，EGFR仍然必须被抑制。在MET扩增的情况下，必须在EGFR抑制剂中加入新的抑制剂；EGFR抑制仍然需要诱导缓解。此外，数据显示，当癌症开始进展时，一度对EGFR抑制剂敏感的EGFR-TKI的中断会导致癌症的进展加速。^{747,749} 因此，即使在许多患者对EGFR-TKIs产生耐药性之后，继续使用EGFR-TKIs仍然是有益的。¹⁰⁴⁴

NCCN NSCLC小组建议继续使用厄洛替尼、吉非替尼、阿法替尼、达可替尼或奥希替尼，并考虑对无症状进展的患者进行局部治疗；然而，对于有症状进展的患者，治疗方法各不相同（参见NCCN NSCLC指南中的敏感EGFR突变阳性：后续治疗）。^{1017,1043,1048-1050} 对于有症状的脑转移和T790M患者，建议使用奥希替尼（1类），这些患者在使用厄洛替尼、吉非替尼、达可替尼或阿法替尼后有所进展。²²⁶ 另一种选择是对有症状的脑转移患者继续使用厄洛替尼，吉非替尼，达可替尼，或阿法替尼，可增加或替代疗法（如局部疗法、全身疗法）。对于T790M阴性的多症状病变患者，建议选择一线全身治疗方案；对于使用厄洛替尼、吉非替尼、达可替尼或阿法替尼治疗的T790M阳性患者，建议使用奥希替尼（1类）作为后续治疗。在奥希替尼治疗进展后，具有敏感EGFR突变的患者可能继续受益于奥希替尼；其他的选择也被推荐[见第二线和以后（后续）系统治疗在这个讨论]。在阿来替尼、布加替尼、克唑替尼或色瑞替尼治疗进展后，ALK融合的患者可能会继续

受益于这些药物；其他的选择也被推荐[见第二线和以后（后续）系统治疗在这个讨论]。

二线及以上（后续）全身治疗

“后续治疗”一词先前被替换为“二线”、“三线”和“以后系统治疗”，因为根据先前使用靶向药物的治疗，治疗线可能会有所不同。对于在一一线治疗期间或之后出现疾病进展的患者，后续的系统治疗方案在NSCLC治疗方案中进行了描述，并取决于特定的遗传变异、组织学亚型以及患者是否有症状（见NCCN NSCLC指南）。¹⁰⁵¹⁻¹⁰⁶⁰ NCCN NSCLC小组建议，在接受后续治疗的患者中，每隔6到12周用CT对已知病变部位进行一次对比，以评估其疗效。注意，传统的RECIST标准（1.1）用于评估大多数系统治疗类型的反应，但不同的标准可能有助于评估接受PD-1或PD-L1抑制剂的患者的反应。^{225,988,990,1061,1062}

如果患者以前没有接受过ICI，NCCN NSCLC专家组建议（1类）帕博利珠单抗、纳武单抗或阿替利珠单抗作为转移性NSCLC患者后续治疗的首选药物，其基础是生存率提高，反应持续时间延长，与细胞毒性化疗相比，不良事件更少（见本讨论中帕博利珠单抗、阿替利珠单抗和纳武单抗加或不加伊匹木单抗）。^{309,312,860} 人类免疫检查点抑制剂抗体抑制PD-1受体或PD-L1，提高抗肿瘤免疫；PD-1受体在活化的细胞毒性T细胞上表达。³⁰⁹⁻³¹¹ NCCN NSCLC小组根据CheckMate 017和CheckMate 057临床试验和FDA批准，推荐纳武单抗（1类）作为转移性非鳞状或鳞状NSCLC患者的后续治疗。^{309,864}

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

NCCN NSCLC小组根据KEYNOTE-010和KEYNOTE-001试验以及FDA批准，推荐帕博利珠单抗（1类）作为转移性非鳞状或鳞状NSCLC患者的后续治疗，PD-L1表达>1%。^{840,853} NCCN NSCLC小组还根据OAK和POPLAR试验以及FDA批准，推荐阿替利珠单抗（1类）作为转移性非鳞状或鳞状NSCLC患者的后续治疗方案。^{314,839,860} NCCN NSCLC小组建议，对于转移性EGFR T790M阳性的NSCLC患者，根据临床试验数据和FDA批准，使用厄洛替尼、吉非替尼、达可替尼或阿法替尼治疗后进展的患者，奥希替尼（1类）作为后续治疗（见本讨论中的奥希替尼）。^{226,243}

对于一线厄洛替尼、阿法替尼、吉非替尼、达可替尼或奥希替尼治疗期间或之后进展的EGFR致敏突变患者，建议的后续治疗取决于进展是无症状的还是有症状的，包括：1) 考虑局部治疗；2) 继续使用厄洛替尼、阿法替尼、吉非替尼、达可替尼或奥希替尼；3) 如果先前未服用奥希替尼且T790M呈阳性，则服用奥希替尼；或4) 非鳞状细胞癌的一线全身治疗方案，如顺铂/培美曲塞二钠。NCCN NSCLC专家组建议对转移性NSCLC患者和T790M患者使用奥希替尼（1类证据），这些患者为有脑转移，并且在使用厄洛替尼、阿法替尼、达可替尼或吉非替尼后有所进展。^{226,769-771} 有数据表明，阿法替尼/西妥昔单抗方案可能对接受厄洛替尼、阿法替尼或吉非替尼治疗后以及化疗后有进展的患者有用。¹⁰⁶³ T790M阳性

和T790M阴性肿瘤与阿法替尼/西妥昔单抗方案有相似的应答率（32%vs.25%；P=0.341）。NCCN NSCLC专家组建议（2A类证据）根据这些数据，对接受厄洛替尼、阿非他尼、达可替尼或吉非替尼和化疗后有进展的患者考虑使用阿非他尼/西妥昔单抗方案。

对于晚期NSCLC和EGFR致敏突变的患者，如果在使用奥希替尼一线治疗期间或之后有所进展，建议进行后续治疗。建议的后续治疗取决于进展是无症状的还是有症状的，包括：1) 考虑局部治疗；和/或2) 对于非鳞状细胞癌（如顺铂/培美曲塞二钠），继续使用奥希替尼或改用一线系统治疗方案。没有数据支持在奥希替尼治疗进展后使用厄洛替尼、吉非替尼、达可替尼或阿法替尼。

在具有敏感EGFR突变的患者中，与多西他赛相比，在评估帕博利珠单抗、纳武单抗或阿替利珠单抗后续治疗的三期试验中未发现OS的改善，但没有足够的具有这些突变的患者来确定是否存在统计上的显著差异。

^{309,751,840,860} PD-1或PD-L1抑制剂并不比化疗更差，耐受性更好。在帕博利珠单抗、纳武单抗或阿替利珠单抗与多西他赛作为转移性NSCLC患者后续治疗的三期试验中，对EGFR突变的患者进行亚群分析，以确定最佳后续治疗方案。^{309,840,860} 与纳武单抗（HR, 1.18；CI, 0.69 (40,)，帕博利珠单抗（HR, 0.88；CI, 0.45利珠单抗），或阿替利珠单抗（HR, 1.24；CI, 0.74单抗单）相比，OS的风险比不利于多西他赛；风险比的CIs很宽，可能是因为EGFR突变的患者太少了。与帕博利珠单抗（HR, 1.79；CI, 0.94者太少了。）或纳武单抗（HR, 1.46；CI0.90单抗（了。）相比，PFS的风险比确实有利于EGFR突变的多西他赛患者。但是同样，CIs的范围很广。推荐多西他赛、帕博利珠单抗、纳武单抗或阿替利珠单抗作为EGFR突变患者后续治疗的证据不足。最近的一项多种分析表明，与帕博利珠单抗、纳武单抗或阿替利珠单抗相比，多西他赛可提高OS。¹⁰⁶⁴ 数据表明，EGFR突变或ALK融合的患者对PD-1或PD-L1抑制剂的应答率较低与没有这些基因突变的患者相比（有效率分别为3.6%和23%）。^{751,1064} 因此，对于EGFR突变或ALK融合的患者，不建议使用帕博利珠单抗、纳武单抗或阿替利珠单抗行后续治疗。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

ALK阳性NSCLC和PD-L1高表达的患者对帕博利珠单抗无效。⁷⁵¹此外，METex14突变和PD-L1高表达的患者对免疫治疗没有反应。^{249,293}

NCCN NSCLC专家组建议，对于经ALK抑制剂治疗后进展的ALK阳性转移性NSCLC患者，可选择劳拉替尼（2A类）作为后续治疗方案（参见劳拉替尼在此讨论中）。对于在一线靶向治疗期间或之后进展的ALK融合患者，建议的后续治疗取决于进展是无症状的还是有症状的，包括：1) 考虑局部治疗（如SABR、SRS、手术）；2) 继续使用阿来替尼、布加替尼、克唑替尼或色瑞替尼；3) 服用阿来替尼、布加替尼或色瑞替尼（如果之前未全部服用）或劳拉替尼；或4) 非鳞状细胞癌的一线全身治疗方案。在后续靶向治疗的进一步进展后，选择包括：1) 劳拉替尼；或2) NSCLC的一线联合化疗方案（如卡铂/紫杉醇），建议PS为0至1的患者使用。^{158,1065}对于PS-2患者，也推荐其他化疗方案，如多西他赛（参见NCCN NSCLC指南中晚期或转移性疾病的全身治疗）。专家组还建议，对于经克唑替尼或色瑞替尼治疗后进展良好的ROS1阳性转移性NSCLC患者，可选择劳拉替尼（2A类）作为后续治疗方案。

NCCN NSCLC小组建议卡马替尼或克唑替尼作为选择的转移性NSCLC和MET ex14跳跃突变患者的后续治疗方案，这些患者以前没有接受过这两种药物（参见本讨论中抑制MET外显子14跳跃突变的口服TKIs）。专家小组建议，对于之前没有接受过这些药物的RET重排阳性转移性NSCLC患者，选择塞尔帕替尼、普拉替尼、卡博替尼或凡德他尼（凡德他尼为2B类）作为后续治疗方案（见本讨论中抑制RET重排的口服TKIs）。

大多数NSCLC患者没有EGFR、ALK、ROS1、METex14跳跃、RET或

BRAF突变。对于所有组织学亚型和PS为0到2，但没有这些遗传变异且在初始细胞毒性治疗期间或之后有疾病进展的患者，推荐的后续全身治疗方案包括PD-1或PD-L1抑制剂（纳武单抗、帕博利珠单抗，或阿替利珠单抗（所有患者均为1类证据）或化疗（多西他赛加或不加雷莫芦单抗，或吉西他滨，如果尚未给药；培美曲塞二钠建议用于非鳞状细胞癌（NSCLC）患者，如果尚未给予。如果先前未给予ICIs，NCCN NSCLC小组建议（1类证据）纳武单抗、帕博利珠单抗或阿替利珠单抗作为所有组织学亚型后续治疗的首选方案，基于生存率的提高、更长的反应持续时间，与细胞毒性化疗相比，不良事件更少（见本讨论中帕博利珠单抗、阿替利珠单抗和纳武单抗加或不加伊匹木单抗）。^{309,312,860}

PD-1或PD-L1抑制剂优于多西他赛；然而，有些患者不能耐受免疫治疗。雷莫芦单抗/多西他赛是所有组织学亚型的一种选择，基于三期随机临床试验的后续治疗（见本讨论中的雷莫芦单抗）。⁷⁵⁹多西他赛已被证明优于最佳支持治疗，长春瑞滨，或异环磷酰胺与改善生存和生活质量。^{1057,1058}与多西他赛相比，培美曲塞二钠具有相似的中位生存率，但毒性较小。

^{1059,1066}培美曲塞二钠推荐用于非鳞状NSCLC患者。⁸⁸⁸

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

基于2项比较厄洛替尼与多西他赛的随机临床试验，多西他赛推荐用于野生型EGFR肿瘤患者。^{1067,1068}对于PS为3到4的患者，建议最好的支持性治疗（见NCCN NSCLC指南）。^{20,651,652}除了ICIs外，患者对后续化疗的反应通常有限，尽管化疗可能起到有用的缓解作用。¹⁰⁶⁹

如果尚未给予下列药物，则建议对某些第二疾病进展后的患者进行后续治疗：

- 1) 纳武单抗、帕博利珠单抗或阿替利珠单抗（如果之前未服用）（均为2A类）；2) 多西他赛加或不加雷莫卢单抗（2B类）；3) 吉西他滨（2B类）；或4) 培美曲塞二钠（仅非鳞状上皮）（2B类）。
^{1052,1068,1070,1071}这些患者包括晚期NSCLC患者，PS为0到2，PD-L1小于1%。

NCCN NSCLC小组先前根据一项随机临床试验(IUNO)结果和FDA修订的适应症，删除了厄洛替尼作为非鳞状细胞癌和PS为0到2但没有EGFR突变的患者后续治疗（和切换维持治疗）的建议。⁸⁹⁰数据显示，与安慰剂相比，接受厄洛替尼治疗的患者的OS和PFS没有改善。NCCN NSCLC小组删除了厄洛替尼作为鳞状细胞NSCLC患者后续治疗的选择，这是基于一项比较阿法替尼和厄洛替尼的研究；本研究具有统计学意义，但无临床意义。⁷⁹⁵阿法替尼组总生存期为7.9个月（95%CI: 7.2-8.7），厄洛替尼组为6.8个月（95%CI: 5.9-7.8）（HR=0.81; 95%CI: 0.69-0.95; P=0.0077）；然而，几乎60%的患者都有3级或以上的不良事件。相反，纳武单抗组的中位总生存期为9.2个月，而多西他赛组的中位总生存期为6.0个月。³¹²此外，接受纳武单抗治疗的患者中只有7%出现3级或更高级别的不良事件。

根据一项三期随机临床试验，厄洛替尼和阿非他尼应答率低，不推荐作为鳞状细胞NSCLC患者的二线治疗；与其他可用的选择相比，它们的有效性和安全性较差。⁷⁹⁵

对于转移性NSCLC（如卡铂/紫杉醇）和基因突变患者，一线靶向治疗后出现症状性全身多发性病变的患者，建议使用双药化疗方案进行初始细胞毒性治疗。⁷²⁰ IMPRESS试验表明，吉非替尼进展后化疗应单独使用，而不是与EGFR抑制剂，如吉非替尼。¹⁰⁷²厄洛替尼、吉非替尼、阿法替尼、达可替尼或奥希替尼可继续用于在一一线治疗后进展的EGFR致敏突变患者，具体取决于进展类型。^{200,1017,1049,1050}奥希替尼推荐用于T790M突变患者，T790M突变患者对厄洛替尼、阿法替尼或吉非替尼产生耐药性。²⁴³对于在厄洛替尼、吉非替尼、达可替尼或阿法替尼以及双重化疗后进展的具有敏感EGFR突变的患者，阿法替尼/西妥昔单抗可考虑作为二线治疗。¹⁰⁶³对于ALK阳性的NSCLC患者，在使用克唑替尼一线治疗后有进展的患者或对克唑替尼不耐受的患者，建议使用色瑞替尼、阿来替尼或布加替尼。^{156,822,824}在一些停用EGFR或ALK抑制剂的患者中可能会出现闪烁现象。如果疾病闪烁现象发生，则应重新启动EGFR或ALK抑制剂。⁷⁴⁷⁻⁷⁵⁰

对于转移性NSCLC患者，在单药帕博利珠单抗一线治疗后有进展的患者，建议使用基于铂的双重治疗（如卡铂/紫杉醇）。对于转移性NSCLC患者，在使用PD-1/PD-L1抑制剂/化疗一线治疗、随后使用多西他赛（含或不含雷莫卢单抗）、培美曲塞二钠（仅用于非鳞状细胞癌）或建议使用吉西他滨。或建议参加临床试验。

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

总结

NCCN NSCLC小组每年至少更新一次NCCN NSCLC指南；2019年指南共有7次更新。指南更新摘要描述了治疗方案的最新修订，这些修订已被纳入本更新讨论文本（参见NCCN NSCLC指南）。一些最新更新的简要总结如下：对于2020年更新（第1版），NCCN NSCLC小组根据生物医学文献和小组成员的经验，使用以下类别对系统治疗方案进行了优先分层：1) 优先干预；2) 其他建议的干预措施；3) 在某些情况下有用的干预措施。

NCCN NSCLC小组也对新方案进行了分层，新方案随2020年版本更新而增加（版本2-6）。这些新的偏好类别旨在强调临床实践中的首选方案，而不是取代NCCN的证据和共识类别，如类别1或类别2A。对于2020年更新（版本1），NCCN NSCLC小组删除了“或未知”关于可利用分子或免疫生物标记物的检测结果，因为小组认为临床医生在进行一线治疗前，如果临床可行，应获得符合条件的转移性NSCLC患者的生物标志物试验结果。

对于2020年更新（版本1），NCCN NSCLC小组删除了“或未知”关于可利用分子或免疫生物标记物的检测结果，因为小组认为临床医生在进行一线治疗前，如果临床可行，应获得符合条件的转移性NSCLC患者的生物标志物试验结果。²² 转移性NSCLC和PD-L1表达水平为1%或以上但同时具有靶向驱动癌基因分子变体（如EGFR、ALK）的患者应接受该癌基因的一线靶向治疗，而不是一线免疫治疗方案，因为靶向治疗产生更高的应答率（如奥希替尼，与免疫治疗方案（不良反应率）相比，在一线治疗中，靶向治疗的耐受性更好，而且这些患者不太可能对ICIs有反应。^{249,321-323,751}

对于2020年更新（第1版，第4版），NCCN 非小细胞肺癌小组将ROS1融合、RET重排、METex14跳跃突变和BRAF突变添加到需要在给予免疫治疗方案前呈阴性的可检测生物标记物列表中；完整列表如下：EGFR、ALK、ROS1、METex14 跳跃、RET和BRAF变体。¹⁸³

对于2020年更新版（第2版），NCCN NSCLC小组推荐以下全身治疗

方案作为转移性NSCLC患者的选择，无论PD-L1水平如何：1) 厄洛替尼加雷莫卢单抗（2A类）或贝伐珠单抗（2B类）治疗EGFR突变阳性转移性疾病；2) 阿替利珠单抗联合卡铂加白蛋白结合紫杉醇（2A类）治疗转移性非鳞状细胞肺癌，基因检测结果为阴性；3) 纳武单抗加伊匹木单抗（2A类）治疗转移性非鳞状细胞和鳞状细胞NSCLC，基因检测结果为阴性。

对于2020年更新版（第4版），NCCN NSCLC小组建议卡马替尼作为一线治疗或后续治疗方案（2A类；优先推荐），根据初步临床试验数据和FDA对卡马替尼的批准，适用于METex14跳跃突变阳性的转移性NSCLC患者。²⁹⁴ 克唑替尼也被推荐为一线治疗或后续治疗方案（2A类；在某些情况下有用）对于某些METex14跳跃突变阳性的转移性NSCLC患者。²⁹⁵ 卡马替尼或克唑替尼可作为后续治疗，如果他们以前没有作为METex14跳跃突变阳性转移性NSCLC的一线治疗。NCCN NSCLC小组也倾向于分层方案，这些方案被推荐用于METex14跳跃突变，并投票认为卡马替尼是首选的一线治疗或治疗方案或基于临床试验数据的METex14跳跃突变阳性转移性NSCLC的后续治疗选择。²⁹⁴

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

专家小组投票认为，在某些情况下，克唑替尼作为METex14突变阳性转移性NSCLC的一线治疗或后续治疗选择是有用的。²⁹⁵对于版本4的更新，NCCN NSCLC小组建议在某些转移性NSCLC患者中检测METex14跳跃突变（2A类），基于显示卡马替尼和克唑替尼对METex14跳跃突变阳性转移性NSCLC患者的疗效的数据，以及FDA对卡马替尼的批准。^{294,295}

对于2020年的更新版（第4版和第7版），NCCN NSCLC专家组建议将塞帕卡替尼或普拉替尼作为一线治疗或后续治疗方案（2A类；优先推荐）。根据初步临床试验数据和FDA对这两种药物的批准，符合条件的转移性NSCLC患者RET重排呈阳性。^{302,303} NCCN NSCLC小组建议卡博替尼作为一线治疗或后续治疗方案（2A类；在特定情况下）用于RET重排-阳性转移性NSCLC。^{152,304} NCCN NSCLC专家组还建议将凡德他尼作为一线治疗或后续治疗方案（2B类；在特定情况下）用于RET重排-阳性转移性NSCLC。⁷⁴⁶塞拉帕替尼、普拉替尼、卡博替尼或凡德他尼，如果以前没有作为RET重排阳性转移性NSCLC的一线治疗，可以作为后续治疗。NCCN NSCLC小组还对RET重排推荐的治疗方案进行了分层，并根据临床试验数据投票认为，对于RET重排阳性转移性NSCLC，塞拉帕替尼和普拉替尼是首选的一线治疗或后续治疗方案。^{302,303,833} 专家小组认为，卡博替尼（2A类）和凡德他尼（2B类）在某些情况下作为RET重排的一线治疗或后续治疗方案都是有用的。^{152,304,835} 对于第4版和第7版的更新，NCCN NSCLC专家组建议在某些转移性NSCLC患者中检测RET重排（2A类），这些数据显示了塞拉帕替尼、普拉替尼、卡博替尼或凡德他尼治疗RET重排阳性转移性NSCLC，并获得FDA对塞拉帕替尼和普拉替尼的批准。^{302,303}

对于2020年更新版（第5版），NCCN NSCLC小组建议将阿替利珠单抗作为一线治疗方案（2A类；优先推荐）用于根据初步临床试验数据和FDA批准符合条件的转移性NSCLC患者。^{858,859} 阿替利珠单抗单药治疗被推荐为一线治疗方案（2A类；优先推荐）用于转移性NSCLC患者，PD-L1水平为50%或以上，且EGFR、ALK、ROS1、METex14跳跃、RET或BRAF阴性，无论组织学如何；在这种情况下，也建议使用阿替利珠单抗进行维持治疗。

对于2020年更新版（第6版），NCCN NSCLC小组建议纳武单抗/伊匹木单抗/化疗作为一线治疗方案（2A类，其他推荐）；根据初步的临床试验数据和FDA的批准，对符合条件的转移性NSCLC患者进行治疗。⁸⁶³ 对于转移性非鳞状细胞肺癌，推荐的化疗方案是培美曲塞二钠联合顺铂或卡铂；对于转移性鳞状NSCLC，推荐的化疗方案是紫杉醇联合卡铂。

纳武单抗加伊匹木单抗联合化疗推荐用于转移性NSCLC患者，无论PD-L1水平如何；EGFR、ALK、ROS1、METex14、RET或BRAF阴性；对PD-1/PD-L1抑制剂无禁忌症。^{302,303}

更多肿瘤资料添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuylsheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

参考文献

1. Torre LA,Siegel RL,Jemal A. Lung cancer statistics. *Adv Exp Med Biol* 2016;893:1-19. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26667336>.
2. Siegel RL,Miller KD,Jemal A. Cancer statistics,2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70:7-30. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31912902>.
3. Howlader N,Noone AM,Krapcho M,et al. SEER Cancer Statistics Review,1975-2016,based on November 2018 SEER data submission,posted to the SEER web site,April 2019. Bethesda,MD: National Cancer Institute; 2019. Available at: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/.
4. Brahmer JR,Govindan R,Anders RA,et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Immunother Cancer* 2018;6:75. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30012210>.
5. Johnson DH,Schiller JH,Bunn PA,Jr. Recent clinical advances in lung cancer management. *J Clin Oncol* 2014;32:973-982. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24567433>.
6. Reck M,Heigener DF,Mok T,et al. Management of non-small-cell lung cancer: recent developments. *Lancet* 2013;382:709-719. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23972814>.
7. Forde PM,Ettinger DS. Targeted therapy for non-small-cell lung cancer: past,present and future. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013;13:745-758. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23773106>.
8. Ettinger DS. Ten years of progress in non-small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10:292-295. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22393190>.
9. Reck M,Rodriguez-Abreu D,Robinson AG,et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: 帕博利珠单抗 versus platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater. *J Clin Oncol* 2019;37:537-546. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30620668>.
10. Ramalingam SS,Vansteenkiste J,Planchard D,et al. Overall survival with osimertinib in untreated,EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2020;382:41-50. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31751012>.
11. Garon EB,Hellmann MD,Rizvi NA,et al. Five-year overall survival for patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with 帕博利珠单抗: Results from the phase I KEYNOTE-001 study. *J Clin Oncol* 2019;37:2518-2527. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31154919>.
12. Leighl NB,Hellmann MD,Hui R,et al. 帕博利珠单抗 in patients with advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-001): 3-year results from an open-label,phase 1 study. *Lancet Respir Med* 2019;7:347-357. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30876831>.
13. Pacheco JM,Gao D,Smith D,et al. Natural history and factors associated with overall survival in stage IV ALK-rearranged non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2019;14:691-700. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30599201>.
14. Shaw AT,Riely GJ,Bang YJ,et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results,including overall survival,from PROFILE 1001. *Ann Oncol* 2019;30:1121-1126. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30980071>.
15. Lin JJ,Cardarella S,Lydon CA,et al. Five-year survival in EGFR-mutant metastatic lung adenocarcinoma treated with EGFR-TKIs. *J Thorac Oncol* 2016;11:556-565. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26724471>.
16. Singhi EK,Horn L,Sequist LV,et al. Advanced non-small cell lung cancer: Sequencing agents in the EGFR-mutated/ALK-rearranged populations. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2019;39:e187-e197. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31099642>.



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

17. Antonia SJ,Borghaei H,Ramalingam SS,et al. Four-year survival with nivolumab in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a pooled analysis. *Lancet Oncol* 2019;20:1395-1408. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31422028>.
18. Zhao D,Chen X,Qin N,et al. The prognostic role of EGFR-TKIs for patients with advanced non-small cell lung cancer. *Sci Rep* 2017;7:40374. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28079142>.
19. Johung KL,Yeh N,Desai NB,et al. Extended survival and prognostic factors for patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and brain metastasis. *J Clin Oncol* 2016;34:123-129. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26438117>.
20. Simoff MJ,Lally B,Slade MG,et al. Symptom management in patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer,3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e455S-e497S. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649452>.
21. Ettinger DS,Cox JD,Ginsberg RJ,et al. NCCN Non-Small-Cell Lung Cancer Practice Guidelines. The National Comprehensive Cancer Network. *Oncology* (Williston Park) 1996;10:81-111. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8953597>.
22. Ettinger DS,Wood DE,Aisner DL,et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Non-Small Cell Lung Cancer (Version 3.2020). © 2020 National Comprehensive Cancer Network,Inc. Accessed February 3,2020. To view the most recent and complete version of the NCCN Guidelines®, go online to NCCN.org. 2020. Available at: www.NCCN.org.
23. Alberg AJ,Brock MV,Ford JG,et al. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer,3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e1S-e29S. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649439>.
24. Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in never smokers: a review. *J Clin Oncol* 2007;25:561-570. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17290066>.
25. The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. (ed 2010/07/30). Atlanta (GA): U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention (US); 2004.
26. Secretan B,Straif K,Baan R,et al. A review of human carcinogens--Part E: tobacco,areca nut,alcohol,coal smoke, and saltedfish. *Lancet Oncol* 2009;10:1033-1034. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19891056>.
27. Doll R,Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. *Br Med J* 1976;2:1525-1536. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1009386>.
28. Taylor R,Najafi F,Dobson A. Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: effects of study type and continent. *Int J Epidemiol* 2007;36:1048-1059. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17690135>.
29. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General. (ed 2010/07/30). Atlanta (GA): U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2006.
30. Hackshaw AK,Law MR,Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ* 1997;315:980-988. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9365295>.
31. Wald NJ,Nanchahal K,Thompson SG,Cuckle HS. Does breathing other people's tobacco smoke cause lung cancer? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293:1217-1222. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3096439>.
32. Fraumeni JF,Jr. Respiratory carcinogenesis: an epidemiologic appraisal. *J Natl Cancer Inst* 1975;55:1039-1046. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1107567>.



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

33. Janerich DT,Thompson WD,Varela LR,*et al.* Lung cancer and exposure to tobacco smoke in the household. *N Engl J Med* 1990;323:632-636. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2385268>.
34. Straif K,Benbrahim-Tallaa L,Baan R,*et al.* A review of human carcinogens-Part C: metals,arsenic,dusts, and fibres. *Lancet Oncol* 2009;10:453-454. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19418618>.
35. Driscoll T,Nelson DI,Steenland K,*et al.* The global burden of disease due to occupational carcinogens. *Am J Ind Med* 2005;48:419-431. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16299703>.
36. Humans IWGotEoCRt. Arsenic,metals,fibres, and dusts. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2012;100:11-465. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23189751>.
37. Omenn GS,Merchant J,Boatman E,*et al.* Contribution of environmental fibers to respiratory cancer. *Environ Health Perspect* 1986;70:51-56. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3830113>.
38. Chlebowski RT,Schwartz AG,Wakelee H,*et al.* Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1243-1251. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19767090>.
39. Chlebowski RT,Anderson GL,Manson JE,*et al.* Lung cancer among postmenopausal women treated with estrogen alone in the women's health initiative randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1413-1421. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20709992>.
40. Thun MJ,Carter BD,Feskanich D,*et al.* 50-year trends in smoking-related mortality in the United States. *N Engl J Med* 2013;368:351-364. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23343064>.
41. Shiels MS,Gibson T,Sampson J,*et al.* Cigarette smoking prior to first cancer and risk of second smoking-associated cancers among survivors of bladder,kidney,head and neck, and stage I lung cancers. *J Clin Oncol* 2014;32:3989-3995. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25385740>.
42. Leone FT,Evers-Casey S,Toll BA,Vachani A. Treatment of tobacco use in lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer,3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e61S-e77S. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649454>.
43. Jha P,Ramasundarahettige C,Landsman V,*et al.* 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *N Engl J Med* 2013;368:341-350. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23343063>.
44. Rigotti NA. Strategies to help a smoker who is struggling to quit. *JAMA* 2012;308:1573-1580. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23073954>.
45. Five Major Steps to Intervention (The "5 A's"). Vol. December. Rockville,MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2012. Available at: <https://bit.ly/1jXzEvC>.
46. Tao L,Wang R,Gao YT,Yuan JM. Impact of postdiagnosis smoking on long-term survival of cancer patients: the Shanghai cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:2404-2411. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24319070>.
47. Marino KA,Little MA,Bursac Z,*et al.* Operating on patients who smoke: A survey of thoracic surgeons in the United States. *Ann Thorac Surg* 2016;102:911-916. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27474514>.
48. Treating Tobacco Use and Dependence. Vol. April. Rockville,MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2013. Available at: <https://bit.ly/28KMo4K>.



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

49. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2013;5:CD009329. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23728690>.
50. Koegelenberg CF, Noor F, Bateman ED, et al. Efficacy of varenicline combined with nicotine replacement therapy vs varenicline alone for smoking cessation: a randomized clinical trial. JAMA 2014;312:155-161. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25005652>.
51. Walker N, Howe C, Glover M, et al. Cytisine versus nicotine for smoking cessation. N Engl J Med 2014;371:2353-2362. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25517706>.
52. Aubin HJ, Bobak A, Britton JR, et al. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: results from a randomised open-label trial. Thorax 2008;63:717-724. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18263663>.
53. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, et al. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. JAMA 2006;296:56-63. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16820547>.
54. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al. Varenicline, an alpha4beta2nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. JAMA 2006;296:47-55. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16820546>.
55. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2011;CD006103. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21328282>.
56. Ware JH, Vetrovec GW, Miller AB, et al. Cardiovascular safety of varenicline: patient-level meta-analysis of randomized, blinded, placebo-controlled trials. Am J Ther 2013;20:235-246. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23615317>.
57. Haber SL, Boomershine V, Raney E. Safety of varenicline in patients with cardiovascular disease. J Pharm Pract 2014;27:65-70. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24080536>.
58. Mills EJ, Thorlund K, Eapen S, et al. Cardiovascular events associated with smoking cessation pharmacotherapies: a network meta-analysis. Circulation 2014;129:28-41. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24323793>.
59. Xi ZX. Preclinical pharmacology, efficacy and safety of varenicline in smoking cessation and clinical utility in high risk patients. Drug Healthc Patient Saf 2010;2010:39-48. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21278851>.
60. Gonzales D, Hajek P, Pliamm L, et al. Retreatment with varenicline for smoking cessation in smokers who have previously taken varenicline: a randomized, placebo-controlled trial. Clin Pharmacol Ther 2014;96:390-396. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24911368>.
61. Garrison GD, Dugan SE. Varenicline: a first-line treatment option for smoking cessation. Clin Ther 2009;31:463-491. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19393839>.
62. Hays JT, Ebbert JO. Adverse effects and tolerability of medications for the treatment of tobacco use and dependence. Drugs 2010;70:2357-2372. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21142259>.
63. Carney DN. Lung cancer--time to move on from chemotherapy. N Engl J Med 2002;346:126-128. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11784881>.
64. 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;17:1794-1801. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561217>.
65. National Lung Screening Trial Research T, Aberle DR, Berg CD, et al. The National Lung Screening Trial: overview and study design. Radiology 2011;260:243-254. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21453000>.



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

2011;258:243-253. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21045183>.

66. National Lung Screening Trial Research T,Aberle DR,Adams AM,et.al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med 2011;365:395-409. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21714641>.

67. National Lung Screening Trial Research T,Aberle DR,Adams AM,et.al. Baseline characteristics of participants in the randomized national lungscreening trial. J Natl Cancer Inst 2010;102:1771-1779. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21119104>.

68. Detterbeck FC,Mazzone PJ,Naidich DP,Bach PB. Screening for lungcancer: Diagnosis and management of lung cancer,3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013;143:e78S-e92S. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649455>.

69. Vansteenkiste J,Crino L,Dooms 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;25:1462-1474. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24562446>.

70. Smith RA,Brooks D,Cokkinides V,et al. Cancer screening in the United States,2013: a review of current American Cancer Society guidelines,current issues in cancer screening, and new guidance on cervical cancer screening and lung cancer screening. CA Cancer J Clin 2013;63:88-105. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23378235>.

71. Moyer VA,Force USPST. Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2014;160:330-338. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24378917>.

72. 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;10:1243-1260. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26291008>.

73. Travis WD,Brambilla E,Burke AP,et al. WHO Classification of Tumours of the Lung,Pleura,Thymus and Heart,Volume 7. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2015:412.

74. Travis WD,Brambilla E,Noguchi M,et al. International association forthe study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. J Thorac Oncol 2011;6:244-285. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21252716>.

75. Finkelstein DM,Ettinger DS,Ruckdeschel JC. Long-term survivors in metastatic non-small-cell lung cancer: an Eastern Cooperative OncologyGroup Study. J Clin Oncol 1986;4:702-709. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3701389>.

76. Tammemagi MC,Church TR,Hocking WG,et al. Evaluation of the lung cancer risks at which to screen ever- and never-smokers: screeningrules applied to the PLCO and NLST cohorts. PLoS Med 2014;11:e1001764. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25460915>.

77. Gould MK,Donington J,Lynch WR,et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management oflung cancer,3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013;143:e93S-e120S. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649456>.

78. American College of Radiology. Lung CT screening reporting and data system (Lung-RADS); 2016. Available at:
<https://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/LungRADS>.

79. MacMahon H,Naidich DP,Goo JM,et al. Guidelines for managementof incidental pulmonary nodules detected on CT images: From the Fleischner Society 2017. Radiology 2017;284:228-243. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28240562>.



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

80. MacMahon H,Austin JH,Gamsu G,et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. Radiology 2005;237:395-400. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16244247>.
81. Naidich DP,Bankier AA,MacMahon H,et al. Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT: a statement from the Fleischner Society. Radiology 2013;266:304-317. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23070270>.
82. Blagev DP,Lloyd JF,Conner K,et al. Follow-up of incidental pulmonary nodules and the radiology report. J Am Coll Radiol 2014;11:378-383. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24316231>.
83. Gould MK,Tang T,Liu IL,et al. Recent trends in the identification of incidental pulmonary nodules. Am J Respir Crit Care Med 2015;192:1208-1214. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26214244>.
84. Gardiner N,Jogai S,Wallis A. The revised lung adenocarcinoma classification-an imaging guide. J Thorac Dis 2014;6:S537-546. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25349704>.
85. Seidelman JL,Myers JL,Quint LE. Incidental,subsolid pulmonary nodules at CT: etiology and management. Cancer Imaging 2013;13:365-373. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24061063>.
86. Hansell DM,Bankier AA,MacMahon H,et al. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. Radiology 2008;246:697-722. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18195376>.
87. Yankelevitz DF,Yip R,Smith JP,et al. CT screening for lung cancer: Nonsolid nodules in baseline and annual repeat rounds. Radiology 2015;277:555-564. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26101879>.
88. Travis WD,Brambilla E,Noguchi M,et al. Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. Arch Pathol Lab Med 2013;137:668-684. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22970842>.
89. Kim HY,Shim YM,Lee KS,et al. Persistent pulmonary nodular ground-glass opacity at thin-section CT: histopathologic comparisons.Radiology 2007;245:267-275. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17885195>.
90. Marshall HM,Bowman RV,Yang IA,et al. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a review of current status. J Thorac Dis 2013;5 Suppl 5:S524-539. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24163745>.
91. Brawley OW,Fleinaugh EL. Low-dose spiral CT screening and evaluation of the solitary pulmonary nodule. Oncology (Williston Park) 2014;28:441-446. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25004661>.
92. Pinsky PF,Gierada DS,Black W,et al. Performance of Lung-RADS in the National Lung Screening Trial: a retrospective assessment. Ann Intern Med 2015;162:485-491. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25664444>.
93. McKee BJ,Regis SM,McKee AB,et al. Performance of ACR Lung-RADS in a clinical CT lung screening program. J Am Coll Radiol 2015;12:273-276. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25176499>.
94. Kazerooni EA,Austin JH,Black WC,et al. ACR-STR practice parameter for the performance and reporting of lung cancer screeninghttps://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24992501.



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

95. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e142S-e165S. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649436>.
96. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, et al. Methods for staging 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;143:e211S-e250S. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649440>.
97. Schwartz AM, Rezaei MK. Diagnostic surgical pathology in lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e251S-e262S. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649441>.
98. Li MM, Datto M, Duncavage EJ, et al. Standards and guidelines for the interpretation and reporting of sequence variants in cancer: A joint consensus recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn* 2017;19:4-23. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27993330>.
99. Leichsenring J, Horak P, Kreutzfeldt S, et al. Variant classification in precision oncology. *Int J Cancer* 2019;145:2996-3010. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31008532>.
100. Dy GK, Nesline MK, Papanicolau-Sengos A, et al. Treatment recommendations to cancer patients in the context of FDA guidance for next generation sequencing. *BMC Med Inform Decis Mak* 2019;19:14. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30658646>.
101. Jordan EJ, Kim HR, Arcila ME, et al. Prospective comprehensive molecular characterization of lung adenocarcinomas for efficient patient matching to approved and emerging therapies. *Cancer Discov* 2017;7:596-609. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28336552>.
102. Oxnard GR, Binder A, Janne PA. New targetable oncogenes in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:1097-1104. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23401445>.
103. Cooper WA, O'Toole S, Boyer M, et al. What's new in non-small cell lung cancer for pathologists: the importance of accurate subtyping, EGFR mutations and ALK rearrangements. *Pathology* 2011;43:103-115. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21233671>.
104. Fossella FV, Putnam JB, Komaki R, eds. *Lung Cancer*. M.D. Anderson Cancer Care Series. New York: Springer; 2003:316.
105. Eberhard DA, Johnson BE, Ampler 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;23:5900-5909. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16043828>.
106. Cappuzzo F, Ligorio C, Toschi L, et al. EGFR and HER2 gene copy number and response to first-line chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol* 2007;2:423-429. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17473658>.
107. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:1693-1703. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20979469>.
108. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. Diagnosis of lung adenocarcinoma in resected specimens: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137:685-705. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22913371>.
109. Cameron SE, Andrade RS, Pambuccian SE. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration cytology: a state of the



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

art review. Cytopathology 2010;21:6-26. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20015257>.

110. Moreira AL, Thornton RH. Personalized medicine for non-small-cell lung cancer: implications of recent advances in tissue acquisition for molecular and histologic testing. Clin Lung Cancer 2012;13:334-339. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22424871>.

111. Diacon AH, Schuurmans MM, Theron J, et al. Utility of rapid on-site evaluation of transbronchial needle aspirates. Respiration 2005;72:182-188. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15824529>.

112. Wahidi MM, Herth F, Yasufuku K, et al. Technical aspects of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2016;149:816-835. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26402427>.

113. Thompson GR, 3rd. Pulmonary coccidioidomycosis. Semin Respir Crit Care Med 2011;32:754-763. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22167403>.

114. Iannuzzi MC, Fontana JR. Sarcoidosis: clinical presentation, immunopathogenesis, and therapeutics. JAMA 2011;305:391-399. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21266686>.

115. Centers for Disease C, Prevention. CDC Grand Rounds: the TB/HIV syndrome. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2012;61:484-489. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22763886>.

116. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart, World Health Organization Classification of Tumours. Lyon, France: IARC Press; 2004.

117. Travis WD, Brambilla E, Riely GJ. New pathologic classification of lung cancer: relevance for clinical practice and clinical trials. J Clin Oncol 2013;31:992-1001. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23401443>.

118. Dugay F, Llamas-Gutierrez F, Gournay M, et al. Clinicopathological characteristics of ROS1- and RET-rearranged NSCLC in caucasian patients: Data from a cohort of 713 non-squamous NSCLC lacking KRAS/EGFR/HER2/BRAF/PIK3CA/ALK alterations. Oncotarget 2017;8:53336-53351. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28881815>.

119. Ou SI, Horn L, Cruz M, et al. Emergence of FGFR3-TACC3 fusions as a potential by-pass resistance mechanism to EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR mutated NSCLC patients. Lung Cancer 2017;111:61-64. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28838400>.

120. Hyman DM, Laetsch TW, Kummar S, et al. The efficacy of拉罗替尼 (LOXO-101), a selective tropomyosin receptor kinase (TRK) inhibitor, in adult and pediatric TRK fusion cancers [abstract]. J Clin Oncol 2017;35:Abstract LBA2501. Available at: <https://meetinglibrary.asco.org/record/144598/abstract>.

121. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. 帕博利珠单抗 versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2016;375:1823-1833. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27718847>.

122. Yatabe Y, Dacic S, Borczuk AC, et al. Best practices recommendations for diagnostic immunohistochemistry in lung cancer. J Thorac Oncol 2019;14:377-407. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30572031>.

123. Travis WD, Rekhtman N. Pathological diagnosis and classification of lung cancer in small biopsies and cytology: strategic management of tissue for molecular testing. Semin Respir Crit Care Med 2011;32:22-31. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21500121>.

124. Zakowski MF, Rekhtman N, Auger M, et al. Morphologic accuracy in differentiating primary lung adenocarcinoma from squamous cell carcinoma in cytology specimens. Arch Pathol Lab Med 2016;140:1116-1120. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27552093>.



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

125. 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;24:1348-1359. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21623384>.

126. Mukhopadhyay S, Katzenstein AL. Subclassification of non-small cell lung carcinomas lacking morphologic differentiation on biopsy specimens: Utility of an immunohistochemical panel containing TTF-1, napsin A, p63, and CK5/6. *Am J Surg Pathol* 2011;35:15-25. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21164283>.

127. Terry J, Leung S, Laskin J, et al. Optimal immunohistochemical markers for distinguishing lung adenocarcinomas from squamous cell carcinomas in small tumor samples. *Am J Surg Pathol* 2010;34:1805-1811. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21107086>.

128. Ordonez NG. Thyroid transcription factor-1 is a marker of lung and thyroid carcinomas. *Adv Anat Pathol* 2000;7:123-127. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10721419>.

129. Husain AN, Colby T, Ordonez N, et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2012 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137:647-667. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22929121>.

130. Husain AN, Colby TV, Ordonez NG, et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: a consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1317-1331. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19653732>.

131. Ordonez NG. D2-40 and podoplanin are highly specific and sensitive immunohistochemical markers of epithelioid malignant mesothelioma. *Hum Pathol* 2005;36:372-380. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15891998>.

132. Rivera MP, Mehta AC, American College of Chest P. Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:131S-148S. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17873165>.

133. Tan D, Zander DS. Immunohistochemistry for assessment of pulmonary and pleural neoplasms: a review and update. *Int J Clin Exp Pathol* 2008;1:19-31. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18784820>.

134. Zhang H, Liu J, Cagle PT, et al. Distinction of pulmonary small cell carcinoma from poorly differentiated squamous cell carcinoma: an immunohistochemical approach. *Mod Pathol* 2005;18:111-118. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15309021>.

135. Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. AJCC Staging Manual, 8th ed: Springer International Publishing; 2017:1-1024.

136. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest* 2017;151:193-203. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27780786>.

137. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11:39-51. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26762738>.

138. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007;2:706-714. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17762336>.

139. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. *Chest* 2009;136:260-271. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19584208>.



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

140. Rami-Porta R,Bolejack V,Goldstraw P. The new tumor,node,and metastasis staging system. Semin Respir Crit Care Med 2011;32:44-51. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21500123>.
141. Rami-Porta R,Crowley JJ,Goldstraw P. The revised TNM stagingsystem for lung cancer. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2009;15:4-9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19262443>.
142. Rami-Porta R,Asamura H,Travis WD,Rusch VW. Lung cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin 2017;67:138-155. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28140453>.
143. Postmus PE,Kerr KM,Oudkerk M,et al. Early and locally advancednon-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis,treatment and follow-up. Ann Oncol 2017;28:iv1-iv21. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28881918>.
144. Edge SB,Byrd DR,Compton CC,et al. AJCC Cancer Staging Manual,7th ed. New York: Springer; 2010.
145. Ou SH,Zell JA,Ziogas A,Anton-Culver H. Prognostic factors for survival of stage I nonsmall cell lung cancer patients: a population-basedanalysis of 19,702 stage I patients in the California Cancer Registry from1989 to 2003. Cancer 2007;110:1532-1541. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17702091>.
146. Raz DJ,Zell JA,Ou SH,et al. Natural history of stage I non-small celllung cancer: implications for early detection. Chest 2007;132:193-199. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17505036>.
147. Miller VA,Riely GJ,Zakowski MF,et al. Molecular characteristics of bronchioloalveolar carcinoma and adenocarcinoma,bronchioloalveolar carcinoma subtype,predict response to erlotinib. J Clin Oncol 2008;26:1472-1478. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18349398>.
148. Sequist LV,Martins RG,Spigel D,et al. First-line gefitinib in patientswith advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations. J Clin Oncol 2008;26:2442-2449. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18458038>.
149. Tsao MS,Sakurada A,Cutz JC,et al. Erlotinib in lung cancer - molecular and clinical predictors of outcome. N Engl J Med 2005;353:133-144. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16014883>.
150. Mazieres J,Zalcman G,Crino L,et al. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results fromthe EUROS1 cohort. J Clin Oncol 2015;33:992-999. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25667280>.
151. Shaw AT,Ou SH,Bang YJ,et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2014;371:1963-1971. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25264305>.
152. Drilon A,Wang L,Hasanovic A,et al. Response to cabozantinib in patients with RET fusion-positive lung adenocarcinomas. Cancer Discov 2013;3:630-635. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23533264>.
153. Bergethon K,Shaw AT,Ou SH,et al. ROS1 rearrangements define aunique molecular class of lung cancers. J Clin Oncol 2012;30:863-870. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22215748>.
154. Ou SH,Tan J,Yen Y,Soo RA. ROS1 as a 'druggable' receptor tyrosine kinase: lessons learned from inhibiting the ALK pathway. ExpertRev Anticancer Ther 2012;12:447-456. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22500682>.
155. Takeuchi K,Soda M,Togashi Y,et al. RET,ROS1 and ALK fusionsin lung cancer. Nat Med 2012;18:378-381. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22327623>.
156. Ou SH,Ahn JS,De Petris L,et al. Alectinib in crizotinib-refractory ALK-rearranged non-small-cell cung cancer: A phase II global study. J Clin Oncol 2016;34:661-668. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26598747>.



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

157. Douillard JY,Ostros G,Cobo M,et al. First-line gefitinib in Caucasian EGFR mutation-positive NSCLC patients: a phase-IV, open-label,single-arm study. Br J Cancer 2014;110:55-62. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24263064>.
158. Besse B,Adjei A,Baas P,et al. 2nd ESMO Consensus Conferenceon Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. Ann Oncol 2014;25:1475-1484. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24669016>.
159. Kerr KM,Bubendorf L,Edelman MJ,et al. Second ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer. Ann Oncol 2014;25:1681-1690. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24718890>.
160. Lindeman NI,Cagle PT,Beasley MB,et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists,International Association for the Study of Lung Cancer, and Association forMolecular Pathology. J Thorac Oncol 2013;8:823-859. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23552377>.
161. Paik PK,Varghese AM,Sima CS,et al. Response to erlotinib in patients with EGFR mutant advanced non-small cell lung cancers with squamous or squamous-like component. Mol Cancer Ther 2012;11:2535-2540. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22896669>.
162. Wong DW,Leung EL,So KK,et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers withwild-type EGFR and KRAS. Cancer 2009;115:1723-1733. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19170230>.
163. Forbes SA,Bhamra G,Bamford S,et al. The Catalogue of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC). Curr Protoc Hum Genet 2008;Chapter 10:Unit 10 11. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18428421>.
164. Shaw AT,Forcione DG,Digumarthy SR,Iafrate AJ. Case records ofthe Massachusetts General Hospital. Case 21-2011. A 31-year-old man with ALK-positive adenocarcinoma of the lung. N Engl J Med 2011;365:158-167. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21751909>.
165. 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;27:4247-4253. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19667264>.
166. Kim AS,Bartley AN,Bridge JA,et al. Comparison of laboratory-developed tests and FDA-approved assays for BRAF,EGFR, and KRAS testing. JAMA Oncol 2018;4:838-841. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29242895>.
167. Vansteenkiste JF,Van De Kerkhove C,Wauters E,Van Mol P. Capmatinib for the treatment of non-small cell lung cancer. Expert Rev Anticancer Ther 2019;19:659-671. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31368815>.
168. Planchard D,Besse B,Groen HJM,et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label,multicentre phase 2 trial. Lancet Oncol 2016;17:984-993. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27283860>.
169. Gautschi O,Milia J,Cabarrou B,et al. Targeted therapy for patients with BRAF-mutant lung cancer: Results from the European EURAF cohort.J Thorac Oncol 2015;10:1451-1457. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26200454>.
170. Sholl LM,Aisner DL,Varella-Garcia M,et al. Multi-institutional oncogenic driver mutation analysis in lung adenocarcinoma: The Lung Cancer Mutation Consortium experience. J Thorac Oncol 2015;10:768-777. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25738220>.



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

171. Ali G, Proietti A, Pelliccioni S, et al. ALK rearrangement in a large series of consecutive non-small cell lung cancers: comparison between a new immunohistochemical approach and fluorescence in situ hybridization for the screening of patients eligible for crizotinib treatment. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138:1449-1458. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24885803>.
172. Slebos RJ, Kibbelaar RE, Dalesio O, et al. K-ras oncogene activation as a prognostic marker in adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 1990;323:561-565. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2199829>.
173. Roberts PJ, Stinchcombe TE. KRAS mutation: should we test for it, and does it matter? *J Clin Oncol* 2013;31:1112-1121. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23401440>.
174. Tsao MS, Aviel-Ronen S, Ding K, et al. Prognostic and predictive importance of p53 and RAS for adjuvant chemotherapy in non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5240-5247. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18024870>.
175. Camidge DR, Ou S-HI, Shapiro G, et al. Efficacy and safety of crizotinib in patients with advanced c-MET-amplified non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract]. *J Clin Oncol* 2014;32(Suppl 5):Abstract 8001. Available at:
176. Paik PK, Veillon R, Cortot AB, et al. Phase II study of tepotinib in NSCLC patients with METex14 mutations [abstract]. *J Clin Oncol* 2019;37:Abstract 9005. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9005.
177. Ou SH, Kwak EL, Siwak-Tapp C, et al. Activity of crizotinib (PF02341066), a dual mesenchymal-epithelial transition (MET) and anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor, in a non-small cell lung cancer patient with de novo MET amplification. *J Thorac Oncol* 2011;6:942-946. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21623265>.
178. Li BT, Shen R, Buonocore D, et al. Ado-trastuzumab emtansine for patients with HER2-mutant lung cancers: Results from a phase II basket trial. *J Clin Oncol* 2018;36:2532-2537. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29989854>.
179. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *N Engl J Med* 2018;378:2093-2104. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29658845>.
180. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, et al. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;376:2415-2426. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28636851>.
181. Cardarella S, Ortiz TM, Joshi VA, et al. The introduction of systematic genomic testing for patients with non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012;7:1767-1774. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23154547>.
182. Sequist LV, Heist RS, Shaw AT, et al. Implementing multiplexed genotyping of non-small-cell lung cancers into routine clinical practice. *Ann Oncol* 2011;22:2616-2624. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22071650>.
183. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, et al. Updated molecular testing guideline for the selection of lung cancer patients for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: Guideline from the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2018;142:321-346. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29355391>.
184. Mitchell RL, Kosche C, Burgess K, et al. Misdiagnosis of Li-Fraumeni syndrome in a patient with clonal hematopoiesis and a somatic TP53 mutation. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16:461-466. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29752319>.



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

185. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med* 2014;371:2488-2498. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25426837>.
186. Coombs CC, Zehir A, Devlin SM, et al. Therapy-related clonal hematopoiesis in patients with non-hematologic cancers is common and associated with adverse clinical outcomes. *Cell Stem Cell* 2017;21:374-382 e374. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28803919>.
187. Rolfo C, Mack PC, Scagliotti GV, et al. Liquid biopsy for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A statement paper from the IASLC. *J Thorac Oncol* 2018;13:1248-1268. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29885479>.
188. Palmero R, Taus A, Viteri S, et al. P2.03-02 cell-free DNA (cfDNA) testing in lung adenocarcinoma (LUAC) patients: Spanish Lung Liquid Versus Invasive Biopsy Program (SLLIP) [abstract]. *J Thorac Oncol* 2018;13:Abstract S716-717. Available at: [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(18\)32147-6/pdf](https://www.jto.org/article/S1556-0864(18)32147-6/pdf).
189. Leighl NB, Page RD, Raymond VM, et al. Clinical utility of comprehensive cell-free DNA analysis to identify genomic biomarkers in patients with newly diagnosed metastatic non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2019;25:4691-4700. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30988079>.
190. McCoach CE, Blakely CM, Banks KC, et al. Clinical Utility of Cell-Free DNA for the Detection of ALK Fusions and Genomic Mechanisms of ALK Inhibitor Resistance in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 2018;24:2758-2770. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29599410>.
191. Aggarwal C, Thompson JC, Black TA, et al. Clinical implications of plasma-based genotyping with the delivery of personalized therapy in metastatic non-small cell lung cancer. *JAMA Oncol* 2019;5:173-180. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30325992>.
192. Jennings LJ, Arcila ME, Corless C, et al. Guidelines for validation of next-generation sequencing-based oncology panels: A joint consensus recommendation of the Association for Molecular Pathology and College of American Pathologists. *J Mol Diagn* 2017;19:341-365. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28341590>.
193. Aziz N, Zhao Q, Bry L, et al. College of American Pathologists' laboratory standards for next-generation sequencing clinical tests. *Arch Pathol Lab Med* 2015;139:481-493. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25152313>.
194. Luthra R, Chen H, Roy-Chowdhuri S, Singh RR. Next-generation sequencing in clinical molecular diagnostics of cancer: Advantages and challenges. *Cancers (Basel)* 2015;7:2023-2036. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26473927>.
195. Drilon A, Wang L, Arcila ME, et al. Broad, hybrid capture-based next-generation sequencing identifies actionable genomic alterations in lung adenocarcinomas otherwise negative for such alterations by other genomic testing approaches. *Clin Cancer Res* 2015;21:3631-3639. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25567908>.
196. Robson ME, Bradbury AR, Arun B, et al. American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: Genetic and Genomic Testing for Cancer Susceptibility. *J Clin Oncol* 2015;33:3660-3667. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26324357>.
197. Yu PP, Vose JM, Hayes DF. Genetic cancer susceptibility testing: Increased technology, increased complexity. *J Clin Oncol* 2015;33:3533-3534. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26324366>.
198. Li T, Kung HJ, Mack PC, Gandara DR. Genotyping and genomic profiling of non-small-cell lung cancer: implications for current and future therapies. *J Clin Oncol* 2013;31:1039-1049. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23401433>.



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

199. Planchard D. Identification of driver mutations in lung cancer: firststep in personalized cancer. *Target Oncol* 2013;8:3-14. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23371030>.
200. Langer CJ. Epidermal growth factor receptor inhibition in mutation-positive non-small-cell lung cancer: is afatinib better or simply newer? *J Clin Oncol* 2013;31:3303-3306. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23980079>.
201. Riely GJ,Politi KA,Miller VA,Pao W. Update on epidermal growthfactor receptor mutations in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:7232-7241. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17189394>.
202. O'Kane GM,Bradbury PA,Feld R,et al. Uncommon EGFR mutations in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2017;109:137-144. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28577943>.
203. Hirsch FR,Bunn PA,Jr. EGFR testing in lung cancer is ready for prime time. *Lancet Oncol* 2009;10:432-433. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19410185>.
204. Felip E,Gridelli C,Baas P,et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: consensus on pathology and molecular tests,first-line, second-line, and third-line therapy: 1st ESMO Consensus Conference in Lung Cancer; Lugano 2010. *Ann Oncol* 2011;22:1507-1519. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21536661>.
205. Keedy VL,Temin S,Somerfield MR,et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: epidermal growth factor receptor (EGFR) Mutation testing for patients with advanced non-small-cell lung cancer considering first-line EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy. *J Clin Oncol* 2011;29:2121-2127. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21482992>.
206. Sequist LV,Yang JC,Yamamoto N,et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013;31:3327-3334. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23816960>.
207. Rosell R,Carcereny E,Gervais R,et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advancedEGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre,open-label,randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:239-246. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22285168>.
208. 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;11:121-128. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20022809>.
209. 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;362:2380-2388. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20573926>.
210. 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;12:735-742. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21783417>.
211. Zhou C,Wu YL,Chen G,et al. Updated efficacy and quality-of-life (QoL) analyses in OPTIMAL,a phase III,randomized,open-label study offirst-line erlotinib versus gemcitabine/carboplatin in patients with EGFR-activating mutation-positive (EGFR Act Mut+) advanced non-smallcell lung cancer (NSCLC) [abstract]. *J Clin Oncol* 2011;29(Suppl 15):Abstract 7520. Available at: https://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/7520.
212. Mok TS,Wu YL,Thongprasert S,et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947-957. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19692680>.
213. Yasuda H,Park E,Yun CH,et al. Structural,biochemical, and clinical characterization of epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 20



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

insertion mutations in lung cancer. *Sci Transl Med* 2013;5:216ra177.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24353160>.

214. Arcila ME,Nafa K,Chaff JE,et al. EGFR exon 20 insertion mutations in lung adenocarcinomas: prevalence,molecular heterogeneity, and clinicopathologic characteristics. *Mol Cancer Ther* 2013;12:220-229. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23371856>.

215. Oxnard GR,Lo PC,Nishino M,et al. Natural history and molecular characteristics of lung cancers harboring EGFR exon 20 insertions. *J Thorac Oncol* 2013;8:179-184. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23328547>.

216. Lund-Iversen M,Kleinberg L,Fjellbirkeleland L,et al. Clinicopathological characteristics of 11 NSCLC patients with EGFR-exon20 mutations. *J Thorac Oncol* 2012;7:1471-1473. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895145>.

217. Yasuda H,Kobayashi S,Costa DB. EGFR exon 20 insertion mutations in non-small-cell lung cancer: preclinical data and clinical implications. *Lancet Oncol* 2012;13:e23-31. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21764376>.

218. Riely GJ,Yu HA. EGFR: The paradigm of an oncogene-driven lungcancer. *Clin Cancer Res* 2015;21:2221-2226. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25979928>.

219. Yu HA,Arcila ME,Rekhtman N,et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res* 2013;19:2240-2247. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23470965>.

220. Finlay MR,Anderton M,Ashton S,et al. Discovery of a potent and selective EGFR inhibitor (AZD9291) of both sensitizing and T790M resistance mutations that spares the wild type form of the receptor. *J MedChem* 2014;57:8249-8267. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25271963>.

221. Gainor JF,Shaw AT. Emerging paradigms in the development of resistance to tyrosine kinase inhibitors in lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:3987-3996. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24101047>.

222. Pao W,Miller VA,Politi KA,et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med* 2005;2:e73. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15737014>.

223. Kosaka T,Yatabe Y,Endoh H,et al. Analysis of epidermal growth factor receptor gene mutation in patients with non-small cell lung cancer and acquired resistance to gefitinib. *Clin Cancer Res* 2006;12:5764-5769. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17020982>.

224. Onitsuka T,Uramoto H,Nose N,et al. Acquired resistance to gefitinib: the contribution of mechanisms other than the T790M,MET, andHGF status. *Lung Cancer* 2010;68:198-203. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19589612>.

225. Nishino M,Cardarella S,Jackman DM,et al. RECIST 1.1 in NSCLC patients with EGFR mutations treated with EGFR tyrosine kinase inhibitors: comparison with RECIST 1.0. *AJR Am J Roentgenol* 2013;201:W64-71. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23789698>.

226. Mok TS,Wu YL,Ahn MJ,et al. Osimertinib or platinum-pemetrexedin EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2017;376:629-640. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27959700>.

227. Rosell R,Molina MA,Costa C,et al. Pretreatment EGFR T790M mutation and BRCA1 mRNA expression in erlotinib-treated advanced non-small-cell lung cancer patients with EGFR mutations. *Clin Cancer Res* 2011;17:1160-1168. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21233402>.

228. Oxnard GR,Miller VA,Robson ME,et al. Screening for germline EGFR T790M mutations through lung cancer genotyping. *J Thorac Oncol*



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

2012;7:1049-1052. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22588155>.

229. Gazdar A, Robinson L, Oliver D, et al. Hereditary lung cancer syndrome targets never smokers with germline EGFR gene T790M mutations. *J Thorac Oncol* 2014;9:456-463. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24736066>.

230. Marcoux N, Gettinger SN, O'Kane G, et al. EGFR-mutant adenocarcinomas that transform to small-cell lung cancer and other neuroendocrine carcinomas: Clinical outcomes. *J Clin Oncol* 2019;37:278-285. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30550363>.

231. 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;3:75ra26. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21430269>.

232. Oxnard GR. Strategies for overcoming acquired resistance to epidermal growth factor receptor: targeted therapies in lung cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136:1205-1209. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23020725>.

233. Suda K, Mizuuchi H, Maehara Y, Mitsudomi T. Acquired resistance mechanisms to tyrosine kinase inhibitors in lung cancer with activating epidermal growth factor receptor mutation--diversity, ductility, and destiny. *Cancer Metastasis Rev* 2012;31:807-814. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22736441>.

234. Yu HA, Suzawa K, Jordan E, et al. Concurrent alterations in EGFR-mutant lung cancers associated with resistance to EGFR kinase inhibitors and characterization of MTOR as a mediator of resistance. *Clin Cancer Res* 2018;24:3108-3118. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29530932>.

235. Sholl LM, Cagle PT, Lindeman NI, et al. Template for reporting results of biomarker testing of specimens from patients with non-small cell

carcinoma of the lung; Version: LungBiomarkers 1.3.0.0: College of American Pathologists; 2016. Available at: <https://www.cap.org>.

236. Han SW, Kim TY, Jeon YK, et al. Optimization of patient selection for gefitinib in non-small cell lung cancer by combined analysis of epidermal growth factor receptor mutation, K-ras mutation, and Akt phosphorylation. *Clin Cancer Res* 2006;12:2538-2544. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16638863>.

237. Dacic S. EGFR assays in lung cancer. *Adv Anat Pathol* 2008;15:241-247. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18580100>.

238. Sholl LM, Xiao Y, Joshi V, et al. EGFR mutation is a better predictor of response to tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung carcinoma than FISH, CISH, and immunohistochemistry. *Am J Clin Pathol* 2010;133:922-934. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20472851>.

239. Eberhard DA, Giaccone G, Johnson BE, Non-Small-Cell Lung Cancer Working Group. Biomarkers of response to epidermal growth factor receptor inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancer Working Group: standardization for use in the clinical trial setting. *J Clin Oncol* 2008;26:983-994. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18281673>.

240. Pao W, Ladanyi M. Epidermal growth factor receptor mutation testing in lung cancer: searching for the ideal method. *Clin Cancer Res* 2007;13:4954-4955. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17785543>.

241. Shepherd FA, Tsao MS. Epidermal growth factor receptor biomarkers in non-small-cell lung cancer: a riddle, wrapped in a mystery, inside an enigma. *J Clin Oncol* 2010;28:903-905. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20100955>.

242. Dias-Santagata D, Akhavanfard S, David SS, et al. Rapid targeted mutational analysis of human tumours: a clinical platform to guide



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

personalized cancer medicine. EMBO Mol Med 2010;2:146-158. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20432502>.

243. Janne PA,Yang JC,Kim DW,et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2015;372:1689-1699. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25923549>.

244. Gainor JF,Varghese AM,Ou SH,et al. ALK rearrangements are mutually exclusive with mutations in EGFR or KRAS: an analysis of 1,683 patients with non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2013;19:4273-4281. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23729361>.

245. Takahashi T,Sonobe M,Kobayashi M,et al. Clinicopathologic features of non-small-cell lung cancer with EML4-ALK fusion gene. Ann Surg Oncol 2010;17:889-897. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20183914>.

246. Davies H,Bignell GR,Cox C,et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. Nature 2002;417:949-954. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12068308>.

247. Paik PK,Arcila ME,Fara M,et al. Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations. J Clin Oncol 2011;29:2046-2051. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21483012>.

248. Mazieres J,Cropet C,Montane L,et al. Vemurafenib in non-small-cell lung cancer patients with BRAF(V600) and BRAF(nonV600) mutations. Ann Oncol 2020;31:289-294. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31959346>.

249. 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;30:1321-1328. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31125062>.

250. Borczuk AC. Keeping up with testing guidelines in lung cancer. Arch Pathol Lab Med 2018;142:783-784. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29939779>.

251. Peters S,Camidge DR,Shaw AT,et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2017;377:829-838. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28586279>.

252. Solomon BJ,Mok T,Kim DW,et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 2014;371:2167-2177. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25470694>.

253. Soria JC,Tan DSW,Chiari R,et al. First-line 色瑞替尼 versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised,open-label,phase 3 study. Lancet 2017;389:917-929. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28126333>.

254. Camidge DR,Kim HR,Ahn MJ,et al. 布加替尼 versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018;379:2027-2039. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30280657>.

255. Rogers TM,Russell PA,Wright G,et al. Comparison of methods in the detection of ALK and ROS1 rearrangements in lung cancer. J Thorac Oncol 2015;10:611-618. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25789833>.

256. von Laffert M,Warth A,Penzel R,et al. Multicenter immunohistochemical ALK-testing of non-small-cell lung cancer shows high concordance after harmonization of techniques and interpretation criteria. J Thorac Oncol 2014;9:1685-1692. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25436802>.

257. Wynes MW,Sholl LM,Dietel M,et al. An international interpretation study using the ALK IHC antibody D5F3 and a sensitive detection kit demonstrates high concordance between ALK IHC and ALK FISH and



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

between evaluators. *J Thorac Oncol* 2014;9:631-638. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24722153>.

258. Zhou J,Zhao J,Sun K,et al. Accurate and economical detection of ALK positive lung adenocarcinoma with semiquantitative immunohistochemical screening. *PLoS One* 2014;9:e92828. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24667320>.

259. Thunnissen E,Bubendorf L,Dietel M,et al. EML4-ALK testing in non-small cell carcinomas of the lung: a review with recommendations. *Virchows Arch* 2012;461:245-257. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22825000>.

260. Kim H,Yoo SB,Choe JY,et al. Detection of ALK gene rearrangement in non-small cell lung cancer: a comparison of fluorescence in situ hybridization and chromogenic in situ hybridizationwith correlation of ALK protein expression. *J Thorac Oncol* 2011;6:1359-1366. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21587085>.

261. Rodig SJ,Mino-Kenudson M,Dacic S,et al. Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population. *Clin Cancer Res* 2009;15:5216-5223. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19671850>.

262. Mino-Kenudson M,Chirieac LR,Law K,et al. A novel,highly sensitive antibody allows for the routine detection of ALK-rearranged lung adenocarcinomas by standard immunohistochemistry. *Clin Cancer Res* 2010;16:1561-1571. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20179225>.

263. Ali SM,Hensing T,Schrock AB,et al. Comprehensive genomic profiling identifies a subset of crizotinib-responsive ALK-rearranged non-small cell lung cancer not detected by fluorescence in situ hybridization. *Oncologist* 2016;21:762-770. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27245569>.

264. Wallander ML,Geiersbach KB,Tripp SR,Layfield LJ. Comparison of reverse transcription-polymerase chain reaction,immunohistochemistry,

and fluorescence in situ hybridization methodologies for detection of echinoderm microtubule-associated proteinlike 4-anaplastic lymphoma kinase fusion-positive non-small cell lung carcinoma: implications for optimal clinical testing. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136:796-803. Availableat:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22742552>.

265. Weickhardt AJ,Aisner DL,Franklin WA,et al. Diagnostic assays for identification of anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer. *Cancer* 2013;119:1467-1477. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23280244>.

266. Robinson DR,Wu YM,Lin SF. The protein tyrosine kinase family ofthe human genome. *Oncogene* 2000;19:5548-5557. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11114734>.

267. Kim HR,Lim SM,Kim HJ,et al. The frequency and impact of ROS1 rearrangement on clinical outcomes in never smokers with lung adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2013;24:2364-2370. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23788756>.

268. Drilon A,Barlesi F,De Braud F,et al. 恩曲替尼 in locally advancedor metastatic ROS1 fusion positive non-small cell lung cancer (NSCLC): Integrated analysis of STARTRK-2,STARTRK-1, and ALKA-372-001 [abstract]. *Cancer Research* 2019;79:Abstract CT192. Available at:
https://cancerres.aacrjournals.org/content/79/13_Supplement/CT192.

269. Kazandjian D,Blumenthal GM,Luo L,et al. Benefit-risk summary of crizotinib for the treatment of patients with ROS1 alteration-positive,metastatic non-small cell lung cancer. *Oncologist* 2016;21:974-980. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27328934>.

270. Clave S,Gimeno J,Munoz-Marmol AM,et al. ROS1 copy number alterations are frequent in non-small cell lung cancer. *Oncotarget* 2016;7:8019-8028. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26783962>.

271. Bubendorf L,Buttner R,Al-Dayel F,et al. Testing for ROS1 in non-small cell lung cancer: a review with recommendations. *Virchows*



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

Arch 2016;469:489-503. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27535289>.

272. Davies KD,Le AT,Theodoro MF,et al. Identifying and targetingROS1 gene fusions in non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2012;18:4570-4579. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22919003>.

273. Michels S,Massuti B,Schildhaus HU,et al. Safety and efficacy of crizotinib in patients with advanced or metastatic ROS1-rearranged lungcancer (EUCROSS): A European phase II clinical trial. J Thorac Oncol 2019;14:1266-1276. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30978502>.

274. Wu YL,Yang JC,Kim DW,et al. Phase II study of crizotinib in East Asian patients with ROS1-positive advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2018;36:1405-1411. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29596029>.

275. Doebele RC,Paz-Ares L,Farago AF,et al. 恩曲替尼 in NTRK fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): integrated analysis ofpatients enrolled in three trials (STARTRK-2,STARTRK-1 and ALKA-372-001) [abstract]. AACR Annual Meeting. Atlanta,GA:Abstract CT131. Available at:

https://cancerres.aacrjournals.org/content/79/13_Supplement/CT131.

276. Drilon A,Siena S,Ou SI,et al. Safety and antitumor activity of the multitargeted Pan-TRK,ROS1, and ALK inhibitor 恩曲替尼: Combined results from two phase I trials (ALK-372-001 and STARTRK-1). Cancer Discov 2017;7:400-409. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28183697>.

277. Shaw AT,Solomon BJ,Besse B,et al. ALK resistance mutations andefficacy of lorlatinib in advanced anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2019;37:1370-1379. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30892989>.

278. Solomon BJ,Bauer TM,Felip E,et al. Safety and efficacy of lorlatinib(PF-06463922) from the dose-escalation component of a study in patients

with advanced ALK+ or ROS1+ non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract]. J Clin Oncol 2016;34:Abstract 9009. Available at:

<https://meetinglibrary.asco.org/content/161846-176>.

279. Farago AF,Le LP,Zheng Z,et al. Durable clinical response to 恩曲替尼 in NTRK1-rearranged non-small cell lung cancer. J ThoracOncol 2015;10:1670-1674. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26565381>.

280. Zou HY,Li Q,Engstrom LD,et al. PF-06463922 is a potent and selective next-generation ROS1/ALK inhibitor capable of blocking crizotinib-resistant ROS1 mutations. Proc Natl Acad Sci U S A 2015;112:3493-3498. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25733882>.

281. Katayama R,Kobayashi Y,Friboulet L,et al. Cabozantinib overcomes crizotinib resistance in ROS1 fusion-positive cancer. ClinCancer Res 2015;21:166-174. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25351743>.

282. Gatalica Z,Xiu J,Swensen J,Vranic S. Molecular characterization ofcancers with NTRK gene fusions. Mod Pathol 2019;32:147-153. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30171197>.

283. Farago AF,Taylor MS,Doebele RC,et al. Clinicopathologic featuresof non-small-cell lung cancer harboring an NTRK gene fusion. JCO PrecisOncol 2018;2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30215037>.

284. Drilon A,Laetsch TW,Kummar S,et al. Efficacy of 拉罗替尼 inTRK fusion-positive cancers in adults and children. N Engl J Med 2018;378:731-739. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29466156>.

285. Benayed R,Offin M,Mullaney K,et al. High yield of RNA sequencingfor targetable kinase fusions in lung adenocarcinomas with no mitogenic driver alteration detected by DNA sequencing and low tumor mutation burden. Clin Cancer Res 2019;25:4712-4722. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31028088>.



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

286. Doebele RC,Drilon A,Paz-Ares L,et al. 恩曲替尼 in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. Lancet Oncol 2020;21:271-282. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31838007>.
287. Lassen U,Albert CM,Kummar S,et al. 拉罗替尼 efficacy and safety in TRK fusion cancer: an expanded clinical dataset showing consistency in an age and tumor agnostic approach [abstract] [abstract]. Presented at the ESMO Congress; October 19-23; Munich,Germany. Abstract 409O.
288. Demetri GD,Paz-Ares L,Farago AF,et al. Efficacy and safety of 恩曲替尼 in patients with NTRK fusion-positive tumors: pooled analysis of STARTRK-2,STARTRK-1 and ALKA-372-001 [abstract]. Ann Oncol 2018;29:LBA17. Available at: <https://tinyurl.com/y6mqmhx8>.
289. Awad MM,Oxnard GR,Jackman DM,et al. MET exon 14 mutations in non-small-cell lung cancer are associated with advanced age and stage-dependent MET genomic amplification and c-met overexpression. J Clin Oncol 2016;34:721-730. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26729443>.
290. Frampton GM,Ali SM,Rosenzweig M,et al. Activation of MET via diverse exon 14 splicing alterations occurs in multiple tumor types and confers clinical sensitivity to MET inhibitors. Cancer Discov 2015;5:850-859. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25971938>.
291. Paik PK,Drilon A,Fan PD,et al. Response to MET inhibitors in patients with stage IV lung adenocarcinomas harboring MET mutations causing exon 14 skipping. Cancer Discov 2015;5:842-849. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25971939>.
292. Vuong HG,Ho ATN,Altibi AMA,et al. Clinicopathological implications of MET exon 14 mutations in non-small cell lung cancer - A systematic review and meta-analysis. Lung Cancer 2018;123:76-82. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30089599>.
293. Sabari JK,Leonardi GC,Shu CA,et al. PD-L1 expression,tumor mutational burden, and response to immunotherapy in patients with MET exon 14 altered lung cancers. Ann Oncol 2018;29:2085-2091. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30165371>.
294. Wolf J,Setons T,Han J-Y,et al. Capmatinib (INC280) in METΔex14-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Efficacy data from the phase II GEOMETRY mono-1 study [abstract]. J Clin Oncol 2019;37:Abstract 9004. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9004.
295. Drilon A,Clark JW,Weiss J,et al. Antitumor activity of crizotinib in lung cancers harboring a MET exon 14 alteration. Nat Med 2020;26:47-51. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31932802>.
296. Gautschi O,Milia J,Filleron T,et al. Targeting RET in patients with RET-rearranged lung cancers: Results from the global,multicenter RETregistry. J Clin Oncol 2017;35:1403-1410. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28447912>.
297. Ferrara R,Auger N,Auclin E,Besse B. Clinical and translational implications of RET rearrangements in non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2018;13:27-45. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29128428>.
298. Michels S,Scheel AH,Scheffler M,et al. Clinicopathological characteristics of RET rearranged lung cancer in European patients. J Thorac Oncol 2016;11:122-127. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26762747>.
299. Tsuta K,Kohno T,Yoshida A,et al. RET-rearranged non-small-cell lung carcinoma: a clinicopathological and molecular analysis. Br J Cancer 2014;110:1571-1578. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24504365>.
300. Lee SE,Lee B,Hong M,et al. Comprehensive analysis of RET andROS1 rearrangement in lung adenocarcinoma. Mod Pathol 2015;28:468-479. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25234288>.



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

301. Kim JO,Lee J,Shin JY,et al. KIF5B-RET Fusion gene may coincide oncogenic mutations of EGFR or KRAS gene in lung adenocarcinomas. *Diagn Pathol* 2015;10:143. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26268359>.
302. Gainor JF,Curigliano G,Kim D-W,et al. Registrational dataset from the phase I/II ARROW trial of pralsetinib (BLU-667) in patients (pts) with advanced RET fusion+ non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract]. *J Clin Oncol* 2020;38:Abstract 9515. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9515.
303. Drilon A,Oxnard G,Wirth L,et al. PL02.08 registrational results of LIBRETTO-001: A phase 1/2 trial of LOXO-292 in patients with RET fusion-positive lung cancers [abstract]. *J Thorac Oncol* 2019;14:Abstract S6-S7. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.08.059>.
304. Drilon A,Rekhtman N,Arcila M,et al. Cabozantinib in patients with advanced RET-rearranged non-small-cell lung cancer: an open-label,single-centre,phase 2,single-arm trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1653-1660. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27825636>.
305. 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;83:1024-1027. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2072410>.
306. Mitsudomi T,Steinberg SM,Oie HK,et al. Ras gene mutations in non-small cell lung cancers are associated with shortened survival irrespective of treatment intent. *Cancer Res* 1991;51:4999-5002. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1654209>.
307. Febbo PG,Ladanyi M,Aldape KD,et al. NCCN Task Force report: Evaluating the clinical utility of tumor markers in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2011;9 Suppl 5:S1-32; quiz S33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22138009>.
308. Skoulidis F,Goldberg ME,Greenawalt DM,et al. STK11/LKB1 mutations and PD-1 inhibitor resistance in KRAS-mutant lung adenocarcinoma. *Cancer Discov* 2018;8:822-835. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29773717>.
309. 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;373:1627-1639. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26412456>.
310. Ribas A. Releasing the brakes on cancer immunotherapy. *N Engl J Med* 2015;373:1490-1492. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26348216>.
311. Brahmer JR,Hammers H,Lipson EJ. Nivolumab: targeting PD-1 to bolster antitumor immunity. *Future Oncol* 2015;11:1307-1326. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25798726>.
312. Brahmer J,Reckamp KL,Baas P,et al. Nivolumab versus docetaxelin advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:123-135. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26028407>.
313. Antonia SJ,Villegas A,Daniel D,et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;377:1919-1929. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28885881>.
314. Fehrenbacher L,Spira A,Ballinger M,et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre,open-label,phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1837-1846. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26970723>.
315. Gadgeel SM,Stevenson J,Langer C,et al. 帕博利珠单抗 (pembrolizumab) plus chemotherapy as front-line therapy for advanced NSCLC: KEYNOTE-021 cohorts A-C [abstract]. *J Clin Oncol* 2016;34:Abstract 9016. Available at: <https://meetinglibrary.asco.org/content/167088-176>.



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

316. Kerr KM,Nicolson MC. Non-small cell lung cancer,PD-L1, and the pathologist. Arch Pathol Lab Med 2016;140:249-254. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26927720>.
317. Kerr KM,Hirsch FR. Programmed death ligand-1 immunohistochemistry: Friend or foe? Arch Pathol Lab Med 2016;140:326-331. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26756647>.
318. Rimm DL,Han G,Taube JM,et al. A prospective,multi-institutional,pathologist-based assessment of 4 immunohistochemistry assays for PD-L1 expression in non-small cell lung cancer. JAMA Oncol 2017;3:1051-1058. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28278348>.
319. Buttner R,Gosney JR,Skov BG,et al. Programmed death-ligand 1 immunohistochemistry testing: A review of analytical assays and clinical implementation in non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2017;35:3867-3876. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29053400>.
320. Kerr KM,Tsao MS,Nicholson AG,et al. Programmed death-ligand 1 immunohistochemistry in lung cancer: In what state is this art? J Thorac Oncol 2015;10:985-989. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26134220>.
321. Soria JC,Ohe Y,Vansteenkiste J,et al. Osimertinib in untreatedEGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018;378:113-125. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29151359>.
322. Lisberg A,Cummings A,Goldman JW,et al. A phase II study of 帕博利珠单抗 in EGFR-mutant,PD-L1+,tyrosine kinase inhibitor naivepatients with advanced NSCLC. J Thorac Oncol 2018;13:1138-1145. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29874546>.
323. Camidge DR,Dziadziszko R,Peters S,et al. Updated efficacy and safety data and impact of the EML4-ALK fusion variant on the efficacy of alectinib in untreated ALK-positive advanced non-small cell lung cancer in the global phase III ALEX study. J Thorac Oncol 2019;14:1233-1243. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30902613>.
324. Gainor JF,Dardaei L,Yoda S,et al. Molecular mechanisms of resistance to first- and second-generation ALK inhibitors in ALK-rearranged lung cancer. Cancer Discov 2016;6:1118-1133. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27432227>.
325. Chow WB,Rosenthal RA,Merkow RP,et al. Optimal preoperative assessment of the geriatric surgical patient: a best practices guideline from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program and the American Geriatrics Society. J Am Coll Surg 2012;215:453-466. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22917646>.
326. 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;143:e278S-e313S. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649443>.
327. Handforth C,Clegg A,Young C,et al. The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: a systematic review. Ann Oncol 2015;26:1091-1101. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25403592>.
328. Caillet P,Laurent M,Bastuji-Garin S,et al. Optimal management of elderly cancer patients: usefulness of the Comprehensive Geriatric Assessment. Clin Interv Aging 2014;9:1645-1660. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25302022>.
329. Pallis AG,Gridelli C,Wedding U,et al. Management of elderly patients with NSCLC; updated expert's opinion paper: EORTC Elderly Task Force,Lung Cancer Group and International Society for Geriatric Oncology. Ann Oncol 2014;25:1270-1283. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24638905>.
330. Brunelli A,Kim AW,Berger KI,Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

surgery: Diagnosis and management of lung cancer,3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines.Chest 2013;143:e166S-e190S. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649437>.

331. Turner G,Clegg A,British Geriatrics S,et al. Best practice guidelines for the management of frailty: a British Geriatrics Society,Age UK and Royal College of General Practitioners report. Age Ageing 2014;43:744-747. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25336440>.

332. Vairaktarakis C,Tsiamis V,Soursou G,et al. A computer-aided diagnosis system for geriatrics assessment and frailty evaluation. Adv Exp Med Biol 2015;820:69-77. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25417017>.

333. Wildiers H,Heeren P,Puts M,et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. J Clin Oncol 2014;32:2595-2603. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25071125>.

334. Kozower BD,Larner JM,Detterbeck FC,Jones DR. Special treatment issues in 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;143:e369S-e399S. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649447>.

335. Boffa DJ,Allen MS,Grab JD,et al. Data from The Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery database: the surgicalmanagement of primary lung tumors. J Thorac Cardiovasc Surg 2008;135:247-254. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18242243>.

336. Scott WJ,Howington J,Feigenberg S,et al. Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007;132:234S-242S. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17873171>.

337. Villamizar N,Swanson SJ. Lobectomy vs. segmentectomy for NSCLC (T<2 cm). Ann Cardiothorac Surg 2014;3:160-166. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24790839>.

338. Landreneau RJ,Normolle DP,Christie NA,et al. Recurrence and survival outcomes after anatomic segmentectomy versus lobectomy for clinical stage I non-small-cell lung cancer: a propensity-matched analysis.J Clin Oncol 2014;32:2449-2455. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24982447>.

339. Altorki NK,Yip R,Hanaoka T,et al. Sublobar resection is equivalentto lobectomy for clinical stage 1A lung cancer in solid nodules. J Thorac Cardiovasc Surg 2014;147:754-762; Discussion 762-754. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24280722>.

340. Sienel W,Dango S,Kirschbaum A,et al. Sublobar resections in stage IA non-small cell lung cancer: segmentectomies result in significantly better cancer-related survival than wedge resections. Eur J Cardiothorac Surg 2008;33:728-734. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18261918>.

341. Sienel W,Stremmel C,Kirschbaum A,et al. Frequency of local recurrence following segmentectomy of stage IA non-small cell lung cancer is influenced by segment localisation and width of resection margins-- implications for patient selection for segmentectomy. Eur J Cardiothorac Surg 2007;31:522-527; discussion 527-528. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17229574>.

342. Narsule CK,Ebright MI,Fernando HC. Sublobar versus lobar resection: current status. Cancer J 2011;17:23-27. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21263263>.

343. Videtic GMM,Donington J,Giuliani M,et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: Executive Summary of an ASTRO Evidence-Based Guideline. Pract Radiat Oncol 2017;7:295-301. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28596092>.



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

344. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, et al. Stereotactic body radiationtherapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA* 2010;303:1070-1076. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20233825>.
345. Woody NM, Stephans KL, Marwaha G, et al. Stereotactic body radiation therapy for non-small cell lung cancer tumors greater than 5 cm: Safety and efficacy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:325-331. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25841625>.
346. 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;28:928-935. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20065181>.
347. 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;142:1620-1635. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23208335>.
348. 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;141:662-670. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21335122>.
349. Allen MS, Darling GE, Pechet TT, et al. Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial. *Ann Thorac Surg* 2006;81:1013-1019; discussion 1019-1020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16488712>.
350. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, et al. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009;4:568-577. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19357537>.
351. Swanson SJ, Batirol HF. Video-assisted thoracic surgery (VATS) resection for lung cancer. *Surg Clin North Am* 2002;82:541-559. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12371584>.
352. Mahtabifard A, Fuller CB, McKenna RJ, Jr. Video-assisted thoracic surgery sleeve lobectomy: a case series. *Ann Thorac Surg* 2008;85:S729-732. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18222205>.
353. Shaw JP, Dembitzer FR, Wisnivesky JP, et al. Video-assisted thoracoscopic lobectomy: state of the art and future directions. *Ann Thorac Surg* 2008;85:S705-709. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18222201>.
354. Cheng D, Downey RJ, Kernstine K, et al. Video-assisted thoracic surgery in lung cancer resection: a meta-analysis and systematic review of controlled trials. *Innovations (Phila)* 2007;2:261-292. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22437196>.
355. Alam N, Flores RM. Video-assisted thoracic surgery (VATS) lobectomy: the evidence base. *JSLS* 2007;11:368-374. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17931521>.
356. Whitson BA, Andrade RS, Boettcher A, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery is more favorable than thoracotomy for resection of clinical stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1965-1970. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17532379>.
357. Whitson BA, Groth SS, Duval SJ, et al. Surgery for early-stage non-small cell lung cancer: a systematic review of the video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy approaches to lobectomy. *Ann Thorac Surg* 2008;86:2008-2016; discussion 2016-2008. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19022040>.



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

358. Scott WJ,Allen MS,Darling G,et al. Video-assisted thoracic surgeryversus open lobectomy for lung cancer: a secondary analysis of data fromthe American College of Surgeons Oncology Group Z0030 randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:976-981; discussion 981-973. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20172539>.
359. Atkins BZ,Harpole DH,Jr.,Mangum JH,et al. Pulmonary segmentectomy by thoracotomy or thoracoscopy: reduced hospital lengthof stay with a minimally-invasive approach. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1107-1112; discussion 1112-1103. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17888955>.
360. Swanson SJ,Herndon JE,2nd,D'Amico TA,et al. Video-assistedthoracic surgery lobectomy: report of CALGB 39802--a prospective,multi-institution feasibility study. *J Clin Oncol* 2007;25:4993-4997. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17971599>.
361. Ohtsuka T,Nomori H,Horio H,et al. Is major pulmonary resection byvideo-assisted thoracic surgery an adequate procedure in clinical stage I lung cancer? *Chest* 2004;125:1742-1746. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15136385>.
362. McKenna RJ,Jr. New approaches to the minimally invasive treatmentof lung cancer. *Cancer J* 2005;11:73-76. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15831227>.
363. Demmy TL,Nwogu C. Is video-assisted thoracic surgery lobectomy better? Quality of life considerations. *Ann Thorac Surg* 2008;85:S719-728.Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18222204>.
364. Cattaneo SM,Park BJ,Wilton AS,et al. Use of video-assisted thoracic surgery for lobectomy in the elderly results in fewer complications.*Ann Thorac Surg* 2008;85:231-235; discussion 235-236. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18154816>.
365. Cao C,Manganas C,Ang SC,et al. Video-assisted thoracic surgery versus open thoracotomy for non-small cell lung cancer: a meta-analysis of propensity score-matched patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013;16:244-249. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23169877>.
366. Ilonen IK,Rasanen JV,Knuutila A,et al. Anatomic thoracoscopic lung resection for non-small cell lung cancer in stage I is associated withless morbidity and shorter hospitalization than thoracotomy. *Acta Oncol* 2011;50:1126-1132. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21314296>.
367. Villamizar NR,Darrabie MD,Burfeind WR,et al. Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity compared with thoracotomy.*J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:419-425. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19619789>.
368. Paul S,Altorki NK,Sheng S,et al. Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity than open lobectomy: a propensity-matched analysis from the STS database. *J Thorac CardiovascSurg* 2010;139:366-378. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20106398>.
369. Su S,Scott WJ,Allen MS,et al. Patterns of survival and recurrence after surgical treatment of early stage non-small cell lung carcinoma in theACOSOG Z0030 (ALLIANCE) trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:747-752: Discussion 752-743. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24290575>.
370. Lee PC,Nasar A,Port JL,et al. Long-term survival after lobectomyfor non-small cell lung cancer by video-assisted thoracic surgery versus thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 2013;96:951-960; discussion 960-951. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23866808>.
371. Thomas P,Doddoli C,Yena S,et al. VATS is an adequate oncological operation for stage I non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:1094-1099. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12048091>.
372. Roviaro G,Varoli F,Vergani C,et al. Long-term survival after videothoracoscopic lobectomy for stage I lung cancer. *Chest*



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

- 2004;126:725-732. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15364748>.
373. Solaini L, Prusciano F, Bagioni P, Poddie DB. Long-term results of video-assisted thoracic surgery lobectomy for stage I non-small cell lung cancer: a single-centre study of 104 cases. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2004;3:57-62. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17670176>.
374. Demmy TL, Plante AJ, Nwogu CE, et al. Discharge independence with minimally invasive lobectomy. *Am J Surg* 2004;188:698-702. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15619486>.
375. Demmy TL. VATS lobectomy for frail or complex patients. *Chest Meeting Abstracts* 2003;124:234S. Available at: <https://meeting.chestpubs.org/cgi/reprint/124/4/234S.pdf>.
376. Nicastri DG, Wisnivesky JP, Little VR, et al. Thoracoscopic lobectomy: report on safety, discharge independence, pain, and chemotherapy tolerance. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:642-647. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18329487>.
377. Petersen RP, Pham D, Burfeind WR, et al. Thoracoscopic lobectomy facilitates the delivery of chemotherapy after resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1245-1249; discussion 1250. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17383320>.
378. Hanna JM, Berry MF, D'Amico TA. Contraindications of video-assisted thoracoscopic surgical lobectomy and determinants of conversion to open. *J Thorac Dis* 2013;5 Suppl 3:S182-189. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24040521>.
379. Yan TD, Cao C, D'Amico TA, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy at 20 years: a consensus statement. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;45:633-639. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24130372>.
380. Yan TD, Black D, Bannon PG, McCaughan BC. Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2553-2562. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19289625>.
381. Cao C, Manganas C, Ang SC, Yan TD. A meta-analysis of unmatched and matched patients comparing video-assisted thoracoscopic lobectomy and conventional open lobectomy. *Ann Cardiothorac Surg* 2012;1:16-23. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23977459>.
382. Nakamura H. Systematic review of published studies on safety and efficacy of thoracoscopic and robot-assisted lobectomy for lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2014;20:93-98. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24583699>.
383. Swanson SJ, Miller DL, McKenna RJ, Jr., et al. Comparing robot-assisted thoracic surgical lobectomy with conventional video-assisted thoracic surgical lobectomy and wedge resection: results from a multihospital database (Premier). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:929-937. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24210834>.
384. Martins RG, D'Amico TA, Loo BW, Jr., et al. The management of patients with stage IIIA non-small cell lung cancer with N2 mediastinal node involvement. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10:599-613. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22570291>.
385. Farjah F, Flum DR, Varghese TK, Jr., et al. Surgeon specialty and long-term survival after pulmonary resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2009;87:995-1004; discussion 1005-1006. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19324119>.
386. 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;374:379-386. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19632716>.



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

387. 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;99:442-450. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17374834>.
388. Cerfolio RJ,Bryant AS. Survival of patients with unsuspected N2 (stage IIIA) nonsmall-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2008;86:362-366;discussion 366-367. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640297>.
389. Sher DJ,Fidler MJ,Liptay MJ,Koshy M. Comparative effectiveness of neoadjuvant chemoradiotherapy versus chemotherapy alone followed by surgery for patients with stage IIIA non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2015;88:267-274. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25862147>.
390. Shah AA,Berry MF,Tzao C,et al. Induction chemoradiation is not superior to induction chemotherapy alone in stage IIIA lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2012;93:1807-1812. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22632486>.
391. 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;9:636-648. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18583190>.
392. Higgins K,Chino JP,Marks LB,et al. Preoperative chemotherapy versus preoperative chemoradiotherapy for stage III (N2) non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:1462-1467. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19467798>.
393. Stefani A,Alifano M,Bobbio A,et al. Which patients should be operated on after induction chemotherapy for N2 non-small cell lung cancer? Analysis of a 7-year experience in 175 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:356-363. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20381815>.
394. Gopal RS,Dubey S,Rosenzweig KE,et al. ACR Appropriateness Criteria(R) on Induction and Adjuvant Therapy for Stage N2 Non-Small-Cell Lung Cancer: expert panel on radiation oncology-lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:969-974. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20813465>.
395. Evans NR,3rd,Li S,Wright CD,et al. The impact of induction therapy on morbidity and operative mortality after resection of primary lungcancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:991-996 e991-992. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20304144>.
396. Gaissert HA,Keum DY,Wright CD,et al. POINT: Operative risk of pneumonectomy--influence of preoperative induction therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:289-294. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19619768>.
397. Mansour Z,Kochetkova EA,Ducrocq X,et al. Induction chemotherapy does not increase the operative risk of pneumonectomy! *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:181-185. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17141515>.
398. Weder W,Collaudo S,Eberhardt WE,et al. Pneumonectomy is available treatment option after neoadjuvant therapy for stage III non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:1424-1430. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20416887>.
399. Kappers I,van Sandick JW,Burgers SA,et al. Surgery after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: why pneumonectomy should be avoided. *Lung Cancer* 2010;68:222-227. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19664843>.
400. Decaluwe H,De Leyn P,Vansteenkiste J,et al. Surgical multimodality treatment for baseline resectable stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. Degree of mediastinal lymph node involvement and impact on survival. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;36:433-439. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19502079>.



401. Lung Cancer Study G. Effects of postoperative mediastinal radiationon completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung. N Engl J Med 1986;315:1377-1381. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2877397>.
402. Keller SM,Adak S,Wagner H,et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group.N Engl J Med 2000;343:1217-1222. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11071672>.
403. Douillard JY,Rosell R,De Lena M,et al. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stageI,II,or IIIA non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy:the adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;72:695-701. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18439766>.
404. Bradley JD,Paulus R,Graham MV,et al. Phase II trial of postoperative adjuvant paclitaxel/carboplatin and thoracic radiotherapy inresected stage II and IIIA non-small-cell lung cancer: promising long-termresults of the Radiation Therapy Oncology Group--RTOG 9705. J Clin Oncol 2005;23:3480-3487. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15908657>.
405. Feigenberg SJ,Hanlon AL,Langer C,et al. A phase II study of concurrent carboplatin and paclitaxel and thoracic radiotherapy for completely resected stage II and IIIA non-small cell lung cancer. J ThoracOncol 2007;2:287-292. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17409799>.
406. Jaklitsch MT,Herndon JE,2nd,DeCamp MM,Jr.,et al. Nodal downstaging predicts survival following induction chemotherapy for stageIIIA (N2) non-small cell lung cancer in CALGB protocol #8935. J Surg Oncol 2006;94:599-606. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17039491>.
407. Speirs CK,DeWees TA,Rehman S,et al. Heart dose is an independent dosimetric predictor of overall survival in locally advanced non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2010;5:103-109. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20070000>.
408. Wang K,Eblan MJ,Deal AM,et al. Cardiac toxicity after radiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer: Pooled analysis of dose-escalation trials delivering 70 to 90 Gy. J Clin Oncol 2017;35:1387-1394. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28113017>.
409. Al-Halabi H,Paetzold P,Sharp GC,et al. A contralateral esophagus-sparing technique to limit severe esophagitis associated with concurrent high-dose radiation and chemotherapy in patients with thoracic malignancies. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015;92:803-810. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26104934>.
410. Amini A,Yang J,Williamson R,et al. Dose constraints to prevent radiation-induced brachial plexopathy in patients treated for lung cancer.Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82:e391-398. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22284035>.
411. Graham MV,Purdy JA,Emami B,et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small celllung cancer (NSCLC). Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;45:323-329. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10487552>.
412. Palma DA,Senan S,Tsujino K,et al. Predicting radiation pneumonitis after chemoradiation therapy for lung cancer: an internationalindividual patient data meta-analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;85:444-450. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22682812>.
413. Lutz ST,Jones J,Chow E. Role of radiation therapy in palliative careof the patient with cancer. J Clin Oncol 2014;32:2913-2919. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25113773>.
414. McAvoy S,Ciura K,Wei C,et al. Definitive reirradiation for locoregionally recurrent non-small cell lung cancer with proton beam therapy or intensity modulated radiation therapy: predictors of high-grade toxicity and survival outcomes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;85:444-450. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22682812>.



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

2014;90:819-827. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25220718>.

415. Expert Panel on Radiation Oncology-Brain M,Lo SS,Gore EM,et al.ACR Appropriateness Criteria(R) pre-irradiation evaluation and management of brain metastases. J Palliat Med 2014;17:880-886. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24971478>.

416. Expert Panel on Radiation Oncology-Bone M,Lo SS,Lutz ST,et al.ACR Appropriateness Criteria (R) spinal bone metastases. J Palliat Med 2013;16:9-19. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23167547>.

417. Expert Panel On Radiation Oncology-Bone M,Lutz ST,Lo SS,et al.ACR Appropriateness Criteria(R) non-spine bone metastases. J Palliat Med 2012;15:521-526. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22536988>.

418. Patel SH,Robbins JR,Gore EM,et al. ACR Appropriateness Criteria(R) follow-up and retreatment of brain metastases. Am J Clin Oncol 2012;35:302-306. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22609733>.

419. Chang JY,Kestin LL,Barriger RB,et al. ACR Appropriateness Criteria(R) nonsurgical treatment for locally advanced non-small-cell lungcancer: good performance status/definitive intent. Oncology (Williston Park) 2014;28:706-710,712,714 passim. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25140629>.

420. Rosenzweig KE,Chang JY,Chetty IJ,et al. ACR appropriateness criteria nonsurgical treatment for non-small-cell lung cancer: poor performance status or palliative intent. J Am Coll Radiol 2013;10:654-664.Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23890874>.

421. Sejpal S,Komaki R,Tsao A,et al. Early findings on toxicity of proton beam therapy with concurrent chemotherapy for nonsmall cell lung cancer.Cancer 2011;117:3004-3013. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21264827>.

422. Chang JY,Verma V,Li M,et al. Proton beam radiotherapy and concurrent chemotherapy for unresectable stage III non-small cell lungcancer: Final results of a phase 2 study. JAMA Oncol 2017;3:e172032.Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28727865>.

423. Gregoire V,Mackie TR. State of the art on dose prescription,reporting and recording in Intensity-Modulated Radiation Therapy (ICRUreport No. 83). Cancer Radiother 2011;15:555-559. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802333>.

424. Teoh M,Clark CH,Wood K,et al. Volumetric modulated arc therapy:a review of current literature and clinical use in practice. Br J Radiol 2011;84:967-996. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22011829>.

425. 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;29:2305-2311.Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21537034>.

426. Liao ZX,Komaki RR,Thames HD,Jr.,et al. Influence of technologic advances on outcomes in patients with unresectable,locally advanced non-small-cell lung cancer receiving concomitant chemoradiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76:775-781. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19515503>.

427. Terasawa T,Dvorak T,Ip S,et al. Systematic review: charged-particle radiation therapy for cancer. Ann Intern Med 2009;151:556-565. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19755348>.

428. 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 Clin Oncol 2017;35:56-62. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28034064>.

429. Ung Y,Gu C-S,Cline K,et al. An Ontario Clinical Oncology Group (OCOG) randomized trial (PET SMART) of FDG PET/CT in patients with



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

stage 3 non-small cell lung cancer (NSCLC): impact of PET on radiation treatment volumes [Abstract O35.01]. J Thorac Oncol 2011;6:S428.

Available at: <https://journals.lww.com/jto/toc/2011/06001>.

430. MacManus M,Nestle U,Rosenzweig KE,et al. Use of PET and PET/CT for radiation therapy planning: IAEA expert report 2006-2007.Radiother Oncol 2009;91:85-94. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19100641>.

431. Everitt S,Herschtal A,Callahan J,et al. High rates of tumor growth and disease progression detected on serial pretreatment fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomographyscans in radical radiotherapy candidates with nonsmall cell lung cancer. Cancer 2010;116:5030-5037.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20623786>.

432. Mohammed N,Kestin LL,Grills IS,et al. Rapid disease progressionwith delay in treatment of non-small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;79:466-472. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20471184>.

433. Chang JY,Zhang X,Wang X,et al. Significant reduction of normal tissue dose by proton radiotherapy compared with three-dimensional conformal or intensity-modulated radiation therapy in Stage I or Stage IIInon-small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;65:1087-1096. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16682145>.

434. Bush DA,Slater JD,Shin BB,et al. Hypofractionated proton beam radiotherapy for stage I lung cancer. Chest 2004;126:1198-1203. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15486383>.

435. Nihei K,Ogino T,Ishikura S,Nishimura H. High-dose proton beam therapy for Stage I non-small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;65:107-111. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16458447>.

436. Grutters JP,Kessels AG,Pijls-Johannesma M,et al. Comparison ofthe effectiveness of radiotherapy with photons,protons and carbon-ions

for non-small cell lung cancer: a meta-analysis. Radiother Oncol 2010;95:32-40. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19733410>.

437. Keall PJ,Mageras GS,Balter JM,et al. The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76.Med Phys 2006;33:3874-3900. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17089851>.

438. Kong FM,Pan C,Eisbruch A,Ten Haken RK. Physical models andsimpler dosimetric descriptors of radiation late toxicity. Semin Radiat Oncol 2007;17:108-120. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17395041>.

439. Timmerman RD. An overview of hypofractionation and introduction tothis issue of seminars in radiation oncology. Semin Radiat Oncol 2008;18:215-222. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18725106>.

440. 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;25:313-318. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17235046>.

441. Cerfolio RJ,Bryant AS,Jones VL,Cerfolio RM. Pulmonary resectionafter concurrent chemotherapy and high dose (60Gy) radiation for non-small cell lung cancer is safe and may provide increased survival. Eur J Cardiothorac Surg 2009;35:718-723; discussion 723. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19233668>.

442. 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;129:1250-1257. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15942564>.

443. Sonett JR,Suntharalingam M,Edelman MJ,et al. Pulmonary resection after curative intent radiotherapy (>59 Gy) and concurrent



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

chemotherapy in non-small-cell lung cancer. Ann Thorac Surg 2004;78:1200-1205; discussion 1206. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15464470>.

444. ICRU. ICRU Report 50. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements; 1993.

445. ICRU. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Report 62) (Supplement to ICRU Report 50). Bethesda, MD: ICRU; 1999.

446. ICRU Report 83: Prescribing, Recording, and Reporting Intensity-Modulated Photon-Beam Therapy (IMRT). Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements; 2010. Available at: <https://bit.ly/2pBwGkl>.

447. Group IDW, Holmes T, Das R, et al. American Society of Radiation Oncology recommendations for documenting intensity-modulated radiation therapy treatments. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;74:1311-1318. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19616738>.

448. Kong FM, Ritter T, Quint DJ, et al. Consideration of dose limits for organs at risk of thoracic radiotherapy: atlas for lung, proximal bronchial tree, esophagus, spinal cord, ribs, and brachial plexus. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;81:1442-1457. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20934273>.

449. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76:S10-19. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171502>.

450. Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, et al. Radiation dose-volume effects in the lung. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76:S70-76. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171521>.

451. Werner-Wasik M, Yorke E, Deasy J, et al. Radiation dose-volume effects in the esophagus. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76:S86-93. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171523>.

452. Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, et al. Radiation dose-volume effects in the heart. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76:S77-85. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171522>.

453. Kirkpatrick JP, van der Kogel AJ, Schultheiss TE. Radiation dose-volume effects in the spinal cord. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76:S42-49. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171517>.

454. Kong FM, Hayman JA, Griffith KA, et al. Final toxicity results of a radiation-dose escalation study in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC): predictors for radiation pneumonitis and fibrosis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;65:1075-1086. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16647222>.

455. Hernando ML, Marks LB, Bentel GC, et al. Radiation-induced pulmonary toxicity: a dose-volume histogram analysis in 201 patients with lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;51:650-659. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11597805>.

456. Kim TH, Cho KH, Pyo HR, et al. Dose-volumetric parameters for predicting severe radiation pneumonitis after three-dimensional conformal radiation therapy for lung cancer. Radiology 2005;235:208-215. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15703313>.

457. Wang S, Liao Z, Wei X, et al. Analysis of clinical and dosimetric factors associated with treatment-related pneumonitis (TRP) in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with concurrent chemotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;66:1399-1407. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16997503>.

458. Rose J, Rodrigues G, Yaremko B, et al. Systematic review of dose-volume parameters in the prediction of esophagitis in thoracic radiotherapy. Radiother Oncol 2009;91:282-287. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18950881>.

459. Hall WH, Guiou M, Lee NY, et al. Development and validation of a standardized method for contouring the brachial plexus: preliminary



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

dosimetric analysis among patients treated with IMRT for head-and-neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;72:1362-1367. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18448267>.

460. Bezzjak A, Temin S, Franklin G, et al. Definitive and adjuvant radiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 2015;33:2100-2105. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25944914>.

461. Bradley J, Graham MV, Winter K, et al. Toxicity and outcome results of RTOG 9311: a phase I-II dose-escalation study using three-dimensional conformal radiotherapy in patients with inoperable non-small-cell lung carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;61:318-328. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15667949>.

462. Dess RT, Sun Y, Matuszak MM, et al. Cardiac events after radiation therapy: Combined analysis of prospective multicenter Trials for locally advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2017;35:1395-1402. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28301264>.

463. 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. The Lancet Oncology 2015;16:187-199. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25601342>.

464. Cox JD. Are the results of RTOG 0617 mysterious? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82:1042-1044. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22284026>.

465. Bradley JD, Bae K, Graham MV, et al. Primary analysis of the phase II component of a phase I/II dose intensification study using three-dimensional conformal radiation therapy and concurrent chemotherapy for patients with inoperable non-small-cell lung cancer:

RTOG 0117. J Clin Oncol 2010;28:2475-2480. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20368547>.

466. Bradley JD, Moughan J, Graham MV, et al. A phase I/II radiation dose escalation study with concurrent chemotherapy for patients with inoperable stages I to III non-small-cell lung cancer: phase I results of RTOG 0117. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;77:367-372. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20457350>.

467. Schild SE, Fan W, Stinchcombe TE, et al. Toxicity related to radiotherapy dose and targeting strategy: A pooled analysis of cooperative group trials of combined modality therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2019;14:298-303. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30292852>.

468. Kong FM, Ten Haken RK, Schipper MJ, et al. High-dose radiation improved local tumor control and overall survival in patients with inoperable/unresectable non-small-cell lung cancer: long-term results of a radiation dose escalation study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63:324-333. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16168827>.

469. Zhao L, West BT, Hayman JA, et al. High radiation dose may reduce the negative effect of large gross tumor volume in patients with medically inoperable early-stage non-small cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;68:103-110. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17363189>.

470. Wang L, Correa CR, Zhao L, et al. The effect of radiation dose and chemotherapy on overall survival in 237 patients with Stage III non-small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;73:1383-1390. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18929449>.

471. Rosenman JG, Halle JS, Socinski MA, et al. High-dose conformal radiotherapy for treatment of stage IIIA/IIIB non-small-cell lung cancer: technical issues and results of a phase I/II trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;54:348-356. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12243807>.



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

472. Schild SE, McGinnis WL, Graham D, et al. Results of a Phase I trial of concurrent chemotherapy and escalating doses of radiation for unresectable non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1106-1111. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16730134>.
473. Socinski MA, Blackstock AW, Bogart JA, et al. Randomized phase II trial of induction chemotherapy followed by concurrent chemotherapy and dose-escalated thoracic conformal radiotherapy (74 Gy) in stage III non-small-cell lung cancer: CALGB 30105. *J Clin Oncol* 2008;26:2457-2463. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18487565>.
474. Stinchcombe TE, Lee CB, Moore DT, et al. Long-term follow-up of a phase I/II trial of dose escalating three-dimensional conformal thoracic radiation therapy with induction and concurrent carboplatin and paclitaxel in unresectable stage IIIA/B non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008;3:1279-1285. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18978563>.
475. Machtay M, Bae K, Movsas B, et al. Higher biologically effective dose of radiotherapy is associated with improved outcomes for locally advanced non-small cell lung carcinoma treated with chemoradiation: an analysis of the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:425-434. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20980108>.
476. Sun B, Brooks ED, Komaki RU, et al. 7-year follow-up after stereotactic ablative radiotherapy for patients with stage I non-small cell lung cancer: Results of a phase 2 clinical trial. *Cancer* 2017;123:3031-3039. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28346656>.
477. Taremi M, Hope A, Dahele M, et al. Stereotactic body radiotherapy for medically inoperable lung cancer: prospective, single-center study of 108 consecutive patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:967-973. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21377293>.
478. Palussiere J, Chomy F, Savina M, et al. Radiofrequency ablation of stage IA non-small cell lung cancer in patients ineligible for surgery: results of a prospective multicenter phase II trial. *J Cardiothorac Surg* 2018;13:91. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30143031>.
479. Dupuy DE, Fernando HC, Hillman S, et al. Radiofrequency ablation of stage IA non-small cell lung cancer in medically inoperable patients: Results from the American College of Surgeons Oncology Group Z4033(Alliance) trial. *Cancer* 2015;121:3491-3498. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26096694>.
480. Huang BY, Li XM, Song XY, et al. Long-term results of CT-guided percutaneous radiofrequency ablation of inoperable patients with stage I non-small cell lung cancer: A retrospective cohort study. *Int J Surg* 2018;53:143-150. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29555533>.
481. Ambrogi MC, Fanucchi O, Cioni R, et al. Long-term results of radiofrequency ablation treatment of stage I non-small cell lung cancer: a prospective intention-to-treat study. *J Thorac Oncol* 2011;6:2044-2051. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22052222>.
482. Bilal H, Mahmood S, Rajashanker B, Shah R. Is radiofrequency ablation more effective than stereotactic ablative radiotherapy in patients with early stage medically inoperable non-small cell lung cancer? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012;15:258-265. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22581864>.
483. Allibhai Z, Taremi M, Bezjak A, et al. The impact of tumor size on outcomes after stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:1064-1070. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24210082>.
484. 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;84:1060-1070. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22975611>.



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

485. Burdett S, Stewart L, Group PM-a. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: update of an individual patient data meta-analysis. *Lung Cancer* 2005;47:81-83. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15603857>.
486. Gewanter RM, Rosenzweig KE, Chang JY, et al. ACR Appropriateness Criteria: nonsurgical treatment for non-small-cell lung cancer: good performance status/definitive intent. *Curr Probl Cancer* 2010;34:228-249. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20541060>.
487. Perez CA, Pajak TF, Rubin P, et al. Long-term observations of the patterns of failure in patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy. Report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1987;59:1874-1881. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3032394>.
488. Rengan R, Rosenzweig KE, Venkatraman E, et al. Improved local control with higher doses of radiation in large-volume stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:741-747. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15465190>.
489. Mauguen A, Le Pechoux C, Saunders MI, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012;30:2788-2797. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22753901>.
490. Bradley J, Bae K, Choi N, et al. A phase II comparative study of gross tumor volume definition with or without PET/CT fusion in dosimetric planning for non-small-cell lung cancer (NSCLC): primary analysis of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0515. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:e435-e441. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21075551>.
491. 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;72:335-342. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18793953>.
492. Sanuki-Fujimoto N, Sumi M, Ito Y, et al. Relation between elective nodal failure and irradiated volume in non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with radiotherapy using conventional fields and doses. *Radiother Oncol* 2009;91:433-437. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19167118>.
493. Sulman EP, Komaki R, Klopp AH, et al. Exclusion of elective nodal irradiation is associated with minimal elective nodal failure in non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol* 2009;4:5. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19183471>.
494. Rosenzweig KE, Sura S, Jackson A, Yorke E. Involved-field radiation therapy for inoperable non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5557-5561. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17984185>.
495. 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;30:239-244. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17551299>.
496. Fernandes AT, Shen J, Finlay J, et al. Elective nodal irradiation (ENI) vs. involved field radiotherapy (IFRT) for locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A comparative analysis of toxicities and clinical outcomes. *Radiother Oncol* 2010;95:178-184. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20356642>.
497. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23762840>.
498. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stagesIIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of SouthwestOncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol* 1995;13:1880-1892. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7636530>.



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

499. Francis S,Orton A,Stoddard G,*et al.* Sequencing of postoperative radiotherapy and chemotherapy for locally advanced or incompletely resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:333-341. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29236592>.
500. Sher DJ,Fidler MJ,Seder CW,*et al.* Relationship between radiationtherapy dose and outcome in patients treated with neoadjuvant chemoradiation therapy and surgery for stage IIIA non-small cell lung cancer: A population-based,comparative effectiveness analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:307-316. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25838187>.
501. Suntharalingam M,Paulus R,Edelman MJ,*et al.* Radiation therapy oncology group protocol 02-29: a phase II trial of neoadjuvant therapy withconcurrent chemotherapy and full-dose radiation therapy followed by surgical resection and consolidative therapy for locally advanced non-small cell carcinoma of the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:456-463. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22543206>.
502. Kelsey CR,Light KL,Marks LB. Patterns of failure after resection of non-small-cell lung cancer: implications for postoperative radiation therapyvolumes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1097-1105. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16682136>.
503. 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 ThoracOncol* 2015;10:148-155. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25325781>.
504. Lally BE,Zelterman D,Colasanto JM,*et al.* Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance,epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol* 2006;24:2998-3006. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16769986>.
505. Spoelstra FO,Senan S,Le Pechoux C,*et al.* Variations in target volume definition for postoperative radiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer: analysis of an international contouring study. *Int J RadiatOncol Biol Phys* 2010;76:1106-1113. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19560881>.
506. Rodrigues G,Videtic GM,Sur R,*et al.* Palliative thoracic radiotherapyin lung cancer: An American Society for Radiation Oncology evidence-based clinical practice guideline. *Pract Radiat Oncol* 2011;1:60-71. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25740118>.
507. Rodrigues G,Macbeth F,Burmeister B,*et al.* Consensus statement on palliative lung radiotherapy: third international consensus workshop onpalliative radiotherapy and symptom control. *Clin Lung Cancer* 2012;13:1-5. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21729656>.
508. Chen AB,Cronin A,Weeks JC,*et al.* Palliative radiation therapy practice in patients with metastatic non-small-cell lung cancer: a CancerCare Outcomes Research and Surveillance Consortium (CanCORS) Study. *J Clin Oncol* 2013;31:558-564. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23295799>.
509. Chow E,Harris K,Fan G,*et al.* Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007;25:1423-1436. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17416863>.
510. Lutz S,Berk L,Chang E,*et al.* Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol BiolPhys* 2011;79:965-976. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21277118>.
511. Cross CK,Berman S,Buswell L,*et al.* Prospective study of palliative hypofractionated radiotherapy (8.5 Gy x 2) for patients with symptomatic non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1098-1105. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15001250>.
512. A Medical Research Council (MRC) randomised trial of palliative radiotherapy with two fractions or a single fraction in patients with



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

inoperable non-small-cell lung cancer (NSCLC) and poor performance status. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. Br J Cancer 1992;65:934-941. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1377484>.

513. Koshy M,Malik R,Mahmood U,et al. Comparative effectiveness of aggressive thoracic radiation therapy and concurrent chemoradiation therapy in metastatic lung cancer. Pract Radiat Oncol 2015;5:374-382. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26412340>.

514. 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;15:346-355. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24894943>.

515. Milano MT,Katz AW,Okunieff P. Patterns of recurrence after curative-intent radiation for oligometastases confined to one organ. Am J Clin Oncol 2010;33:157-163. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19770627>.

516. Salama JK,Chmura SJ,Mehta N,et al. An initial report of a radiation dose-escalation trial in patients with one to five sites of metastatic disease.Clin Cancer Res 2008;14:5255-5259. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18698045>.

517. Gomez DR,Blumenschein GR,Jr.,Lee JJ,et al. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre,randomised,controlled,phase 2 study. Lancet Oncol 2016;17:1672-1682. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27789196>.

518. Iyengar P,Wardak Z,Gerber DE,et al. Consolidative radiotherapy for limited metastatic non-small-cell lung cancer: A phase 2 randomized clinical trial. JAMA Oncol 2018;4:e173501. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28973074>.

519. Gomez DR,Tang C,Zhang J,et al. Local consolidative therapy vs. maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer: Long-term results of a multi-institutional,phase II,randomized study. J Clin Oncol 2019;37:1558-1565. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31067138>.

520. Petty WJ,Urbanic JJ,Ahmed T,et al. Long-term outcomes of a phase 2 trial of chemotherapy with consolidative radiation therapy for oligometastatic non-small cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2018;102:527-535. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30003996>.

521. Falkson CB,Vella ET,Yu E,et al. Guideline for radiotherapy with curative intent in patients with early-stage medically inoperable non-small-cell lung cancer. Curr Oncol 2017;24:e44-e49. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28270731>.

522. Dahele M,Senan S. The role of stereotactic ablative radiotherapy for early-stage and oligometastatic non-small cell lung cancer: evidence for changing paradigms. Cancer Res Treat 2011;43:75-82. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21811422>.

523. Heinzerling JH,Kavanagh B,Timmerman RD. Stereotactic ablative radiation therapy for primary lung tumors. Cancer J 2011;17:28-32. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21263264>.

524. Potters L,Kavanagh B,Galvin JM,et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guideline for the performance of stereotactic body radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76:326-332. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20117285>.

525. 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;140:377-386. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20400121>.

526. Guckenberger M,Andratschke N,Alheit H,et al. Definition of stereotactic body radiotherapy: principles and practice for the treatment of



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

stage I non-small cell lung cancer. Strahlenther Onkol 2014;190:26-33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24052011>.

527. 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;81:1352-1358. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20638194>.

528. 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;27:3290-3296. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19414667>.

529. Iyengar P, Westover K, Timmerman RD. Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for non-small cell lung cancer. Semin Respir Crit Care Med 2013;34:845-854. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24258574>.

530. Nagata Y, Hiraoka M, Shibata T, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy For T1N0M0 Non-small Cell Lung Cancer: First Report for Inoperable Population of a Phase II Trial by Japan Clinical Oncology Group (JCOG 0403). International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics 2012;84:S46. Available at: [https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(12\)01274-6/abstract](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(12)01274-6/abstract).

531. 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;28:5153-5159. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21041709>.

532. Widder J, Postmus D, Ubbels JF, et al. Survival and quality of life after stereotactic or 3D-conformal radiotherapy for inoperable early-stage lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;81:e291-297. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21640503>.

533. Bradley JD, El Naqa I, Drzymala RE, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung cancer: the pattern of

failure is distant. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;77:1146-1150. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19800181>.

534. Senthil S, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, et al. Patterns of disease recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for early stage non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis. Lancet Oncol 2012;13:802-809. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22727222>.

535. Fakiris AJ, McGarry RC, Yiannoutsos CT, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung carcinoma: four-year results of a prospective phase II study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;75:677-682. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19251380>.

536. van den Berg LL, Klinkenberg TJ, Groen HJM, Widder J. Patterns of recurrence and survival after surgery or stereotactic radiotherapy for early-stage NSCLC. J Thorac Oncol 2015;10:826-831. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25629639>.

537. Verstegen NE, Oosterhuis JW, Palma DA, et al. Stage I-II non-small-cell lung cancer treated using either stereotactic ablative radiotherapy (SABR) or lobectomy by video-assisted thoracoscopic surgery (VATS): outcomes of a propensity score-matched analysis. Ann Oncol 2013;24:1543-1548. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23425947>.

538. Nagata Y, Hiraoka M, Shibata T, et al. A phase II trial of stereotactic body radiation therapy for operable T1N0M0 non-small cell lung cancer: Japan Clinical Oncology Group (JCOG0403). International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics 2010;78:S27-S28. Available at: [https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(10\)01078-3/abstract](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(10)01078-3/abstract).

539. Lagerwaard FJ, Verstegen NE, Haasbeek CJ, et al. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy in patients with potentially operable stage I non-small cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;83:348-353. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22104360>.



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

540. Shirvani SM,Jiang J,Chang JY,et al. Lobectomy,sublobar resection, and stereotactic ablative radiotherapy for early-stage non-smallcell lung cancers in the elderly. *JAMA Surg* 2014;149:1244-1253. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25321323>.
541. Timmerman RD,Paulus R,Pass HI,et al. RTOG 0618: Stereotacticbody radiation therapy (SBRT) to treat operable early-stage lung cancer patients [abstract]. *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl 15):Abstract 7523. Available at:
542. Matsuo Y,Shibuya K,Nagata Y,et al. Preliminary report of late recurrences,at 5 years or more,after stereotactic body radiation therapyfor non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012;7:453-456. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22252562>.
543. MA IJ,Shoni M,Siegert C,et al. Survival after stereotactic body radiation therapy for clinically diagnosed or biopsy-proven early-stage NSCLC: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Oncol* 2019;14:583-595. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30721798>.
544. Rusthoven CG,Kavanagh BD,Karam SD. Improved survival with stereotactic ablative radiotherapy (SABR) over lobectomy for early stage non-small cell lung cancer (NSCLC): addressing the fallout of disruptive randomized data. *Ann Transl Med* 2015;3:149. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26244136>.
545. Chang JY,Senan S,Paul MA,et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lungcancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol* 2015;16:630-637. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25981812>.
546. Kunkler IH,Audisio R,Belkacemi Y,et al. Review of current best practice and priorities for research in radiation oncology for elderly patientswith cancer: the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) task force. *Ann Oncol* 2014;25:2134-2146. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24625455>.
547. Shultz DB,Filippi AR,Thariat J,et al. Stereotactic ablative radiotherapy for pulmonary oligometastases and oligometastatic lungcancer. *J Thorac Oncol* 2014;9:1426-1433. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25170641>.
548. Filippi AR,Badellino S,Guarneri A,et al. Outcomes of single fraction stereotactic ablative radiotherapy for lung metastases. *Technol Cancer Res Treat* 2014;13:37-45. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23819496>.
549. Chan NK,Abdullah KG,Lubelski D,et al. Stereotactic radiosurgery for metastatic spine tumors. *J Neurosurg Sci* 2014;58:37-44. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24614791>.
550. Ojerholm E,Lee JY,Kolker J,et al. Gamma Knife radiosurgery tofour or more brain metastases in patients without prior intracranial radiation or surgery. *Cancer Med* 2014;3:565-571. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24510602>.
551. Timmerman RD,Herman J,Cho LC. Emergence of stereotactic body radiation therapy and its impact on current and future clinical practice. *J Clin Oncol* 2014;32:2847-2854. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25113761>.
552. Salazar OM,Sandhu TS,Lattin PB,et al. Once-weekly,high-dose stereotactic body radiotherapy for lung cancer: 6-year analysis of 60 early-stage,42 locally advanced,and 7 metastatic lung cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:707-715. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18455322>.
553. Guckenberger M,Wulf J,Mueller G,et al. Dose-response relationship for image-guided stereotactic body radiotherapy of pulmonarytumors: relevance of 4D dose calculation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:47-54. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18977095>.
554. Zhang X,Liu H,Balter P,et al. Positron emission tomography for assessing local failure after stereotactic body radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

2012;83:1558-1565. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22572078>.

555. Hoopes DJ,Tann M,Fletcher JW,et al. FDG-PET and stereotacticbody radiotherapy (SBRT) for stage I non-small-cell lung cancer. Lung Cancer 2007;56:229-234. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17353064>.

556. Chen F,Matsuo Y,Yoshizawa A,et al. Salvage lung resection for non-small cell lung cancer after stereotactic body radiotherapy in initiallyoperable patients. J Thorac Oncol 2010;5:1999-2002. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21102261>.

557. Neri S,Takahashi Y,Terashi T,et al. Surgical treatment of local recurrence after stereotactic body radiotherapy for primary and metastaticlung cancers. J Thorac Oncol 2010;5:2003-2007. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21102262>.

558. Hearn JW,Videtic GM,Djemil T,Stephans KL. Salvage stereotactic body radiation therapy (SBRT) for local failure after primary lung SBRT. IntJ Radiat Oncol Biol Phys 2014;90:402-406. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25017480>.

559. Trakul N,Harris JP,Le QT,et al. Stereotactic ablative radiotherapyfor reirradiation of locally recurrent lung tumors. J Thorac Oncol 2012;7:1462-1465. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895143>.

560. Kilburn JM,Kuremsky JG,Blackstock AW,et al. Thoracic re-irradiation using stereotactic body radiotherapy (SBRT) techniques asfirst or second course of treatment. Radiother Oncol 2014;110:505-510. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24444530>.

561. Zhao L,Zhou S,Balter P,et al. Planning target volume D95 and mean dose should be considered for optimal local control for stereotacticablative radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016;95:1226-1235. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27209498>.

562. Baker R,Han G,Sarangkasiri S,et al. Clinical and dosimetric predictors of radiation pneumonitis in a large series of patients treated withstereotactic body radiation therapy to the lung. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;85:190-195. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22929858>.

563. Chang JY,Bezjak A,Mornex F,Committee IART. Stereotactic ablative radiotherapy for centrally located early stage non-small-cell lungcancer: what we have learned. J Thorac Oncol 2015;10:577-585. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25514807>.

564. Chang JY,Li QQ,Xu QY,et al. Stereotactic ablative radiation therapyfor centrally located early stage or isolated parenchymal recurrences of non-small cell lung cancer: how to fly in a "no fly zone". Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014;88:1120-1128. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24661665>.

565. Hadziahmetovic M,Loo BW,Timmerman RD,et al. Stereotactic body radiation therapy (stereotactic ablative radiotherapy) for stage I non-small cell lung cancer--updates of radiobiology,techniques, and clinical outcomes. Discov Med 2010;9:411-417. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20515609>.

566. Hara R,Itami J,Kondo T,et al. Clinical outcomes of single-fraction stereotactic radiation therapy of lung tumors. Cancer 2006;106:1347-1352. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16475150>.

567. Chang JY,Balter PA,Dong L,et al. Stereotactic body radiation therapy in centrally and superiorly located stage I or isolated recurrent non-small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;72:967-971.Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18954709>.

568. Takeda A,Sanuki N,Kunieda E,et al. Stereotactic body radiotherapyfor primary lung cancer at a dose of 50 Gy total in five fractions to the periphery of the planning target volume calculated using a superposition algorithm. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;73:442-448. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18990507>.



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

569. Stephans KL,Djemil T,Reddy CA,et al. A comparison of two stereotactic body radiation fractionation schedules for medically inoperable stage I non-small cell lung cancer: the Cleveland Clinic experience. *J Thorac Oncol* 2009;4:976-982. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19633473>.
570. Jin JY,Kong FM,Chetty IJ,et al. Impact of fraction size on lung radiation toxicity: hypofractionation may be beneficial in dose escalation of radiotherapy for lung cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:782-788. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19577855>.
571. Onishi H,Shirato H,Nagata Y,et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol* 2007;2:S94-100. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17603311>.
572. Lagerwaard FJ,Haasbeek CJ,Smit EF,et al. Outcomes of risk-adapted fractionated stereotactic radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:685-692. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18164849>.
573. Liu MB,Eclov NC,Trakul N,et al. Clinical impact of dose overestimation by effective path length calculation in stereotactic ablative radiation therapy of lung tumors. *Pract Radiat Oncol* 2013;3:294-300. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24674401>.
574. Xiao Y,Papiez L,Paulus R,et al. Dosimetric evaluation of heterogeneity corrections for RTOG 0236: stereotactic body radiotherapy of inoperable stage I-II non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:1235-1242. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19251095>.
575. Timmerman R,McGarry R,Yiannoutsos C,et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4833-4839. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17050868>.
576. Chaudhuri AA,Tang C,Binkley MS,et al. Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for treatment of central and ultra-central lung tumors. *Lung Cancer* 2015;89:50-56. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25997421>.
577. Haseltine JM,Rimner A,Gelblum DY,et al. Fatal complications after stereotactic body radiation therapy for central lung tumors abutting the proximal bronchial tree. *Pract Radiat Oncol* 2016;6:e27-33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26577006>.
578. Bezjak A,Paulus R,Gaspar LE,et al. Safety and efficacy of a five-fraction stereotactic body radiotherapy schedule for centrally located non-small-cell lung cancer: NRG Oncology/RTOG 0813 trial. *J Clin Oncol* 2019;37:1316-1325. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30943123>.
579. Bezjak A,Paulus R,Gaspar LE,et al. Primary study endpoint analysis for NRG Oncology/RTOG 0813 trial of stereotactic body radiationtherapy (SBRT) for centrally located non-small cell lung cancer (NSCLC). *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 2016;94:5-6. Available at: <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.10.040>.
580. Fleckenstein J,Petroff A,Schafers HJ,et al. Long-term outcomes in radically treated synchronous vs. metachronous oligometastatic non-small-cell lung cancer. *BMC Cancer* 2016;16:348. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27255302>.
581. 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 (Net01282450). *J Thorac Oncol* 2012;7:1547-1555. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22982655>.
582. Chawla S,Chen Y,Katz AW,et al. Stereotactic body radiotherapy for treatment of adrenal metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:71-75. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19250766>.



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

583. Scorsetti M, Alongi F, Filippi AR, et al. Long-term local control achieved after hypofractionated stereotactic body radiotherapy for adrenal gland metastases: a retrospective analysis of 34 patients. *Acta Oncol* 2012;51:618-623. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22263925>.
584. 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;7:1807-1814. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23154552>.
585. Gan GN, Weickhardt AJ, Scheier B, et al. Stereotactic radiation therapy can safely and durably control sites of extra-central nervous system oligoprogressive disease in anaplastic lymphoma kinase-positive lung cancer patients receiving crizotinib. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:892-898. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24462383>.
586. 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;32:3824-3830. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25349291>.
587. Takeda M, Okamoto I, Nakagawa K. Clinical impact of continuing crizotinib administration after isolated central nervous system progression in patients with lung cancer positive for ALK rearrangement. *J Thorac Oncol* 2013;8:654-657. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23584297>.
588. Bogart JA, Hodgson L, Seagren SL, et al. Phase I study of accelerated conformal radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer in patients with pulmonary dysfunction: CALGB 39904. *J Clin Oncol* 2010;28:202-206. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19933904>.
589. Cheung P, Faria S, Ahmed S, et al. Phase II study of accelerated hypofractionated three-dimensional conformal radiotherapy for stage T1-3
590. Sura S, Yorke E, Jackson A, Rosenzweig KE. High-dose radiotherapy for the treatment of inoperable non-small cell lung cancer. *Cancer J* 2007;13:238-242. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17762758>.
591. Hu C, Chang EL, Hassenbusch SJ, et al. Nonsmall cell lung cancer presenting with synchronous solitary brain metastasis. *Cancer* 2006;106:1998-2004. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16572401>.
592. 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;81:77-84. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20800380>.
593. Sun A, Bae K, Gore EM, et al. Phase III trial of prophylactic cranial irradiation compared with observation in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer: neurocognitive and quality-of-life analysis. *J Clin Oncol* 2011;29:279-286. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21135267>.
594. Tallet AV, Azria D, Barlesi F, et al. Neurocognitive function impairment after whole brain radiotherapy for brain metastases: actual assessment. *Radiat Oncol* 2012;7:77. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22640600>.
595. Li J, Bentzen SM, Renschler M, Mehta MP. Regression after whole-brain radiation therapy for brain metastases correlates with survival and improved neurocognitive function. *J Clin Oncol* 2007;25:1260-1266. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17401015>.
596. Aoyama H, Tago M, Kato N, et al. Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol*



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

Phys 2007;68:1388-1395. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17674975>.

597. 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;10:1037-1044. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19801201>.

598. Yamamoto M,Serizawa T,Shuto T,et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. Lancet Oncol 2014;15:387-395. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24621620>.

599. Brown PD,Jaeckle K,Ballman KV,et al. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2016;316:401-409. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27458945>.

600. Suh JH,Videtic GM,Aref AM,et al. ACR Appropriateness Criteria: single brain metastasis. Curr Probl Cancer 2010;34:162-174. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20541055>.

601. Marsh JC,Gieda BT,Herskovic AM,Abrams RA. Cognitive Sparing during the Administration of Whole Brain Radiotherapy and Prophylactic Cranial Irradiation: Current Concepts and Approaches. J Oncol 2010;2010:198208. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20671962>.

602. Gondi V,Pugh SL,Tome WA,et al. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial. J Clin Oncol 2014;32:3810-3816. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25349290>.

603. Mulvenna P,Nankivell M,Barton R,et al. Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating

patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ): results from a phase3,non-inferiority,randomised trial. Lancet 2016;388:2004-2014. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27604504>.

604. Chen L,Douglass J,Kleinberg L,et al. Concurrent Immune Checkpoint Inhibitors and Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases in Non-Small Cell Lung Cancer,Melanoma, and Renal Cell Carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2018;100:916-925. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29485071>.

605. Koenig JL,Shi S,Sborov K,et al. Adverse Radiation Effect and Disease Control in Patients Undergoing Stereotactic Radiosurgery and Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Brain Metastases. World Neurosurg 2019;126:e1399-e1411. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30902777>.

606. Kalkanis SN,Kondziolka D, Gaspar LE,et al. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. J Neurooncol 2010;96:33-43. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19960230>.

607. Gaspar LE,Mehta MP,Patchell RA,et al. The role of whole brain radiation therapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. J Neurooncol 2010;96:17-32. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19960231>.

608. Mintz A,Perry J,Spithoff K,et al. Management of single brain metastasis: a practice guideline. Curr Oncol 2007;14:131-143. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17710205>.

609. 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;322:494-500. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2405271>.



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

610. Linskey ME, Andrews DW, Asher AL, et al. The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010;96:45-68. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19960227>.
611. 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;295:2483-2491. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16757720>.
612. Abe E, Aoyama H. The role of whole brain radiation therapy for the management of brain metastases in the era of stereotactic radiosurgery. *Curr Oncol Rep* 2012;14:79-84. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22006098>.
613. Mehta MP, Paleologos NA, Mikkelsen T, et al. The role of chemotherapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010;96:71-83. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19960229>.
614. Ellis TL, Neal MT, Chan MD. The role of surgery, radiosurgery and whole brain radiation therapy in the management of patients with metastatic brain tumors. *Int J Surg Oncol* 2012;2012:952345. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22312545>.
615. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 1998;280:1485-1489. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9809728>.
616. Ammirati M, Cobbs CS, Linskey ME, et al. The role of retreatment in the management of recurrent/progressive brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010;96:85-96. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19957016>.
617. Magnuson WJ, Lester-Coll NH, Wu AJ, et al. Management of Brain Metastases in Tyrosine Kinase Inhibitor-Naïve Epidermal Growth Factor Receptor-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer: A Retrospective Multi-Institutional Analysis. *J Clin Oncol* 2017;35:1070-1077. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28113019>.
618. 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;25 Suppl 3:iii27-39. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25115305>.
619. 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;4:CD003869. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22513917>.
620. Chang WS, Kim HY, Chang JW, et al. Analysis of radiosurgical results in patients with brain metastases according to the number of brain lesions: is stereotactic radiosurgery effective for multiple brain metastases? *J Neurosurg* 2010;113 Suppl:73-78. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21121789>.
621. 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;18:259-273 e258. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28162945>.
622. 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;350:351-360. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14736927>.
623. 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;352:2589-2597. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15972865>.
624. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

IB-IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2006;7:719-727. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945766>.

625. Song WA,Zhou NK,Wang W,et al. Survival benefit of neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: an updated meta-analysis of 13 randomized control trials. J Thorac Oncol 2010;5:510-516. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20107424>.

626. Scagliotti GV,Pastorino U,Vansteenkiste JF,et al. Randomized phase III study of surgery alone or surgery plus preoperative cisplatin and gemcitabine in stages IB to IIIA non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2012;30:172-178. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22124104>.

627. Depierre A,Milleron B,Moro-Sibilot D,et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0),II, and IIIa non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2002;20:247-253. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11773176>.

628. Rosell R,Gomez-Codina J,Camps C,et al. Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial. Lung Cancer 1999;26:7-14. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10574676>.

629. Roth JA,Fossella F,Komaki R,et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 1994;86:673-680. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8158698>.

630. Felip E,Rosell R,Maestre JA,et al. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2010;28:3138-3145. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20516435>.

631. Pisters KM,Vallieres E,Crowley JJ,et al. Surgery with or without preoperative paclitaxel and carboplatin in early-stage non-small-cell lung cancer: Southwest Oncology Group Trial S9900,an intergroup,randomized,phase III trial. J Clin Oncol 2010;28:1843-1849. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20231678>.

632. Westeel V,Quoix E,Puyraveau M,et al. A randomised trial comparing preoperative to perioperative chemotherapy in early-stage non-small-cell lung cancer (IFCT 0002 trial). Eur J Cancer 2013;49:2654-2664. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23735703>.

633. Group NM-aC. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. Lancet 2014;383:1561-1571. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24576776>.

634. 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;103:1452-1460. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21903745>.

635. 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;28:2181-2190. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20351327>.

636. Socinski MA,Rosenman JG,Halle J,et al. Dose-escalating conformal thoracic radiation therapy with induction and concurrent carboplatin/paclitaxel in unresectable stage IIIA/B nonsmall cell lung carcinoma: a modified phase I/II trial. Cancer 2001;92:1213-1223. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11571735>.

637. 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;17:2692-2699. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561343>.



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

638. Rugo HS,Klein P,Melin SA,et al. Association Between Use of a Scalp Cooling Device and Alopecia After Chemotherapy for Breast Cancer. JAMA 2017;317:606-614. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28196257>.
639. Rugo HS,Melin SA,Voigt J. Scalp cooling with adjuvant/neoadjuvant chemotherapy for breast cancer and the risk of scalp metastases: systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat 2017;163:199-205. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28275922>.
640. Nangia J,Wang T,Osborne C,et al. Effect of a Scalp Cooling Deviceon Alopecia in Women Undergoing Chemotherapy for Breast Cancer: TheSCALP Randomized Clinical Trial. JAMA 2017;317:596-605. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28196254>.
641. Smetanay K,Junio P,Feisst M,et al. COOLHAIR: a prospective randomized trial to investigate the efficacy and tolerability of scalp coolingin patients undergoing (neo)adjuvant chemotherapy for early breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2019;173:135-143. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30255454>.
642. Lemieux J,Provencher L,Perron L,et al. No effect of scalp coolingon survival among women with breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2015;149:263-268. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25511368>.
643. Socinski MA,Evans T,Gettinger S,et al. Treatment of stage IV 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;143:e341S-e368S. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649446>.
644. Azzoli CG,Temin S,Aliff T,et al. 2011 Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Updateon Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2011;29:3825-3831. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21900105>.

645. Azzoli CG,Baker S,Jr.,Temin S,et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IVnon-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2009;27:6251-6266. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19917871>.

646. Group NM-AC. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematicreview and meta-analysis of individual patient data from 16 randomizedcontrolled trials. J Clin Oncol 2008;26:4617-4625. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18678835>.

647. Souquet PJ,Chauvin F,Boissel JP,et al. Polychemotherapy in advanced non small cell lung cancer: a meta-analysis. Lancet 1993;342:19-21. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8100290>.

648. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. BMJ 1995;311:899-909. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7580546>.

649. Bakitas MA,El-Jawahri A,Farquhar M,et al. The TEAM Approach to Improving Oncology Outcomes by Incorporating Palliative Care in Practice. J Oncol Pract 2017;13:557-566. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28898605>.

650. Temel JS,Greer JA,Muzikansky A,et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2010;363:733-742. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818875>.

651. Yates P,Schofield P,Zhao I,Currow D. Supportive and palliativecare for lung cancer patients. J Thorac Dis 2013;5 Suppl 5:S623-628. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24163753>.

652. Ford DW,Koch KA,Ray DE,Selecky PA. Palliative and end-of-life care in lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer,3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

guidelines. Chest 2013;143:e498S-e512S. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649453>.

653. Aizer AA, Chen MH, McCarthy EP, et al. Marital status and survival in patients with cancer. J Clin Oncol 2013;31:3869-3876. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24062405>.

654. Basch E, Barbera L, Kerrigan CL, Velikova G. Implementation of Patient-Reported Outcomes in Routine Medical Care. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2018;38:122-134. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30231381>.

655. Stover AM, Tompkins Stricker C, Hammelef K, et al. Using Stakeholder Engagement to Overcome Barriers to Implementing Patient-reported Outcomes (PROs) in Cancer Care Delivery: Approaches From 3 Prospective Studies. Med Care 2019;57 Suppl 5 Suppl 1:S92-S99. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30985602>.

656. Basch EM, Deal AM, Dueck AC, et al. Overall survival results of a randomized trial assessing patient-reported outcomes for symptom monitoring during routine cancer treatment [abstract]. J Clin Oncol 2017;35:Abstract LBA2. Available at:
<https://meetinglibrary.asco.org/record/147027/abstract>.

657. Magilligan DJ, Jr., Duvernoy C, Malik G, et al. Surgical approach to lung cancer with solitary cerebral metastasis: twenty-five years' experience. Ann Thorac Surg 1986;42:360-364. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3767508>.

658. Arriagada R, Dunant A, Pignon JP, et al. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant Cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. J Clin Oncol 2010;28:35-42. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19933916>.

659. Butts CA, Ding K, Seymour L, et al. Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10. J Clin Oncol 2010;28:29-34. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19933915>.

660. Douillard JY, Tribodet H, Aubert D, et al. Adjuvant cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer: subgroup analysis of the Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation. J Thorac Oncol 2010;5:220-228. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20027124>.

661. Kreuter M, Vansteenkiste J, Fischer JR, et al. Randomized phase 2 trial on refinement of early-stage NSCLC adjuvant chemotherapy with cisplatin and pemetrexed versus cisplatin and vinorelbine: the TREAT study. Ann Oncol 2013;24:986-992. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23161898>.

662. Petrelli F, Barni S. Non-cancer-related mortality after cisplatin-based adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer: a study-level meta-analysis of 16 randomized trials. Med Oncol 2013;30:641. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23813019>.

663. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. J Clin Oncol 2008;26:3552-3559. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18506026>.

664. Wisnivesky JP, Smith CB, Packer S, et al. Survival and risk of adverse events in older patients receiving postoperative adjuvant chemotherapy for resected stages II-IIIA lung cancer: observational cohort study. BMJ 2011;343:d4013. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21757436>.

665. Strauss GM, Herndon J, Maddaus MA, et al. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633 [abstract]. J Clin Oncol 2004;22 (Suppl 14):Abstract 7019. Available at:
https://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/22/14_suppl/7019.

666. Strauss GM, Herndon JE, II, Maddaus MA, et al. Adjuvant chemotherapy in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Update of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) protocol 9633 [abstract]. J Clin



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

Oncol 2006;24 (Suppl 18):Abstract 7007. Available at:

https://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/24/18_suppl/7007.

667. 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;26:5043-5051.
Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18809614>.

668. 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;18:317-323. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17079694>.

669. Katz A, Saad ED. CALGB 9633: an underpowered trial with a methodologically questionable conclusion. J Clin Oncol 2009;27:2300-2301; author reply 2301-2302. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19332712>.

670. Kreuter M, Vansteenkiste J, Fischer JR, et al. Three-Year Follow-Up of a Randomized Phase II Trial on Refinement of Early-Stage NSCLC Adjuvant Chemotherapy with Cisplatin and Pemetrexed versus Cisplatin and Vinorelbine (the TREAT Study). J Thorac Oncol 2016;11:85-93.
Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26762743>.

671. Kris MG, Gaspar LE, Chaft JE, et al. Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I to IIIA Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancers: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 2017;35:2960-2974. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28437162>.

672. 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;30:3516-3524. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22949150>.

673. 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;21:3016-3024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12837811>.

674. Usami N, Yokoi K, Hasegawa Y, et al. Phase II study of carboplatin and gemcitabine as adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer: a report from the Central Japan Lung Study Group, CJLSG 0503 trial. Int J Clin Oncol 2010;15:583-587.
Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20714770>.

675. Zhang L, Ou W, Liu Q, et al. Pemetrexed plus carboplatin as adjuvant chemotherapy in patients with curative resected non-squamous non-small cell lung cancer. Thorac Cancer 2014;5:50-56. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26766972>.

676. Schmid-Bindert G, Engel-Riedel W, Reck M, et al. A randomized Phase 2 study of pemetrexed in combination with cisplatin or carboplatin as adjuvant chemotherapy in patients with completely resected stage IB or II Non-Small-Cell Lung Cancer. Lung Cancer 2015;90:397-404. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26791798>.

677. Kim YH, Hirabayashi M, Togashi Y, et al. Phase II study of carboplatin and pemetrexed in advanced non-squamous, non-small-cell lung cancer: Kyoto Thoracic Oncology Research Group Trial 0902. Cancer Chemother Pharmacol 2012;70:271-276. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22752216>.

678. Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 1990;323:940-945.
Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2169587>.

679. Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

non-small-cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients. J Natl Cancer Inst 1991;83:417-423. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1847977>.

680. 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;326:524-530. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1310160>.

681. Dillman RO, Seagren SL, Herndon J, et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer: Five-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 1993;12:329. Available at:

682. Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, et al. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. J Natl Cancer Inst 1996;88:1210-1215. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8780630>.

683. Sause W, Kolesar P, Taylor SI, et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. Chest 2000;117:358-364. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10669675>.

684. O'Rourke N, Roque IFM, Farre Bernado N, Macbeth F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev 2010;CD002140. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20556756>.

685. Baumann M, Herrmann T, Koch R, et al. Final results of the randomized phase III CHARTWEL-trial (ARO 97-1) comparing hyperfractionated-accelerated versus conventionally fractionated radiotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC). Radiother Oncol 2011;100:76-85. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21757247>.

686. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, et al. Treatment of stage III 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;143:e314S-e340S. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649445>.

687. Atagi S, Kawahara M, Yokoyama A, et al. Thoracic radiotherapy with or without daily low-dose carboplatin in elderly patients with non-small-cell lung cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial by the Japan Clinical Oncology Group (JCOG0301). Lancet Oncol 2012;13:671-678. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22622008>.

688. Atagi S, Mizusawa J, Ishikura S, et al. Chemoradiotherapy in Elderly Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Follow-Up of a Randomized Trial (JCOG0301). Clin Lung Cancer 2018;19:e619-e627. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29887243>.

689. Hancock JG, Rosen JE, Antonicelli A, et al. Impact of adjuvant treatment for microscopic residual disease after non-small cell lung cancer surgery. Ann Thorac Surg 2015;99:406-413. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25528723>.

690. Rosell R, Gatzemeier U, Betticher DC, et al. Phase III randomised trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a cooperative multinational trial. Ann Oncol 2002;13:1539-1549. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12377641>.

691. 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;34:953-962. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26811519>.

692. Ezer N, Smith CB, Galsky MD, et al. Cisplatin vs. carboplatin-based chemoradiotherapy in patients >65 years of age with stage III non-small cell lung cancer. Radiother Oncol 2014;112:272-278. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25150635>.



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

693. Albain KS,Crowley JJ,Turrisi AT,3rd,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;20:3454-3460. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12177106>.

694. 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;23:5883-5891. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16087941>.

695. Santana-Davila R,Devisetty K,Szabo A,et al. Cisplatin and etoposide versus carboplatin and paclitaxel with concurrent radiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer: an analysis of Veterans Health Administration data. J Clin Oncol 2015;33:567-574. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25422491>.

696. 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;87:232-240. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25650301>.

697. 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;29:3120-3125. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21747084>.

698. Vokes EE,Senan S,Treat JA,Iscoe NA. PROCLAIM: A phase III study of pemetrexed,cisplatin, and radiation therapy followed by consolidation pemetrexed versus etoposide,cisplatin, and radiation therapy followed by consolidation cytotoxic chemotherapy of choice in locally advanced stage III non-small-cell lung cancer of other than predominantly squamous cell histology. Clin Lung Cancer 2009;10:193-198. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19443340>.

699. Antonia SJ,Villegas A,Daniel D,et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. N Engl J Med 2018;379:2342-2350. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30280658>.

700. Gray JE,Villegas A,Daniel D,et al. Three-Year Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC-Update from PACIFIC. J Thorac Oncol 2020;15:288-293. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31622733>.

701. Hui R,Ozguroglu M,Villegas A,et al. Patient-reported outcomes with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III,unresectable non-small-cell lung cancer (PACIFIC): a randomised,controlled,phase 3 study. Lancet Oncol 2019;20:1670-1680. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31601496>.

702. Smit EF,van Meerbeeck JP,Lianes P,et al. Three-arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group--EORTC 08975. J Clin Oncol 2003;21:3909-3917. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14581415>.

703. Zatloukal P,Petrzelka 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;46:87-98. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15364136>.

704. Scagliotti GV,Parikh P,yon Pawel J,et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2008;26:3543-3551. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18506025>.

705. 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



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

Oncology Group trial. J Clin Oncol 2001;19:3210-3218. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11432888>.

706. 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;346:92-98. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11784875>.

707. Santana-Davila R,Szabo A,Arce-Lara C,et al. Cisplatin versus carboplatin-based regimens for the treatment of patients with metastatic lung cancer. An analysis of Veterans Health Administration data. J ThoracOncol 2014;9:702-709. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24662458>.

708. Grossi F,Kubota K,Cappuzzo F,et al. Future scenarios for the treatment of advanced non-small cell lung cancer: focus on taxane-containing regimens. Oncologist 2010;15:1102-1112. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20930102>.

709. Leighl NB. Treatment paradigms for patients with metastatic non-small-cell lung cancer: first-,second-,and third-line. Curr Oncol 2012;19:S52-58. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22787411>.

710. de Marinis F,Rossi A,Di Maio M,et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT) clinical practice guidelines. Lung Cancer 2011;73:1-10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21440325>.

711. 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;98:542-553. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12879472>.

712. Booton R,Lorigan P,Anderson H,et al. A phase III trial of docetaxel/carboplatin versus mitomycin C/ifosfamide/cisplatin (MIC) or mitomycin C/vinblastine/cisplatin (MVP) in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial of the British

Thoracic Oncology Group (BTG1). Ann Oncol 2006;17:1111-1119. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16603599>.

713. Gronberg BH,Bremnes RM,Flotten O,et al. Phase III study by the Norwegian lung cancer study group: pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy inadvanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2009;27:3217-3224. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19433683>.

714. D'Addario G,Pintilie M,Leighl NB,et al. Platinum-based versusnon-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature. J Clin Oncol 2005;23:2926-2936. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15728229>.

715. Greco FA,Spigel DR,Kuzur ME,et al. Paclitaxel/Carboplatin/gemcitabine versus gemcitabine/vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase II/III study of the MinniePearl Cancer Research Network. Clin Lung Cancer 2007;8:483-487. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17922972>.

716. Herbst RS,Khuri FR,Lu C,et al. The novel and effective nonplatinum,nontaxane combination of gemcitabine and vinorelbine in advanced nonsmall cell lung carcinoma: potential for decreased toxicityand combination with biological therapy. Cancer 2002;95:340-353. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12124835>.

717. 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;16:602-610. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15741225>.

718. Zornosa C,Vandergrift JL,Kalemkerian GP,et al. First-line systemictherapy practice patterns and concordance with NCCN guidelines for patients diagnosed with metastatic NSCLC treated at NCCN institutions. JNatl Compr Canc Netw 2012;10:847-856. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22773800>.



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

719. Pennell NA. Selection of chemotherapy for patients with advanced non-small cell lung cancer. Cleve Clin J Med 2012;79 Electronic Suppl 1:eS46-50. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22614966>.

720. 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;355:2542-2550. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17167137>.

721. Socinski MA, Schell MJ, Peterman A, et al. Phase III trial comparing a defined duration of therapy versus continuous therapy followed by second-line therapy in advanced-stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2002;20:1335-1343. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11870177>.

722. Fidias P, Novello S. Strategies for prolonged therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2010;28:5116-5123. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21041704>.

723. Scagliotti GV, Park K, Patil S, et al. Survival without toxicity for cisplatin plus pemetrexed versus cisplatin plus gemcitabine in chemo-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer: a risk-benefit analysis of a large phase III study. Eur J Cancer 2009;45:2298-2303. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19473833>.

724. Edelman MJ, Le Chevalier T, Soria JC. Maintenance therapy and advanced non-small-cell lung cancer: a skeptic's view. J Thorac Oncol 2012;7:1331-1336. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895137>.

725. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol 2014;32:1941-1967. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24733808>.

726. Patel JD, Socinski MA, Garon EB, et al. PointBreak: a randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab versus paclitaxel plus

carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2013;31:4349-4357. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24145346>.

727. Zhu J, Sharma DB, Gray SW, et al. Carboplatin and paclitaxel with or without bevacizumab in older patients with advanced non-small cell lung cancer. JAMA 2012;307:1593-1601. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22511687>.

728. Langer C, Ravelo A, Hazard SJ, et al. Comparison of survival and hospitalization rates between Medicare patients with advanced NSCLC treated with bevacizumab-carboplatin-paclitaxel and carboplatin-paclitaxel: a retrospective cohort study. Lung Cancer 2014;86:350-357. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25439437>.

729. Langer CJ, Socinski MA, Patel JD, et al. Isolating the Role of Bevacizumab in Elderly Patients With Previously Untreated Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer: Secondary Analyses of the ECOG 4599 and PointBreak Trials. Am J Clin Oncol 2016;39:441-447. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25628268>.

730. Rizvi NA, Riely GJ, Azzoli CG, et al. Phase I/II trial of weekly intravenous 130-nm albumin-bound paclitaxel as initial chemotherapy inpatients with stage IV non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2008;26:639-643. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18235124>.

731. Green MR, Manikhas GM, Orlov S, et al. Abraxane, a novel Cremophor-free, albumin-bound particle form of paclitaxel for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. Ann Oncol 2006;17:1263-1268. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16740598>.

732. 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



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

2012;30:2055-2062. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22547591>.

733. Lilenbaum R,Zukin M,Pereira JR,et al. A randomized phase III trial of single-agent pemetrexed (P) versus carboplatin and pemetrexed (CP) inpatients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and performance status (PS) of 2 [abstract]. J Clin Oncol 2012;30(Suppl 15):Abstract 7506. Available at: https://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15_suppl/7506.

734. Langer CJ,O'Byrne KJ,Socinski MA,et al. Phase III trial comparing paclitaxel poliglumex (CT-2103,PPX) in combination with carboplatin versus standard paclitaxel and carboplatin in the treatment of PS 2 patients with chemotherapy-naïve advanced non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2008;3:623-630. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18520802>.

735. Lilenbaum R,Villaflor 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;4:869-874. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19487960>.

736. Roth BJ,Krilov L,Adams S,et al. Clinical cancer advances 2012:annual report on progress against cancer from the american society of clinical oncology. J Clin Oncol 2013;31:131-161. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23213095>.

737. Zukin M,Barrios CH,Pereira JR,et al. Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small-cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2. J Clin Oncol 2013;31:2849-2853. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23775961>.

738. 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;16:763-774. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26045340>.

739. Goldstein DA,Chen Q,Ayer T,et al. Necitumumab in Metastatic Squamous Cell Lung Cancer: Establishing a Value-Based Cost. JAMA Oncol 2015;1:1293-1300. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26313558>.

740. Sandler AB,Johnson DH,Herbst RS. Anti-vascular endothelial growth factor monoclonals in non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2004;10:4258s-4262s. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15217970>.

741. Giaccone G. Epidermal growth factor receptor inhibitors in the treatment of non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2005;23:3235-3242. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15886311>.

742. Lin JJ,Kennedy E,Sequist LV,et al. Clinical Activity of Alectinib in Advanced RET-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol 2016;11:2027-2032. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27544060>.

743. Sabari JK,Santini FC,Schram AM,et al. The activity,safety, and evolving role of 布加替尼 in patients with ALK-rearranged non-small cell lung cancers. Onco Targets Ther 2017;10:1983-1992. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28435288>.

744. Solomon BJ,Besse B,Bauer TM,et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. Lancet Oncol 2018;19:1654-1667. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30413378>.

745. Besse B,Solomon BJ,Felip E,et al. Lorlatinib in patients (Pts) with previously treated ALK+ advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Updated efficacy and safety [abstract]. J Clin Oncol 2018;36(15_suppl):Abstract 9032. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.9032.



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

746. Lee SH,Lee JK,Ahn MJ,et al. Vandetanib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer-harboring RET rearrangement: a phase II clinical trial. Ann Oncol 2017;28:292-297. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27803005>.

747. Riely GJ,Kris MG,Zhao B,et al. Prospective assessment of discontinuation and reinitiation of erlotinib or gefitinib in patients with acquired resistance to erlotinib or gefitinib followed by the addition of everolimus. Clin Cancer Res 2007;13:5150-5155. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17785570>.

748. Kuriyama Y,Kim YH,Nagai H,et al. Disease flare after discontinuation of crizotinib in anaplastic lymphoma kinase-positive lungcancer. Case Rep Oncol 2013;6:430-433. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24019783>.

749. Chaft JE,Oxnard GR,Sima CS,et al. Disease flare after tyrosine kinase inhibitor discontinuation in patients with EGFR-mutant lung cancer and acquired resistance to erlotinib or gefitinib: implications for clinical trialdesign. Clin Cancer Res 2011;17:6298-6303. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21856766>.

750. Pop O,Pirvu A,Toffart AC,Moro-Sibilot D. Disease flare after treatment discontinuation in a patient with EML4-ALK lung cancer and acquired resistance to crizotinib. J Thorac Oncol 2012;7:e1-2. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22797152>.

751. 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. Clin Cancer Res 2016;22:4585-4593. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27225694>.

752. Cohen MH,Gootenberg J,Keegan P,Pazdur R. FDA drug approval summary: bevacizumab (Avastin) plus Carboplatin and Paclitaxel as first-line treatment of advanced/metastatic recurrent nonsquamous non-small cell lung cancer. Oncologist 2007;12:713-718. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17602060>.

753. Thatcher N,Goldschmidt JH,Thomas M,et al. Efficacy and Safety ofthe Biosimilar ABP 215 Compared with Bevacizumab in Patients with Advanced Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (MAPLE): A Randomized,Double-blind,Phase III Study. Clin Cancer Res 2019;25:2088-2095. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30617139>.

754. Reimnuth N,Bryl M,Bondarenko I,et al. PF-06439535 (a Bevacizumab Biosimilar) Compared with Reference Bevacizumab (Avastin((R))),Both Plus Paclitaxel and Carboplatin,as First-Line Treatment for Advanced Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: ARandomized,Double-Blind Study. BioDrugs 2019;33:555-570. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31338773>.

755. Melosky B,Reardon DA,Nixon AB,et al. Bevacizumab biosimilars: scientific justification for extrapolation of indications. Future Oncol 2018;14:2507-2520. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29690784>.

756. Weise M,Kurki P,Wolff-Holz E,et al. Biosimilars: the science of extrapolation. Blood 2014;124:3191-3196. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25298038>.

757. Weise M,Bielsky MC,De Smet K,et al. Biosimilars: what clinicians should know. Blood 2012;120:5111-5117. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23093622>.

758. Nakagawa K,Garon EB,Seto T,et al. Ramucirumab plus erlotinib inpatients with untreated,EGFR-mutated,advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised,double-blind,placebo-controlled,phase 3trial. Lancet Oncol 2019;20:1655-1669. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31591063>.

759. Garon EB,Ciuleanu TE,Arrieta O,et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment ofstage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre,double-blind,randomisedphase 3 trial. Lancet 2014;384:665-673. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24933332>.



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

760. Larkins E,Scepura B,Blumenthal GM,et al. U.S. Food and Drug Administration Approval Summary: Ramucirumab for the Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Following Disease Progression On or After Platinum-Based Chemotherapy. Oncologist 2015;20:1320-1325. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26446239>.

761. Ramalingam SS,Yang JC,Lee CK,et al. Osimertinib As First-Line Treatment of EGFR Mutation-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2018;36:841-849. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28841389>.

762. Ramalingam SS,Reungwetwattana T,Chewaskulyong B,et al. Osimertinib versus standard-of-care EGFR-TKI as first-line treatment in patients with EGFRm advanced NSCLC: FLAURA [abstract] [abstract]. Presented at the ESMO Congress; Madrid. Abstract LBA2_PR.

763. Schoenfeld AJ,Arbour KC,Rizvi H,et al. Severe immune-related adverse events are common with sequential PD-(L)1 blockade and osimertinib. Ann Oncol 2019;30:839-844. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30847464>.

764. Oshima Y,Tanimoto T,Yuji K,Tojo A. EGFR-TKI-Associated Interstitial Pneumonitis in Nivolumab-Treated Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. JAMA Oncol 2018;4:1112-1115. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29327061>.

765. Ahn M-J,Yang J,Yu H,et al. 136O: Osimertinib combined with durvalumab in EGFR-mutant non-small cell lung cancer: Results from the TATTON phase Ib trial [abstract]. J Thorac Oncol 2016 11:S115. Available at: [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(16\)30246-5/abstract](https://www.jto.org/article/S1556-0864(16)30246-5/abstract).

766. Merker JD,Oxnard GR,Compton C,et al. Circulating Tumor DNA Analysis in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology and College of American Pathologists Joint Review. J Clin Oncol 2018;36:1631-1641. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29504847>.

767. Oxnard GR,Thress KS,Alden RS,et al. Association Between Plasma Genotyping and Outcomes of Treatment With Osimertinib (AZD9291) in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2016;34:3375-3382. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27354477>.

768. Sacher AG,Paweltz C,Dahlberg SE,et al. Prospective Validation of Rapid Plasma Genotyping for the Detection of EGFR and KRAS Mutations in Advanced Lung Cancer. JAMA Oncol 2016;2:1014-1022. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27055085>.

769. Hochmair MJ,Holzer S,Filipits M,et al. EGFR T790M resistance mutation in NSCLC: Real-life data of patients treated with osimertinib [abstract]. J Clin Oncol 2016;34:Abstract e20572. Available at:

770. Ricciuti B,Chiari R,Chiarini P,et al. Osimertinib (AZD9291) and CNS Response in Two Radiotherapy-Naive Patients with EGFR-Mutant and T790M-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Clin Drug Investig 2016;36:683-686. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27177916>.

771. Rechegger H,Jochum W,Forbs D,et al. Rapid Intracranial Response to Osimertinib in a Patient with Epidermal Growth Factor Receptor T790M-Positive Adenocarcinoma of the Lung. Oncol Res Treat 2016;39:461-463. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27486808>.

772. Ballard P,Yates JW,Yang Z,et al. Preclinical Comparison of Osimertinib with Other EGFR-TKIs in EGFR-Mutant NSCLC Brain Metastases Models, and Early Evidence of Clinical Brain Metastases Activity. Clin Cancer Res 2016;22:5130-5140. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27435396>.

773. Yang JC-H,Cho BC,Kim D-W,et al. Osimertinib for patients (pts) with leptomeningeal metastases (LM) from EGFR-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC): Updated results from the BLOOM study [abstract]. J Clin Oncol 2017;35(15):Abstract 2020. Available at:
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.2020.



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

774. How J,Mann J,Laczniak AN,Baggstrom MQ. Pulsatile Erlotinib in EGFR-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer Patients With Leptomeningeal and Brain Metastases: Review of the Literature. *Clin LungCancer* 2017;18:354-363. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28245967>.

775. Grommes C,Oxnard GR,Kris MG,et al. "Pulsatile" high-dose weekly erlotinib for CNS metastases from EGFR mutant non-small cell lung cancer. *Neuro Oncol* 2011;13:1364-1369. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21865399>.

776. Kawamura T,Hata A,Takeshita J,et al. High-dose erlotinib for refractory leptomeningeal metastases after failure of standard-dose EGFR-TKIs. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015;75:1261-1266. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25921002>.

777. Fukuoka M,Wu YL,Thongprasert S,et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III,randomized,open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol* 2011;29:2866-2874. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21670455>.

778. Khozin S,Blumenthal GM,Jiang X,et al. U.S. Food and Drug Administration approval summary: Erlotinib for the first-line treatment of metastatic non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor exon 19 deletions or exon 21 (L858R) substitution mutations. *Oncologist* 2014;19:774-779. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24868098>.

779. Kazandjian D,Blumenthal GM,Yuan W,et al. FDA Approval of Gefitinib for the Treatment of Patients with Metastatic EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 2016;22:1307-1312. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26980062>.

780. Janne PA,Wang X,Socinski MA,et al. Randomized phase II trial of erlotinib alone or with carboplatin and paclitaxel in patients who were never or light former smokers with advanced lung adenocarcinoma:

CALGB 30406 trial. *J Clin Oncol* 2012;30:2063-2069. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22547605>.

781. Masters GA,Temin S,Azzoli CG,et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2015;33:3488-3515. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26324367>.

782. Urata Y,Katakami N,Morita S,et al. Randomized Phase III Study Comparing Gefitinib With Erlotinib in Patients With Previously Treated Advanced Lung Adenocarcinoma: WJOG 5108L. *J Clin Oncol* 2016;34:3248-3257. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27022112>.

783. Jackman DM,Miller VA,Cioffredi LA,et al. Impact of epidermal growth factor receptor and KRAS mutations on clinical outcomes in previously untreated non-small cell lung cancer patients: results of an online tumor registry of clinical trials. *Clin Cancer Res* 2009;15:5267-5273. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19671843>.

784. Gridelli C,Ciardiello F,Gallo C,et al. First-line erlotinib followed by second-line cisplatin-gemcitabine chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the TORCH randomized trial. *J Clin Oncol* 2012;30:3002-3011. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22778317>.

785. Burotto M,Manasanch EE,Wilkerson J,Fojo T. Gefitinib and erlotinib in metastatic non-small cell lung cancer: a meta-analysis of toxicity and efficacy of randomized clinical trials. *Oncologist* 2015;20:400-410. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25795635>.

786. Haspinger ER,Agustoni F,Torri V,et al. Is there evidence for different effects among EGFR-TKIs? Systematic review and meta-analysis of EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) versus chemotherapy as first-line treatment for patients harboring EGFR mutations. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;94:213-227. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25523487>.



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

787. Saito H,Fukuhara T,Furuya N,et al. Erlotinib plus bevacizumabversus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label,randomised,multicentre,phase 3 trial. Lancet Oncol 2019;20:625-635. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30975627>.
788. Sequist LV,Joshi VA,Janne PA,et al. Response to treatment and survival of patients with non-small cell lung cancer undergoing somatic EGFR mutation testing. Oncologist 2007;12:90-98. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17285735>.
789. Inoue A,Kobayashi K,Usui K,et al. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. J Clin Oncol 2009;27:1394-1400. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19224850>.
790. Nelson V,Ziehr J,Agulnik M,Johnson M. Afatinib: emerging next-generation tyrosine kinase inhibitor for NSCLC. Onco Targets Ther 2013;6:135-143. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23493883>.
791. De Greve J,Teugels E,Geers C,et al. Clinical activity of afatinib (BIBW 2992) in patients with lung adenocarcinoma with mutations in the kinase domain of HER2/neu. Lung Cancer 2012;76:123-127. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22325357>.
792. FDA approves afatinib for advanced lung cancer. Oncology (Williston Park) 2013;27:813-814. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24133833>.
793. Dungo RT,Keating GM. Afatinib: first global approval. Drugs 2013;73:1503-1515. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23982599>.
794. West H,Oxnard GR,Doebele RC. Acquired resistance to targeted therapies in advanced non-small cell lung cancer: new strategies and new agents. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2013:272-278. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23714521>.
795. Soria JC,Felip E,Cobo M,et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol 2015;16:897-907. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26156651>.
796. 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;17:577-589. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27083334>.
797. Paz-Ares L,Tan EH,O'Byrne K,et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. AnnOncol 2017;28:270-277. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28426106>.
798. Mok TS,Cheng Y,Zhou X,et al. Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. J Clin Oncol 2018;36:2244-2250. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29864379>.
799. Wu YL,Cheng Y,Zhou X,et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised,open-label,phase 3 trial. Lancet Oncol 2017;18:1454-1466. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28958502>.
800. Hida T,Nokihara H,Kondo M,et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label,randomised phase 3 trial. Lancet 2017;390:29-39. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28501140>.



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

801. Larkins E,Blumenthal GM,Chen H,et al. FDA Approval: Alectinib forthe Treatment of Metastatic,ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer Following Crizotinib. Clin Cancer Res 2016;22:5171-5176. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27413075>.

802. 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;17:234-242. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26708155>.

803. Kazandjian D,Blumenthal GM,Chen HY,et al. FDA approval summary: crizotinib for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer with anaplastic lymphoma kinase rearrangements. Oncologist 2014;19:e5-11. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25170012>.

804. Shaw AT,Kim DW,Nakagawa K,et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 2013;368:2385-2394. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23724913>.

805. Crino L,Kim D,Riely GJ,et al. Initial phase II results with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): PROFILE 1005 [abstract]. J Clin Oncol 2011;29 (Suppl 15):Abstract 7514. Available at:
https://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/7514.

806. Camidge DR,Bang Y,Kwak EL,et al. Progression-free survival (PFS) from a phase I study of crizotinib (PF-02341066) in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract]. J Clin Oncol 2011;29(Suppl 15):Abstract 2501. Available at:
https://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/2501.

807. Rodig SJ,Shapiro GI. Crizotinib,a small-molecule dual inhibitor ofthe c-Met and ALK receptor tyrosine kinases. Curr Opin Investig Drugs 2010;11:1477-1490. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21154129>.

808. Frampton JE. Crizotinib: a review of its use in the treatment of anaplastic lymphoma kinase-positive,advanced non-small cell lung

cancer. Drugs 2013;73:2031-2051. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24288180>.

809. Costa DB,Shaw AT,Ou SH,et al. Clinical Experience With Crizotinib Patients With Advanced ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases. J Clin Oncol 2015;33:1881-1888. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25624436>.

810. Camidge DR,Bang YJ,Kwak EL,et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updatedresults from a phase 1 study. Lancet Oncol 2012;13:1011-1019. Availableat:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22954507>.

811. Shaw AT,Yeap BY,Solomon BJ,et al. Impact of crizotinib on survival in patients with advanced,ALK-positive NSCLC compared withhistorical controls [abstract]. J Clin Oncol 2011;29(Suppl 15):Abstract 7507. Available at: https://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/7507.

812. Bang YJ. Treatment of ALK-positive non-small cell lung cancer. Arch Pathol Lab Med 2012;136:1201-1204. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23020724>.

813. Choi YL,Soda M,Yamashita Y,et al. EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors. N Engl J Med 2010;363:1734-1739. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20979473>.

814. Rothenstein JM,Letarte N. Managing treatment-related adverse events associated with Alk inhibitors. Curr Oncol 2014;21:19-26. Availableat:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24523601>.

815. Brosnan EM,Weickhardt AJ,Lu X,et al. Drug-induced reduction in estimated glomerular filtration rate in patients with ALK-positive non-smallcell lung cancer treated with the ALK inhibitor crizotinib. Cancer 2014;120:664-674. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24258622>.



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

816. Gandhi L,Ou SI,Shaw AT,et al. Efficacy of alectinib in central nervous system metastases in crizotinib-resistant ALK-positive non-small-cell lung cancer: Comparison of RECIST 1.1 and RANO-HGG criteria. Eur J Cancer 2017;82:27-33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28646771>.
817. Crino L,Ahn MJ,De Marinis F,et al. Multicenter Phase II Study of Whole-Body and Intracranial Activity With 色瑞替尼 in Patients With ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy and Crizotinib: Results From ASCEND-2. J Clin Oncol 2016;34:2866-2873. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27432917>.
818. Shaw AT,Kim TM,Crino L,et al. 色瑞替尼 versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised,controlled,open-label,phase 3 trial. Lancet Oncol 2017;18:874-886. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28602779>.
819. Camidge DR,Kim DW,Tiseo M,et al. Exploratory Analysis of 布加替尼 Activity in Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases in Two Clinical Trials.J Clin Oncol 2018;36:2693-2701. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29768119>.
820. Lim SM,Kim HR,Lee JS,et al. Open-Label,Multicenter,Phase II Study of 色瑞替尼 in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer HarboringROS1 Rearrangement. J Clin Oncol 2017;35:2613-2618. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28520527>.
821. Kim DW,Mehra R,Tan DSW,et al. Activity and safety of 色瑞替尼 in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre,open-label,phase 1 trial. Lancet Oncol 2016;17:452-463. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26973324>.
822. Shaw AT,Kim DW,Mehra R,et al. 色瑞替尼 in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2014;370:1189-1197. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24670165>.
823. Khozin S,Blumenthal GM,Zhang L,et al. FDA approval: 色瑞替尼 for the treatment of metastatic anaplastic lymphoma kinase-positive non-smallcell lung cancer. Clin Cancer Res 2015;21:2436-2439. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25754348>.
824. Kim DW,Tiseo M,Ahn MJ,et al. 布加替尼 in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized,Multicenter Phase II Trial. JClin Oncol 2017;35:2490-2498. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28475456>.
825. Camidge DR,Tiseo M,Ahn M-J,et al. P3.02a-013 布加替尼 in crizotinib-refractory ALK+ NSCLC: central assessment and updates fromALTA,a pivotal randomized phase 2 trial [abstract]. J Thorac Oncol 2017;12:S1167-S1169. Available at: <https://bit.ly/2pCxvKu>.
826. Planchard D,Smit EF,Groen HJM,et al. Dabrafenib plus trametinib patients with previously untreated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label,phase 2 trial. Lancet Oncol 2017;18:1307-1316. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28919011>.
827. Planchard D,Groen HJM,Kim TM,et al. Interim results of a phase II study of the BRAF inhibitor (BRAFi) dabrafenib (D) in combination with theMEK inhibitor trametinib (T) in patients (pts) with BRAF V600E mutated (mut) metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract]. J Clin Oncol 2015;33:Abstract 8006. Available at: <https://meetinglibrary.asco.org/content/147124-156>.
828. Planchard D,Besse B,Kim TM. Updated survival of patients (pts) with previously treated BRAF V600E-mutant advanced non-small cell lungcancer (NSCLC) who received dabrafenib (D) or D + trametinib (T) in the phase II BRF113928 study [abstract]. J Clin Oncol 2017;35:Abstract 9075. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.9075.
829. Odogwu L,Mathieu L,Blumenthal G,et al. FDA Approval Summary: Dabrafenib and Trametinib for the Treatment of Metastatic Non-Small CellLung Cancers Harboring BRAF V600E Mutations. Oncologist



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

2018;23:740-745. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29438093>.

830. Planchard D,Kim TM,Mazieres J,et al. Dabrafenib in patients with BRAF(V600E)-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm,multicentre,open-label,phase 2 trial. Lancet Oncol 2016;17:642-650. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27080216>.

831. Liu D,Offin M,Harnicar S,et al. 恩曲替尼: an orally available,selective tyrosine kinase inhibitor for the treatment of NTRK,ROS1, and ALK fusion-positive solid tumors. Ther Clin Risk Manag 2018;14:1247-1252. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30050303>.

832. Doebele RC,Ahn M-J,Siena S,et al. OA02.01: Efficacy and safety of恩曲替尼 in locally advanced or metastatic ROS1-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract]. J Thorac Oncol 2018;13:S321-S322. Available at: [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(18\)31197-3/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(18)31197-3/fulltext).

833. Garon EB,Heist RS,Seto T,et al. CT082 - Capmatinib in METex14-mutated (mut) advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Results from the phase II GEOMETRY mono-1 study,including efficacy in patients (pts) with brain metastases (BM) [abstract]. Presented at the ACCR Annual Meeting 2020 (virtual). Abstract CT082.

834. Schuler MH,Berardi R,Lim W-T,et al. Phase (Ph) I study of the safety and efficacy of the cMET inhibitor capmatinib (INC280) in patients (pts) with advanced cMET+ non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract].Journal of Clinical Oncology 2016;34:Abstract 9067-9067. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.9067.

835. Drilon AE,Sima CS,Somwar R,et al. Phase II study of cabozantinib for patients with advanced RET-rearranged lung cancers [abstract]. J Clin Oncol 2015;33:Abstract 8007. Available at: <https://meetinglibrary.asco.org/content/147349-156>.

836. Lee S-H,Lee J-K,Ahn M-J,et al. A phase II study of vandetanib in patients with non-small cell lung cancer harboring RET rearrangement [abstract]. J Clin Oncol 2016;34:Abstract 9013. Available at: <https://meetinglibrary.asco.org/content/166941-176>.

[abstract]. J Clin Oncol 2016;34:Abstract 9013. Available at: <https://meetinglibrary.asco.org/content/166941-176>.

837. Pirker R,Pereira JR,Szczesna A,et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer(FLEX): an open-label randomised phase III trial. Lancet 2009;373:1525-1531. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19410716>.

838. Mok TSK,Wu YL,Kudaba I,et al. 帕博利珠单抗 versus chemotherapy for previously untreated,PD-L1-expressing,locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): arandomised,open-label,controlled,phase 3 trial. Lancet 2019;393:1819-1830. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30955977>.

839. Rittmeyer A,Barlesi F,Waterkamp D,et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3,open-label,multicentre randomised controlled trial. Lancet 2017;389:255-265. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27979383>.

840. Herbst RS,Baas P,Kim DW,et al. 帕博利珠单抗 versus docetaxel for previously treated,PD-L1-positive,advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet 2016;387:1540-1550. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26712084>.

841. Brahmer JR,Lacchetti C,Schneider BJ,et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 2018;36:1714-1768. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29442540>.

842. Davies M,Duffield EA. Safety of checkpoint inhibitors for cancer treatment: strategies for patient monitoring and management of immune-mediated adverse events. Immunotargets Ther 2017;6:51-71. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28894725>.



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

843. Chiou VL,Burotto M. Pseudoprogression and Immune-Related Response in Solid Tumors. *J Clin Oncol* 2015;33:3541-3543. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26261262>.
844. Nishino M,Giobbie-Hurder A,Hatabu H,*et al.* Incidence of Programmed Cell Death 1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Patients WithAdvanced Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*2016;2:1607-1616. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27540850>.
845. Khoja L,Butler MO,Kang SP,*et al.* 帕博利珠单抗. *J ImmunotherCancer* 2015;3:36. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26288737>.
846. Sgambato A,Casaluce F,Sacco PC,*et al.* Anti PD-1 and PDL-1 Immunotherapy in the Treatment of Advanced Non- Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Review on Toxicity Profile and its Management. *CurrDrug Saf* 2016;11:62-68. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26412670>.
847. Pai-Scherf L,Blumenthal GM,Li H,*et al.* FDA Approval Summary: 帕博利珠单抗 for Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer:First-Line Therapy and Beyond. *Oncologist* 2017;22:1392-1399. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28835513>.
848. Gandhi L,Rodriguez-Abreu D,Gadgeel S,*et al.* 帕博利珠单抗 plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2078-2092. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29658856>.
849. Garassino M,Rodriguez-Abreu D,Gadgeel S,*et al.* OA04.06 Evaluation of TMB IN KEYNOTE-189: 帕博利珠单抗 plus chemotherapyvs placebo plus chemotherapy for nonsquamous NSCLC [abstract]. 2019 World Conference on Lung Cancer (WCLC). Barcelona,Spain: International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) 2019:Abstract: OA04.06. Available at: <https://www.iaslc.org/About-IASLC/News-Detail/keynote-189-tumor-mutational-burden-not-significantly-associated-with-efficacy-of-帕博利珠单抗>.
850. Langer CJ,Gadgeel SM,Borghaei H,*et al.* Carboplatin and pemetrexed with or without 帕博利珠单抗 for advanced,non-squamousnon-small-cell lung cancer: a randomised,phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol* 2016;17:1497-1508. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27745820>.
851. Paz-Ares LG,Luft A,Tafreshi A,*et al.* Phase 3 study of carboplatin-paclitaxel/nab-paclitaxel (Chemo) with or without 帕博利珠单抗 for patients with metastatic squamous non-small cell lungcancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2018;36:Abstract 105. Available at: https://abstracts.asco.org/214/AbstView_214_228023.html.
852. Paz-Ares L,Luft A,Vicente D,*et al.* 帕博利珠单抗 plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*2018;379:2040-2051. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30280635>.
853. Garon EB,Rizvi NA,Hui R,*et al.* 帕博利珠单抗 for the treatment ofnon-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;372:2018-2028. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25891174>.
854. Sul J,Blumenthal GM,Jiang X,*et al.* FDA Approval Summary: 帕博利珠单抗 for the Treatment of Patients With Metastatic Non-SmallCell Lung Cancer Whose Tumors Express Programmed Death-Ligand 1. *Oncologist* 2016;21:643-650. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27026676>.
855. Socinski MA,Jotte RM,Cappuzzo F,*et al.* Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018;378:2288-2301. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29863955>.
856. Reck M,Mok TSK,Nishio M,*et al.* Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised,open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med*2019;7:387-401. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30922878>.



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

857. West H, McCleod M, Hussein M, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019;20:924-937. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31122901>.

858. Spigel DR, De Marinis F, Giaccone G, et al. IMpower110: Interim OS analysis of a phase III study of atezolizumab (atezo) vs platinum-based chemotherapy (chemo) as 1L treatment (tx) in PD-L1-selected NSCLC [abstract]. Ann Oncol 2019;30(suppl_5):Abstract 6256. Available at:

<https://tinyurl.com/yacn39pe>.

859. Herbst R, De Marinis F, Giaccone G, et al. Clinical Efficacy of Atezolizumab in Biomarker Subgroups by SP142, SP263 and 22C3 PD-L1 Immunohistochemistry Assays and by Blood Tumour Mutational Burden: Results From the IMpower110 Study [abstract]. European Society For Medical Oncology (ESMO) Immuno-Oncology Congress Geneva, Switzerland; 2019:Abstract 325. Available at: <https://tinyurl.com/y8wryaku>.

860. Barlesi F, Park K, Ciardiello F. Primary analysis from OAK, a randomized phase III study comparing atezolizumab with docetaxel in 2L/3L NSCLC [abstract] [abstract]. Presented at the 2016 Annual Meeting European Society for Medical Oncology (ESMO) Copenhagen, Denmark, Abstract LBA44.

861. Wei J, van der Wekken AJ, Saber A, et al. Mutations in EMT-Related Genes in ALK Positive Crizotinib Resistant Non-Small Cell Lung Cancers. Cancers (Basel) 2018;10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29300322>.

862. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2019;381:2020-2031. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31562796>.

863. Reck M, Ciuleanu T-E, Dols MC, et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs 4 cycles chemo as first-line (1L) treatment (tx) for stage IV/recurrent

non-small cell lung cancer (NSCLC): CheckMate 9LA [abstract]. J Clin Oncol 2020;38:Abstract 9501-9501. Available at:
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9501.

864. Horn L, Spigel DR, Vokes EE, et al. Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). J Clin Oncol 2017;35:3924-3933. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29023213>.

865. Kazandjian D, Suzman DL, Blumenthal G, et al. FDA Approval Summary: Nivolumab for the Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With Progression On or After Platinum-Based Chemotherapy. Oncologist 2016;21:634-642. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26984449>.

866. Melosky B, Chu Q, Juergens R, et al. Pointed Progress in Second-Line Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Rapidly Evolving Field of Checkpoint Inhibition. J Clin Oncol 2016;34:1676-1688. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26884577>.

867. Phillips T, Simmons P, Inzunza HD, et al. Development of an automated PD-L1 immunohistochemistry (IHC) assay for non-small cell lung cancer. Appl Immunohistochem Mol Morphol 2015;23:541-549. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26317305>.

868. Garassino MC, Gelibter AJ, Grossi F, et al. Italian Nivolumab Expanded Access Program in Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer Patients: Results in Never-Smokers and EGFR-Mutant Patients. J Thorac Oncol 2018;13:1146-1155. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29730379>.

869. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science 2017;357:409-413. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28596308>.



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

870. Le DT,Uram JN,Wang H,et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509-2520. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26028255>.
871. Naidoo J,Wang X,Woo KM,et al. Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol* 2017;35:709-717. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27646942>.
872. Gettinger SN,Horn L,Gandhi L,et al. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody,BMS-936558,ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:2004-2012. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25897158>.
873. Rizvi NA,Mazieres J,Planchard D,et al. Activity and safety of nivolumab,an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor,for patients with advanced,refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2,single-arm trial. *Lancet Oncol* 2015;16:257-265. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25704439>.
874. Postow MA,Callahan MK,Wolchok JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *J Clin Oncol* 2015;33:1974-1982. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25605845>.
875. Chapman PB,D'Angelo SP,Wolchok JD. Rapid eradication of a bulky melanoma mass with one dose of immunotherapy. *N Engl J Med* 2015;372:2073-2074. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25891305>.
876. Gridelli C,de Marinis F,Di Maio M,et al. Maintenance treatment of advanced non-small-cell lung cancer: results of an international expert panel meeting of the Italian association of thoracic oncology. *Lung Cancer* 2012;76:269-279. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22266040>.
877. Hashemi-Sadraei N,Pennell NA. Advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): maintenance therapy for all? *Curr Treat Options Oncol* 2012;13:478-490. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22972369>.
878. Patel JD,Hensing TA,Rademaker A,et al. Phase II study of pemetrexed and carboplatin plus bevacizumab with maintenance pemetrexed and bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3284-3289. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19433684>.
879. Nadler E,Yu E,Ravelo A,et al. Bevacizumab treatment to progression after chemotherapy: outcomes from a U.S. community practice network. *Oncologist* 2011;16:486-496. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21441299>.
880. Paz-Ares L,de Marinis F,Dedi 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;13:247-255. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22341744>.
881. Paz-Ares LG,de Marinis F,Dedi M,et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexedversus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:2895-2902. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23835707>.
882. Barlesi F,Scherpereel A,Gorbunova V,et al. Maintenance bevacizumab-pemetrexed after first-line cisplatin-pemetrexed-bevacizumab for advanced nonsquamous nonsmall-cell lung cancer: updated survival analysis of the AVAPERL (MO22089) randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2014;25:1044-1052. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24585722>.
883. Barlesi F,Scherpereel A,Rittmeyer A,et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab,cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAPERL



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

(MO22089). J Clin Oncol 2013;31:3004-3011. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23835708>.

884. Perol M, Chouaid C, Milleron BJ, et al. Maintenance with either gemcitabine or erlotinib versus observation with predefined second-line treatment after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced NSCLC: IFCT-GFPC 0502 phase III study [abstract]. J Clin Oncol 2010;28(Suppl 15):Abstract 7507. Available at: https://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/7507.

885. 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;52:155-163. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16569462>.

886. Gerber DE, Schiller JH. Maintenance chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: new life for an old idea. J Clin Oncol 2013;31:1009-1020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23401441>.

887. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol 2010;11:521-529. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20493771>.

888. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. Lancet 2009;374:1432-1440. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19767093>.

889. Cohen MH, Cortazar P, Justice R, Pazdur R. Approval summary: pemetrexed maintenance therapy of advanced/metastatic nonsquamous, non-small cell lung cancer (NSCLC). Oncologist 2010;15:1352-1358. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21148615>.

890. Cicenas S, Geater SL, Petrov P, et al. Maintenance erlotinib versus erlotinib at disease progression in patients with advanced non-small-cell lung cancer who have not progressed following platinum-based chemotherapy (IUNO study). Lung Cancer 2016;102:30-37. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27987585>.

891. Rittmeyer A. Quality of Life in Patients with NSCLC Receiving Maintenance Therapy. Cancers (Basel) 2015;7:950-962. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26035509>.

892. 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;27:591-598. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19075278>.

893. Rigotti NA, Regan S, Levy DE, et al. Sustained care intervention and postdischarge smoking cessation among hospitalized adults: a randomized clinical trial. JAMA 2014;312:719-728. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25138333>.

894. Stead LF, Hartmann-Boyce J, Perera R, Lancaster T. Telephone counselling for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2013;8:CD002850. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23934971>.

895. Stead LF, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2012;10:CD008286. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23076944>.

896. Patterson GA, Ginsberg RJ, Poon PY, et al. A prospective evaluation of magnetic resonance imaging, computed tomography, and mediastinoscopy in the preoperative assessment of mediastinal node status in bronchogenic carcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg 1987;94:679-684. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3669696>.



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

897. Gonzalez-Stawinski GV,Lemaire A,Merchant F,et al. A comparative analysis of positron emission tomography and mediastinoscopy in staging non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:1900-1905. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14688703>.
898. Tournoy KG,Maddens S,Gosselin R,et al. Integrated FDG-PET/CT does not make invasive staging of the intrathoracic lymph nodes in non-small cell lung cancer redundant: a prospective study. *Thorax* 2007;62:696-701. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17687098>.
899. Meyers BF,Haddad F,Siegel BA,et al. Cost-effectiveness of routine mediastinoscopy in computed tomography- and positron emission tomography-screened patients with stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:822-829; discussion 822-829. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16580440>.
900. Dillemans B,Deneffe G,Verschakelen J,Decramer M. Value of computed tomography and mediastinoscopy in preoperative evaluation of mediastinal nodes in non-small cell lung cancer. A study of 569 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994;8:37-42. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8136168>.
901. Arita T,Kuramitsu T,Kawamura M,et al. Bronchogenic carcinoma: incidence of metastases to normal sized lymph nodes. *Thorax* 1995;50:1267-1269. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8553299>.
902. Pieterman RM,van Putten JW,Meuzelaar JJ,et al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. *N Engl J Med* 2000;343:254-261. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10911007>.
903. Manente P,Vicario G,Piazza F,et al. Does PET/CT modify the therapeutic approach in medical oncology [abstract]? . *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl 15):Abstract 17525. Available at: https://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/17525.
904. Maziak DE,Darling GE,Inculet RI,et al. Positron emission tomography in staging early lung cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;151:221-228,W-248. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19581636>.
905. Fischer B,Lassen U,Mortensen J,et al. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. *N Engl J Med* 2009;361:32-39. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19571281>.
906. De Wever W,Stroobants S,Coolen J,Verschakelen JA. Integrated PET/CT in the staging of nonsmall cell lung cancer: technical aspects and clinical integration. *Eur Respir J* 2009;33:201-212. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19118231>.
907. McLoud TC,Bourguin PM,Greenberg RW,et al. Bronchogenic carcinoma: analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology* 1992;182:319-323. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1732943>.
908. Seely JM,Mayo JR,Miller RR,Muller NL. T1 lung cancer: prevalence of mediastinal nodal metastases and diagnostic accuracy of CT. *Radiology* 1993;186:129-132. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8416552>.
909. Kerr KM,Lamb D,Wathen CG,et al. Pathological assessment of mediastinal lymph nodes in lung cancer: implications for non-invasive mediastinal staging. *Thorax* 1992;47:337-341. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1609375>.
910. Chin R,Jr.,Ward R,Keyes JW,et al. Mediastinal staging of non-small-cell lung cancer with positron emission tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:2090-2096. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8520780>.
911. Kernstine KH,Stanford W,Mullan BF,et al. PET,CT, and MRI with Combidex for mediastinal staging in non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1022-1028. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10510001>.



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

912. De Leyn P,Stroobants S,De Wever W,et al. Prospective comparative study of integrated positron emission tomography-computed tomography scan compared with mediastinoscopy in the assessment of residual mediastinal lymph node disease after induction chemotherapy for mediastinoscopy-proven stage IIIA-N2 Non-small-cell lung cancer: a Leuven Lung Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 2006;24:3333-3339.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16849747>.

913. Cerfolio RJ,Bryant AS,Ojha B. Restaging patients with N2 (stage IIIa) non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: a prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:1229-1235.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16733150>.

914. Darling GE,Maziak DE,Inciulet RI,et al. Positron emission tomography-computed tomography compared with invasive mediastinal staging in non-small cell lung cancer: results of mediastinal staging in the early lung positron emission tomography trial. *J Thorac Oncol* 2011;6:1367-1372. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21587082>.

915. Yasufuku K,Pierre A,Darling G,et al. A prospective controlled trial of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142:1393-1400 e1391.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21963329>.

916. Annema JT,van Meerbeeck JP,Rintoul RC,et al. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2010;304:2245-2252. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21098770>.

917. Tournoy KG,Keller SM,Annema JT. Mediastinal staging of lung cancer: novel concepts. *Lancet Oncol* 2012;13:e221-229. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22554550>.

918. Vilman P,Krasnik M,Larsen SS,et al. Transesophageal endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) biopsy: a combined approach in the evaluation of

mediastinal lesions. *Endoscopy* 2005;37:833-839. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16116534>.

919. Yasufuku K,Nakajima T,Motoori K,et al. Comparison of endobronchial ultrasound,positron emission tomography, and CT for lymph node staging of lung cancer. *Chest* 2006;130:710-718. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16963667>.

920. Ernst A,Eberhardt R,Krasnik M,Herth FJ. Efficacy of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of hilar lymph nodes for diagnosing and staging cancer. *J Thorac Oncol* 2009;4:947-950. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19590457>.

921. Rintoul RC,Tournoy KG,El Daly H,et al. EBUS-TBNA for the clarification of PET positive intra-thoracic lymph nodes-an international multi-centre experience. *J Thorac Oncol* 2009;4:44-48. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19096305>.

922. Defranchi SA,Edell ES,Daniels CE,et al. Mediastinoscopy in patients with lung cancer and negative endobronchial ultrasound guided needle aspiration. *Ann Thorac Surg* 2010;90:1753-1757. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21095301>.

923. Medford AR,Bennett JA,Free CM,Agrawal S. Mediastinal staging procedures in lung cancer: EBUS,TBNA and mediastinoscopy. *Curr Opin Pulm Med* 2009;15:334-342. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19395972>.

924. Mayr NA,Hussey DH,Yuh WT. Cost-effectiveness of high-contrast-dose MR screening of asymptomatic brain metastasis. *AJR Am J Neuroradiol* 1995;16:215-217. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7755752>.

925. Videtic GM,Chang JY,Chetty IJ,et al. ACR appropriateness Criteria(R) early-stage non-small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2014;37:201-207. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25180631>.



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

926. Rusch VW,Kraut MJ,Crowley J,al e. Induction chemoradiotherapy and surgical resection for non-small cell lung carcinomas of the superior sulcus (pancoast tumors): Mature results of Southwest Oncology Group trial 9416 (Intergroup trial 0160) [abstract]. Proc Am Soc Clin Oncol 2003;22:Abstract 2548. Available at:

https://www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=23&abstractID=103854.

927. Barnes JB,Johnson SB,Dahiya RS,et al. Concomitant weekly cisplatin and thoracic radiotherapy for Pancoast tumors of the lung: pilotexperience of the San Antonio Cancer Institute. Am J Clin Oncol 2002;25:90-92. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11823705>.

928. 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 (IntergroupTrial 0160). J Thorac Cardiovasc Surg 2001;121:472-483. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11241082>.

929. Pourel N,Santelmo N,Naafa N,et al. Concurrent cisplatin/etoposideplus 3D-conformal radiotherapy followed by surgery for stage IIB (superiorsulcus T3N0)/III non-small cell lung cancer yields a high rate of pathological complete response. Eur J Cardiothorac Surg 2008;33:829-836. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18367406>.

930. Kunitoh H,Kato H,Tsuboi M,et al. Phase II trial of preoperative chemoradiotherapy followed by surgical resection in patients with superiorsulcus non-small-cell lung cancers: report of Japan Clinical Oncology Group trial 9806. J Clin Oncol 2008;26:644-649. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18235125>.

931. Gandara DR,Chansky K,Albain KS,et al. Consolidation docetaxelafter concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer: phase II Southwest Oncology Group Study S9504. J Clin Oncol 2003;21:2004-2010. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12743155>.

932. Nakagawa T,Okumura N,Miyoshi K,et al. Prognostic factors in patients with ipsilateral pulmonary metastasis from non-small cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg 2005;28:635-639. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16126398>.

933. Lee JG,Lee CY,Kim DJ,et al. Non-small cell lung cancer with ipsilateral pulmonary metastases: prognosis analysis and staging assessment. Eur J Cardiothorac Surg 2008;33:480-484. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18249000>.

934. Bhaskarla A,Tang PC,Mashtare T,et al. Analysis of second primarylung cancers in the SEER database. J Surg Res 2010;162:1-6. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20400118>.

935. Aziz TM,Saad RA,Glasser J,et al. The management of secondprimary lung cancers. A single centre experience in 15 years. Eur J Cardiothorac Surg 2002;21:527-533. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11888775>.

936. Adebonjo SA,Moritz DM,Danby CA. The results of modern surgical therapy for multiple primary lung cancers. Chest 1997;112:693-701. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9315801>.

937. Nakata M,Sawada S,Yamashita M,et al. Surgical treatments formultiple primary adenocarcinoma of the lung. Ann Thorac Surg 2004;78:1194-1199. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15464469>.

938. Ginsberg MS,Griff SK,Go BD,et al. Pulmonary nodules resected atvideo-assisted thoracoscopic surgery: etiology in 426 patients. Radiology 1999;213:277-282. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10540672>.

939. Allen MS. Multiple benign lung tumors. Semin Thorac Cardiovasc Surg 2003;15:310-314. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12973710>.



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

940. Asamura H. Multiple primary cancers or multiple metastases,that is the question. *J Thorac Oncol* 2010;5:930-931. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20581574>.
941. Girard N,Deshpande C,Azzoli CG,et al. Use of epidermal growthfactor receptor/Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homolog mutation testing to define clonal relationships among multiple lung adenocarcinomas: comparison with clinical guidelines. *Chest* 2010;137:46-52. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19376842>.
942. Han HS,Eom DW,Kim JH,et al. EGFR mutation status in primary lung adenocarcinomas and corresponding metastatic lesions: discordance in pleural metastases. *Clin Lung Cancer* 2011;12:380-386. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21729655>.
943. Martini N,Melamed MR. Multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975;70:606-612. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/170482>.
944. Chang YL,Wu CT,Lee YC. Surgical treatment of synchronous multiple primary lung cancers: experience of 92 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:630-637. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17723810>.
945. Tanvetyanon T,Robinson L,Sommers KE,et al. Relationship between tumor size and survival among patients with resection of multiple synchronous lung cancers. *J Thorac Oncol* 2010;5:1018-1024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20453687>.
946. Rea F,Zuin A,Callegaro D,et al. Surgical results for multiple primary lung cancers. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;20:489-495. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11509268>.
947. Gibbs IC,Loo BW,Jr. CyberKnife stereotactic ablative radiotherapy for lung tumors. *Technol Cancer Res Treat* 2010;9:589-596. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21070081>.
948. Godoy MC,Naidich DP. Subsolid pulmonary nodules and the spectrum of peripheral adenocarcinomas of the lung: recommended interim guidelines for assessment and management. *Radiology* 2009;253:606-622. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19952025>.
949. Pearson FG,DeLarue NC,Ilves R,et al. Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with resectable cancer of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982;83:1-11. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7054602>.
950. Rice TW. Thoracoscopy in the staging of thoracic malignancies. In: Kaiser LR,Daniel TM,eds,eds. *Thoracoscopic Surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1993:153-162.
951. 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;8:116-121. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17026812>.
952. Mina LA,Neubauer MA,Ansari RH,et al. Phase III trial of cisplatin (P) plus etoposide (E) plus concurrent chest radiation (XRT) with or without consolidation docetaxel (D) in patients (pts) with inoperable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): HOG LUN 01-24/USO-023--Updated results [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26 (Suppl 15):Abstract 7519. Available at: https://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/7519.
953. 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;26:5755-5760. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19001323>.
954. Hanna NH,Neubauer M,Ansari R,et al. Phase III trial of cisplatin (P) plus etoposide (E) plus concurrent chest radiation (XRT) with or without consolidation docetaxel (D) in patients (pts) with inoperable stage III



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

- non-small cell lung cancer (NSCLC): HOG LUN 01-24/USO-023 [abstract].J Clin Oncol 2007;25 (Suppl 18):Abstract 7512. Available at:
https://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/7512.
955. Decker DA,Dines DE,Payne WS,et al. The significance of a cytologically negative pleural effusion in bronchogenic carcinoma. Chest 1978;74:640-642. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/216532>.
956. Demmy TL,Gu L,Burkhalter JE,et al. Optimal management of malignant pleural effusions (results of CALGB 30102). J Natl Compr CancNetw 2012;10:975-982. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22878823>.
957. de Vin T,Engels B,Gevaert T,et al. Stereotactic radiotherapy for oligometastatic cancer: a prognostic model for survival. Ann Oncol 2014;25:467-471. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24355488>.
958. Simone CB,2nd,Burri SH,Heinzerling JH. Novel radiotherapy approaches for lung cancer: combining radiation therapy with targeted andimmunotherapies. Transl Lung Cancer Res 2015;4:545-552. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26629423>.
959. Campo M,Al-Halabi H,Khandekar M,et al. Integration of Stereotactic Body Radiation Therapy With Tyrosine Kinase Inhibitors inStage IV Oncogene-Driven Lung Cancer. Oncologist 2016;21:964-973.Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27354669>.
960. Belani CP,Ramalingam S,Perry MC,et al. Randomized,phase III study of weekly paclitaxel in combination with carboplatin versus standard every-3-weeks administration of carboplatin and paclitaxel for patients withpreviously untreated advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2008;26:468-473. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18202422>.
961. Rosell R,Gomez-Codina J,Camps C,et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in

patients with non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 1994;330:153-158. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8043059>.

962. Pisters K,Vallieres E,Bunn P,et al. S9900: A phase III trial of surgery alone or surgery plus preoperative (preop) paclitaxel/carboplatin (PC) chemotherapy in early stage non-small cell lung cancer (NSCLC): Preliminary results [abstract]. J Clin Oncol 2005;23 (Suppl 16):Abstract LBA7012. Available at:
https://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/23/16_suppl/LBA7012.

963. Pisters K,Vallieres E,Bunn PA,Jr.,et al. S9900: Surgery alone or surgery plus induction (ind) paclitaxel/carboplatin (PC) chemotherapy in early stage non-small cell lung cancer (NSCLC): Follow-up on a phase IIItrial [abstract]. J Clin Oncol 2007;25 (Suppl 18):Abstract 7520. Available at:
https://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/7520.

964. Burkes RL,Ginsberg RJ,Shepherd FA,et al. Induction chemotherapy with mitomycin,vindesine, and cisplatin for stage III unresectable non-small-cell lung cancer: results of the Toronto Phase II Trial. J Clin Oncol 1992;10:580-586. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1312587>.

965. Bonomi P,Faber L. Neoadjuvant chemoradiation therapy in non-small cell lung cancer: The Rush University experience. Lung Cancer 1993;9:383-390. Available at:

966. Rusch VW,Albain KS,Crowley JJ,et al. Surgical resection of stageIIIA and stage IIIB non-small-cell lung cancer after concurrent induction chemoradiotherapy. A Southwest Oncology Group trial. J Thorac Cardiovasc Surg 1993;105:97-104; discussion 104-106. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8380477>.

967. Park SY,Lee JG,Kim J,et al. Efficacy of platinum-based adjuvant chemotherapy in T2aN0 stage IB non-small cell lung cancer. J Cardiothorac Surg 2013;8:151. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23759129>.

968. Group NM-aC,Arriagada R,Auperin A,et al. Adjuvant chemotherapy,with or without postoperative radiotherapy,in operable



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. Lancet 2010;375:1267-1277. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20338627>.

969. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. Lancet 1998;352:257-263.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9690404>.

970. 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;33:870-876.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25667283>.

971. Patel SH, Ma Y, Wernicke AG, et al. Evidence supporting contemporary post-operative radiation therapy (PORT) using linear accelerators in N2 lung cancer. Lung Cancer 2014;84:156-160. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24674156>.

972. Decker RH, Langer CJ, Rosenzweig KE, et al. ACR Appropriateness Criteria(R) postoperative adjuvant therapy in non-small cell lung cancer. Am J Clin Oncol 2011;34:537-544. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21946673>.

973. Weisenburger TH, Graham MV, Sause WT, et al. Postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. Radiology 2000;215 Suppl:1295-1318.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11037548>.

974. Choy H, Schwartzberg LS, Dakhil SR, et al. Phase 2 study of pemetrexed plus carboplatin, or pemetrexed plus cisplatin with concurrent radiation therapy followed by pemetrexed consolidation in patients with favorable-prognosis inoperable stage IIIA/B non-small-cell lung cancer. J Thorac Oncol 2013;8:1308-1316. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23981966>.

975. Garrido P, Engel-Riedel W, Serke M, et al. Final results from a Phase II study of pemetrexed and cisplatin with concurrent thoracic radiation after Pem-Cis induction in patients with unresectable locally advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). Lung Cancer 2015;88:160-166. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25758556>.

976. 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;149:45-52,53 e41-43. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25218540>.

977. Erb CT, Su KW, Soullos PR, et al. Surveillance Practice Patterns after Curative Intent Therapy for Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer in the Medicare Population. Lung Cancer 2016;99:200-207. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27565940>.

978. 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;143:e437S-e454S. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649451>.

979. 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;145:75-81; discussion 81-72. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23127371>.

980. Srikantharajah D, Ghuman A, Nagendran M, Maruthappu M. Is computed tomography follow-up of patients after lobectomy for non-small cell lung cancer of benefit in terms of survival? Interact Cardiovasc Thorac Surg 2012;15:893-898. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22859511>.

981. Hanna WC, Paul NS, Darling GE, et al. Minimal-dose computed tomography is superior to chest x-ray for the follow-up and treatment of patients with resected lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

2014;147:30-33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24139896>.

982. Calman L,Beaver K,Hind D,et al. Survival benefits from follow-up of patients with lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Oncol* 2011;6:1993-2004. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21892108>.

983. Dane B,Grechushkin V,Plank A,et al. PET/CT vs. non-contrast CT alone for surveillance 1-year post lobectomy for stage I non-small-cell lungcancer. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2013;3:408-416. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24116349>.

984. Henschke CI,McCauley DI,Yankelevitz DF,et al. Early Lung CancerAction Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet*1999;354:99-105. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10408484>.

985. Ulaner GA,Lyall A. Identifying and distinguishing treatment effectsand complications from malignancy at FDG PET/CT. *Radiographics* 2013;33:1817-1834. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24108564>.

986. Shi Q,Smith TG,Michonski JD,et al. Symptom burden in cancer survivors 1 year after diagnosis: a report from the American Cancer Society's Studies of Cancer Survivors. *Cancer* 2011;117:2779-2790. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21495026>.

987. Gelb AF,Tashkin DP,Epstein JD,et al. Physiologic characteristics of malignant unilateral main-stem bronchial obstruction. Diagnosis and Nd-YAG laser treatment. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:1382-1385. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2462389>.

988. Eisenhauer EA,Therasse P,Bogaerts J,et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-247. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19097774>.

989. Therasse P,Arbuck SG,Eisenhauer EA,et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organizationfor Research and Treatment of Cancer,National Cancer Institute of the United States,National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-216. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10655437>.

990. Nishino M,Hatabu H,Johnson BE,McLoud TC. State of the art: Response assessment in lung cancer in the era of genomic medicine. *Radiology* 2014;271:6-27. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24661292>.

991. Howell DD,James JL,Hartsell WF,et al. Single-fraction radiotherapyversus multifraction radiotherapy for palliation of painful vertebral bone metastases-equivalent efficacy,less toxicity,more convenient: a subset analysis of Radiation Therapy Oncology Group trial 97-14. *Cancer* 2013;119:888-896. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23165743>.

992. Griffioen GH,Toguri D,Dahle M,et al. Radical treatment of synchronous oligometastatic non-small cell lung carcinoma (NSCLC): patient outcomes and prognostic factors. *Lung Cancer* 2013;82:95-102.Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23973202>.

993. Ashworth A,Rodrigues G,Boldt G,Palma D. Is there an oligometastatic state in non-small cell lung cancer? A systematic review ofthe literature. *Lung Cancer* 2013;82:197-203. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24051084>.

994. Collen C,Christian N,Schallier D,et al. Phase II study of stereotacticbody radiotherapy to primary tumor and metastatic locations in oligometastatic nonsmall-cell lung cancer patients. *Ann Oncol* 2014;25:1954-1959. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25114022>.

995. Tree AC,Khoo VS,Eeles RA,et al. Stereotactic body radiotherapyfor oligometastases. *Lancet Oncol* 2013;14:e28-37. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23276369>.



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

996. Kelly P,Balter PA,Rebueno N,et al. Stereotactic body radiation therapy for patients with lung cancer previously treated with thoracic radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:1387-1393. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20381271>.

997. Meijneke TR,Petit SF,Wentzler D,et al. Reirradiation and stereotactic radiotherapy for tumors in the lung: dose summation and toxicity. *Radiother Oncol* 2013;107:423-427. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23647748>.

998. Peulen H,Karlsson K,Lindberg K,et al. Toxicity after reirradiation of pulmonary tumours with stereotactic body radiotherapy. *Radiother Oncol* 2011;101:260-266. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22056534>.

999. Reyngold M,Wu AJ,McLane A,et al. Toxicity and outcomes of thoracic re-irradiation using stereotactic body radiation therapy (SBRT). *Radiat Oncol* 2013;8:99. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23617949>.

1000. Scagliotti GV,Hirsh V,Siena S,et al. Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases treated with denosumab versus zoledronic acid: subgroup analysis from a randomized phase 3 study. *J Thorac Oncol* 2012;7:1823-1829. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23154554>.

1001. Henry D,Vadhan-Raj S,Hirsh V,et al. Delaying skeletal-related events in a randomized phase 3 study of denosumab versus zoledronic acid in patients with advanced cancer: an analysis of data from patients with solid tumors. *Support Care Cancer* 2014;22:679-687. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24162260>.

1002. Henry DH,Costa L,Goldwasser F,et al. Randomized,double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011;29:1125-1132. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21343556>.

1003. Rosen LS,Gordon D,Tchekmedyan 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;100:2613-2621. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15197804>.

1004. Henry DH,von Moos R,Hungria V,et al. Delaying skeletal-related events in a randomized phase III study of denosumab versus zoledronic acid in patients with advanced cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28 (Suppl 15):Abstract 9133. Available at: https://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/9133.

1005. Casas A,Llombart A,Martin M. Denosumab for the treatment of bone metastases in advanced breast cancer. *Breast* 2013;22:585-592. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23759273>.

1006. Ibrahim A,Scher N,Williams G,et al. Approval summary for zoledronic acid for treatment of multiple myeloma and cancer bone metastases. *Clin Cancer Res* 2003;9:2394-2399. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12855610>.

1007. Sakuma Y,Matsukuma S,Yoshihara M,et al. Distinctive evaluation of nonmucinous and mucinous subtypes of bronchioloalveolar carcinomas in EGFR and K-ras gene-mutation analyses for Japanese lung adenocarcinomas: confirmation of the correlations with histologic subtypes and gene mutations. *Am J Clin Pathol* 2007;128:100-108. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17580276>.

1008. Shaw AT,Yeap BY,Solomon BJ,et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2011;12:1004-1012. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21933749>.

1009. Nokihara H,Nishio M,Yamamoto N,et al. Phase 1 Study of Cabozantinib in Japanese Patients With Expansion Cohorts in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer* 2019;20:e317-e328. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30718102>.



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

1010. Yoh K, Seto T, Satouchi M, et al. Vandetanib in patients with previously treated RET-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (LURET): an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2017;5:42-50. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27825616>.

1011. Li BT, Shen R, Buonocore D, et al. Ado-trastuzumab emtansine inpatients with HER2 mutant lung cancers: Results from a phase II basket trial. *J Clin Oncol* 2017;35:Abstract 8510. Available at: https://abstracts.asco.org/199/AbstView_199_193079.html.

1012. Platt A, Morten J, Ji Q, et al. A retrospective analysis of RET translocation, gene copy number gain and expression in NSCLC patients treated with vandetanib in four randomized Phase III studies. *BMC Cancer* 2015;15:171. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25881079>.

1013. Falchook GS, Ordonez NG, Bastida CC, et al. Effect of the RET Inhibitor Vandetanib in a Patient With RET Fusion-Positive Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:e141-144. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25366691>.

1014. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, et al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med* 2015;373:726-736. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26287849>.

1015. Robinson SD, O'Shaughnessy JA, Cowey CL, Konduri K. BRAF V600E-mutated lung adenocarcinoma with metastases to the brain responding to treatment with vemurafenib. *Lung Cancer* 2014;85:326-330. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24888229>.

1016. Gautschi O, Pauli C, Strobel K, et al. A patient with BRAF V600E lung adenocarcinoma responding to vemurafenib. *J Thorac Oncol* 2012;7:e23-24. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22743296>.

1017. Miller VA, Hirsh V, Cadrañel J, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure

of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13:528-538. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22452896>.

1018. Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004;304:1497-1500. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15118125>.

1019. Peters S, Michielin O, Zimmermann S. Dramatic response induced by vemurafenib in a BRAF V600E-mutated lung adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2013;31:e341-344. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23733758>.

1020. Planchard D, Mazieres J, Riely GJ, et al. Interim results of phase II study BRF113928 of dabrafenib in BRAF V600E mutation-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) patients [abstract]. *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl 15):Abstract 8009. Available at: https://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/31/15_suppl/8009.

1021. Wang SX, Zhang B, Wakelee HA, et al. Case Series of MET Exon 14 Skipping Mutation-positive Non-Small Cell Lung Cancers and Response to Crizotinib. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 2017;98:239. Available at: <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.01.170>.

1022. Heist RS, Shim HS, Gingipally S, et al. MET Exon 14 Skipping in Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncologist* 2016;21:481-486. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27022036>.

1023. Cappuzzo F, Bemis L, Varella-Garcia M. HER2 mutation and response to trastuzumab therapy in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;354:2619-2621. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16775247>.

1024. Mazieres J, Peters S, Lepage B, et al. Lung cancer that harbors an HER2 mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

perspectives. J Clin Oncol 2013;31:1997-2003. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23610105>.

1025. Lee SY,Kim MJ,Jin G,et al. Somatic mutations in epidermal growth factor receptor signaling pathway genes in non-small cell lungcancers. J Thorac Oncol 2010;5:1734-1740. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20881644>.

1026. Rekhtman N,Paik PK,Arcila ME,et al. Clarifying the spectrum of driver oncogene mutations in biomarker-verified squamous carcinoma of lung: lack of EGFR/KRAS and presence of PIK3CA/AKT1 mutations. ClinCancer Res 2012;18:1167-1176. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22228640>.

1027. Pilkington G,Boland A,Brown T,et al. A systematic review of theclinical effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. Thorax 2015;70:359-367. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25661113>.

1028. Sandler A,Yi J,Dahlberg S,et al. Treatment outcomes by tumor histology in Eastern Cooperative Group Study E4599 of bevacizumab with paclitaxel/carboplatin for advanced non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2010;5:1416-1423. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20686429>.

1029. Socinski MA,Langer CJ,Huang JE,et al. Safety of bevacizumab inpatients with non-small-cell lung cancer and brain metastases. J Clin Oncol 2009;27:5255-5261. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19738122>.

1030. Quoix E,Zalcman G,Oster JP,et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderlypatients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised,phase 3 trial. Lancet 2011;378:1079-1088. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21831418>.

1031. Santos FN,de Castria TB,Cruz MR,Riera R. Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer in the elderly population. Cochrane

Database Syst Rev 2015;10:CD010463. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26482542>.

1032. Brahmer JR,Tykodi SS,Chow LQ,et al. Safety and activity ofanti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. N Engl J Med 2012;366:2455-2465. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22658128>.

1033. Heist RS,Sequist LV,Engelman JA. Genetic changes in squamouscell lung cancer: a review. J Thorac Oncol 2012;7:924-933. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22722794>.

1034. Smit E,Moro-Sibilot D,Carpeno Jde C,et al. Cisplatin and carboplatin-based chemotherapy in the first-line treatment of non-small cell lung cancer: Analysis from the European FRAME study. Lung Cancer 2016;92:35-40. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26775594>.

1035. Kubota K,Kawahara M,Ogawara M,et al. Vinorelbine plus gemcitabine followed by docetaxel versus carboplatin plus paclitaxel inpatients with advanced non-small-cell lung cancer: a randomised, open-label,phase III study. Lancet Oncol 2008;9:1135-1142. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19013107>.

1036. Johnson DH,Fehrenbacher L,Novotny WF,et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2004;22:2184-2191. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15169807>.

1037. Reck M,von Pawel J,Zatloukal P,et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapyfor nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAil. J Clin Oncol 2009;27:1227-1234. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19188680>.

1038. Mezger J,von Pawel J,Reck M. Bevacizumab (Bv) single-agent maintenance following Bv-based chemotherapy in patients with advancednon-small cell lung cancer (NSCLC): Results from an exploratory analysis



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

of the AVAiL study [abstract]. J Clin Oncol 2009;27 (Suppl 15):Abstract e19001. Available at:

<https://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/27/15S/e19001>.

1039. Scagliotti G,Brodowicz T,Shepherd FA,et al.

Treatment-by-histology interaction analyses in three phase III trials show superiority of pemetrexed in nonsquamous non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2011;6:64-70. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21119545>.

1040. Soon YY,Stockler MR,Askie LM,Boyer MJ. Duration of chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. J Clin Oncol 2009;27:3277-3283. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19470938>.

1041. Pfister DG,Johnson DH,Azzoli CG,et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. J Clin Oncol 2004;22:330-353. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14691125>.

1042. Coate LE,Shepherd FA. Maintenance therapy in advanced non-small cell lung cancer: evolution,tolerability and outcomes. Ther Adv Med Oncol 2011;3:139-157. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21904577>.

1043. 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-PositiveNon-Small-Cell Lung Cancer: The ASPIRATION Study. JAMA Oncol 2016;2:305-312. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26720423>.

1044. Becker K,Xu Y. Management of tyrosine kinase inhibitor resistance in lung cancer with EGFR mutation. World J Clin Oncol 2014;5:560-567. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25302160>.

1045. Ou SH. Second-generation irreversible epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs): a better mousetrap? A

review of the clinical evidence. Crit Rev Oncol Hematol 2012;83:407-421. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22257651>.

1046. Nguyen KS,Kobayashi S,Costa DB. Acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancers dependent on the epidermal growth factor receptor pathway. Clin Lung Cancer 2009;10:281-289. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19632948>.

1047. Gazdar AF. Activating and resistance mutations of EGFR in non-small-cell lung cancer: role in clinical response to EGFR tyrosinekinase inhibitors. Oncogene 2009;28 Suppl 1:S24-31. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19680293>.

1048. Conforti F,Catania C,Toffalorio F,et al. EGFR tyrosine kinase inhibitors beyond focal progression obtain a prolonged disease control inpatients with advanced adenocarcinoma of the lung. Lung Cancer 2013;81:440-444. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23810573>.

1049. Katakami N,Atagi S,Goto K,et al. LUX-Lung 4: a phase II trial ofafatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer who progressed during prior treatment with erlotinib,gefitinib,or both. J Clin Oncol 2013;31:3335-3341. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23816963>.

1050. Hirsh V,Cadrelan J,Cong XJ,et al. Symptom and quality of life benefit of afatinib in advanced non-small-cell lung cancer patients previously treated with erlotinib or gefitinib: results of a randomized phaseIIb/III trial (LUX-Lung 1). J Thorac Oncol 2013;8:229-237. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23328549>.

1051. Meoni G,Cecere FL,Lucherini E,Di Costanzo F. Medical treatment of advanced non-small cell lung cancer in elderly patients: a review of the role of chemotherapy and targeted agents. J Geriatr Oncol 2013;4:282-290. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24070465>.



NCCN指南2021.5版

非小细胞肺癌

1052. Weiss JM,Stinchcombe TE. Second-Line Therapy for Advanced NSCLC. Oncologist 2013;18:947-953. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23918070>.
1053. 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;33:289-298. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11551424>.
1054. 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;17:2081-2085. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561261>.
1055. Anderson H,Hopwood P,Stephens RJ,et al. Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs BSC in inoperable non-small cell lung cancer--a randomized trial with quality of life as the primary outcome. UK NSCLC Gemcitabine Group. Non-Small Cell Lung Cancer. Br J Cancer 2000;83:447-453. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10945489>.
1056. 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;29:67-73. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10880849>.
1057. 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;18:2354-2362. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10856094>.
1058. 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;18:2095-2103. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10811675>.

1059. 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;22:1589-1597. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15117980>.

1060. Shepherd FA,Rodrigues Pereira J,Ciuleanu T,et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2005;353:123-132. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16014882>.

1061. Ades F,Yamaguchi N. WHO,RECIST, and immune-related response criteria: is it time to revisit 帕博利珠单抗 results? Ecancermedicalscience 2015;9:604. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26715941>.

1062. Wolchok JD,Hoos A,O'Day S,et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. Clin Cancer Res 2009;15:7412-7420. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19934295>.

1063. Janjigian YY,Smit EF,Groen HJ,et al. Dual inhibition of EGFR with afatinib and cetuximab in kinase inhibitor-resistant EGFR-mutant lung cancer with and without T790M mutations. Cancer Discov 2014;4:1036-1045. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25074459>.

1064. Cavanna L,Citterio C,Orlandi E. Immune checkpoint inhibitors in EGFR-mutation positive TKI-treated patients with advanced non-small-cell lung cancer network meta-analysis. Oncotarget 2019;10:209-215. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30719215>.

1065. Sacher AG,Janne PA,Oxnard GR. Management of acquired resistance to epidermal growth factor receptor kinase inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer. Cancer 2014;120:2289-2298. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24752335>.



1066. Demarinis F,Paul S,Hanna N,et al. Survival update for the phaseIII study of pemetrexed vs docetaxel in non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract]. J Clin Oncol 2006;24 (Suppl 18):Abstract 7133.
Available at: https://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/24/18_suppl/7133.

1067. Garassino MC,Martelli O,Broggini M,et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2013;14:981-988. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23883922>.

1068. Kawaguchi T,Ando M,Asami K,et al. Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTa). J Clin Oncol 2014;32:1902-1908. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24841974>.

1069. Eccles BK,Geldart TR,Laurence VM,et al. Experience of first- and subsequent-line systemic therapy in the treatment of non-small cell lung cancer. Ther Adv Med Oncol 2011;3:163-170. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21904578>.

1070. Langer CJ,Mok T,Postmus PE. Targeted agents in the third-/fourth-line treatment of patients with advanced (stage III/IV) non-small cell lung cancer (NSCLC). Cancer Treat Rev 2013;39:252-260.
Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22703830>.

1071. Noble J,Ellis PM,Mackay JA,et al. Second-line or subsequent systemic therapy for recurrent or progressive non-small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline. J Thorac Oncol 2006;1:1042-1058. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17409993>.

1072. Mok TSK,Kim SW,Wu YL,et al. Gefitinib Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy in Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer Resistant to First-Line Gefitinib (IMPRESS): Overall Survival and Biomarker Analyses. J Clin

Oncol 2017;35:4027-4034. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28968167>.

Discussion
update in
progress