



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™)

非小细胞肺癌临床实践指南(中国版)

2011 年 第一版

(源自英文版 V.3.2011)

www.nccn.org

Copyright © National Comprehensive Cancer Network 2011. All rights reserved. “NCCN”, the NCCN logo, and “National Comprehensive Cancer Network” are registered trademarks of the National Comprehensive Cancer Network.

The Chinese edition of NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Non-Small Cell Lung Cancer Guideline 2011 is the Chinese adapted version of NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Non-Small Cell Lung Cancer Guideline, V.3.2011 as permitted and endorsed by NCCN. It is the collaborative outcome of the National Comprehensive Cancer Network and Chinese key opinion leaders of the field.

The original guideline and Chinese edition are both available at: <http://www.nccn.org>. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to www.nccn.org. These Guidelines and illustrations herein may not be reproduced in any form for any purpose without the express written permission of the NCCN.

These Guidelines are a work in progress that will be refined as often as new significant data becomes available. The NCCN Guidelines are a statement of consensus of its authors regarding their views of currently accepted approaches to treatment. Any clinician seeking to apply or consult any NCCN guideline is expected to use independent medical judgment in the context of individual clinical circumstance to determine any patient's care or treatment. The National Comprehensive Cancer Network makes no warranties of any kind whatsoever regarding their content, use or application and disclaims any responsibility for their application or use in any way.

This publication should not be used for commercial purpose. It is provided for free to Chinese medical professions with the support of the unrestrictive educational grant of Shanghai Roche Pharmaceuticals Ltd. which exerts no influence to the formation of the Chinese edition of NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Non-Small Cell Lung Cancer Guideline 2011.

NCCN非小细胞肺癌专家组成员

* David S. Ettinger, MD/Chair †
The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at
Johns Hopkins

Wallace Akerley, MD †
Huntsman Cancer Institute at the University of Utah

Hossein Borghaei, DO, MS† ‡
Fox Chase Cancer Center

Andrew Chang, MD ¶
University of Michigan Comprehensive Cancer Center

Richard T. Cheney, MD ≠
Roswell Park Cancer Institute

Lucian R. Chirieac, MD ≠
Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center

Thomas A. D'Amico, MD ¶
Duke Comprehensive Cancer Center

Todd L. Demmy, MD ¶
Roswell Park Cancer Institute

Ramaswamy Govindan, MD †
Siteman Cancer Center at Barnes-Jewish Hospital and
Washington University School of Medicine

Frederic W. Grannis, Jr., MD ¶
City of Hope Comprehensive Cancer Center

Leora Horn, MD, MSc †
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Thierry Jahan, MD † ‡
UCSF Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center

Anne Kessinger, MD †
UNMC Eppley Cancer Center at The Nebraska Medical
Center

Ritsuko Komaki, MD §
The University of Texas M. D. Anderson Cancer
Center

Feng-Ming(Spring) Kong, MD, PhD, MPH §
University of Michigan Comprehensive Cancer
Center

Mark G. Kris, MD †
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Lee M. Krug, MD †
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Inga T. Lennes, MD †
Massachusetts General Hospital Cancer Center

Billy W. Loo, Jr., MD, PhD §
Stanford Comprehensive Cancer Center

* Renato Martins, MD †
Fred Hutchinson Cancer Research Center/Seattle
Cancer Care Alliance

Janis O'Malley, MD ϕ
University of Alabama at Birmingham
Comprehensive Cancer Center

Raymond U. Osarogiagbon, MD †
St. Jude Children's Research Hospital/University of
Tennessee Cancer Institute

Gregory A. Otterson, MD †
The Ohio State University Comprehensive Cancer
Center - James Cancer Hospital and Solove
Research Institute

Jyoti D. Patel, MD ‡
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center of
Northwestern University

Mary Pinder-Schenck, MD †
H. Lee Moffitt Cancer Center & Research Institute

Katherine M Pisters, MD †
The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center

Karen Reckamp, MD, MS † ‡
City of Hope Comprehensive Cancer Center

Gregory J. Riely, MD, PhD †
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Eric Rohren, MD, PhD ϕ
The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center

Scott J. Swanson, MD ¶
Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center

Douglas E. Wood, MD ¶
Fred Hutchinson Cancer Research Center/Seattle
Cancer Care Alliance

Stephen C. Yang, MD ¶
The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center
at Johns Hopkins

NCCN
Kristina Gregory, RN, MSN
Miranda Hughes, PhD

† 肿瘤内科
¶ 外科/肿瘤外科
§ 肿瘤放射科/放疗科
≠ 病理科
‡ 血液科/血液肿瘤科
ϕ 诊断/介入放射科
* 编委会成员

NCCN特别鸣谢

NCCN指南中国版专家组 召集人：

孙 燕
中国医学科学院北京协和医学院
肿瘤医院

NCCN代表：

David S. Ettinger, MD
The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins

NCCN非小细胞肺癌临床实践指南（中国版）专家组

组长：

廖美琳
上海交通大学附属胸科医院

执笔人：

张 力
中山大学附属肿瘤医院

秘书：

王子平
中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院

成员（按拼音排序）：

程 刚
北京医院

储大同
中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院

韩宝惠
上海交通大学附属胸科医院

蒋国樑
复旦大学附属肿瘤医院

焦顺昌
中国人民解放军总医院（三〇一医院）

李 凯
天津医科大学附属肿瘤医院

李龙芸
中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院

陆 舜
上海交通大学附属胸科医院

朴炳奎
中国中医研究院广安门医院

石远凯
中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院

王 洁
北京大学临床肿瘤学院、北京肿瘤医院

王绿化
中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院

王长利
天津医科大学附属肿瘤医院

吴一龙
广东省人民医院

支修益
首都医科大学肺癌诊疗中心 北京宣武医院

周彩存
同济大学附属上海市肺科医院

周清华
天津医科大学总医院

[NCCN非小细胞肺癌专家组成员](#)
[NCCN特别鸣谢](#)

[指南更新概要](#)

[肺癌的预防和筛查 \(PREV-1\)](#)
[基线评估和临床分期 \(NSCL-1\)](#)

评估和治疗:

- [I期 \(T1ab~2a, N0\) 、和II期 \(T1ab~2ab, N1; T2b, N0\) 和IIB期 \(T3, N0\) \(NSCL-2\)](#)
- [IIB期 \(T3侵犯胸壁等, N0\) 和IIIA期 \(T4侵犯心脏等, N0~1; T3, N1\) \(NSCL-4\)](#)
- [IIIA期 \(T1~3, N2\) 和分散的肺结节 \(IIB、IIIA、IV期\) \(NSCL-6\)](#)
- [IIIB期 \(T1~3, N3\) \(NSCL-9\)](#)
- [IIIB期 \(T4侵犯心脏等, N2~3\) 和IV期 \(M1a\) \(胸腔或心包积液\) \(NSCL-10\)](#)
- [IV期 \(M1b: 单个转移灶\) \(NSCL-11\)](#)
- [随诊 \(NSCL-12\)](#)
- [复发和转移的治疗 \(NSCL-12\)](#)

- [病理评估原则 \(NSCL-A\)](#)
- [外科治疗原则 \(NSCL-B\)](#)
- [放射治疗原则 \(NSCL-C\)](#)
- [辅助化疗方案 \(NSCL-D\)](#)
- [化放疗方案 \(NSCL-E\)](#)
- [晚期或转移性NSCLC的全身治疗 \(NSCL-F\)](#)
- [癌症幸存者照护 \(NSCL-G\)](#)

[分期 \(ST-1\)](#)
[讨论 \(MS-1\)](#)
[参考文献 \(REF-1\)](#)

临床试验: NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理, 因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验研究。

NCCN对证据和共识的分类:
除非特别指出, NCCN对所有建议均达成2A类共识。
见[NCCN对证据和共识的分类](#)

声明:
本指南中标注“※”处为中国专家根据国内实际情况进行明显改动或补充之处, 内容有别于英文版, 参考时请注意。

作为共识, NCCN肿瘤学临床实践指南反映了作者们对目前认可的治疗方法的观点, 欲参考或应用这些指南的临床医师应根据个人具体的临床情况做出独立的医疗判断, 以决定患者所需的护理和治疗。任何寻求使用这些指南的病人或非医务人员应咨询医生关于它们的合理应用。

NCCN肿瘤学临床实践指南编译力求精确表达反映原版英文指南。NCCN不保证指南编译的有效性, 也不承认任何无限制性的担保、表达及暗示。NCCN不担保指南编译或指南本身的精确性和完整性。NCCN不保证或担保或陈述指南的应用及应用结果。NCCN及其成员不对涉及指南无限制性应用的任何偶然的、间接的、特殊的、惩罚性或作为结果的补偿费承担任何责任。

指南更新概要

2011年非小细胞肺癌指南中国版同2010年中国版相比，主要更新内容包括：

PREV-1

- 第一条——肺癌病例比例“90%”修订为“85%~90%”。
- 新增第二条——长期吸烟容易导致第二原发癌、治疗并发症、药物相互作用、其它吸烟相关疾病、生活质量降低和生存期缩短。

NSCL-1

- 基线评估——“建议戒烟”选项修订为“戒烟劝告、辅导和用药”（NSCL-12随诊所述也做了此修订）。
- 新增脚注“c”：T3, N0指肿瘤>7 cm或伴卫星结节（NSCL-2所述也做了此修订）。
- 新增脚注“e”：对胸腔（心包）积液细胞病理学检测进行说明。

NSCL-2

- 新增推荐脑MRI检查适用于IB期肺癌，为2B类推荐。

NSCL-3

- 淋巴结采样注明为“系统性”。
- IA期，切缘阳性——辅助治疗中将化放疗方案删除。
- IB/IIA期，切缘阳性——再次手术切除列为“首选”，化放疗+化疗改为放疗+化疗。
- IIA/IIB期，切缘阴性——不良因素不再作为辅助治疗的划分依据。辅助治疗中删除了“化放疗（3类）+化疗”序贯方案，新增“±放疗”并作为3类推荐。
- 新增脚注“i”：增加“肺神经内分泌瘤”作为高危因素，“肿瘤靠近切缘”不再作为高危因素。
- 新增脚注“l”：评估是否需辅助化疗时肿瘤增大应为重要评估变量。

NSCL-4

- 新增推荐EBUS检查。

NSCL-5

- 肺上沟瘤（T4侵犯心脏等，N0~1），不可切除——根治性同步化放疗之后新增辅助化疗
- 新增脚注“r”：若初始同步化放疗中未使用足量化疗”。（NSCL-8、9、10所述也做了此修订）。
- 删除脚注：有时很难区分T3和T4期肺上沟瘤。

NSCL-6和NSCL-8

- 分散的一个或多个肺结节，原发肿瘤的同一肺叶或同侧肺——新增注明了相应的T和N分期。
- “分散的一个或多个肺结节，对侧肺”修订为：“IV期（N0, M1a）：对侧肺（孤立性肺结节）”。
- 删除了胸腔积液，因为将在NSCL-10中做阐述。

NSCL-7

- T1~3, N0~1：开胸手术改为“手术”。淋巴结取样注明为“系统性”。

NSCL-8

- IIIA期（T4, N0~1），不可切除——化放疗之后的化疗由3类推荐修订为2A类推荐。

NSCL-9

- “巩固化疗”删除了“巩固”一词，修订为“化疗”，并由2B类推荐改为2A类推荐。

NSCL-10

- 新增注明了相应T和N分期。
- “巩固化疗”删除了“巩固”一词，修订为“化疗”，并由2B类推荐改为2A类推荐。

NSCL-11

- 脑转移——“脑转移瘤切除+全脑放疗（1类）±立体定向放射外科（2B类）”修订为“脑转移瘤切除，序贯全脑放疗（1类）或立体定向放射外科”。
- 肾上腺转移——局部治疗由原来的3类推荐修订为2B类推荐。

NSCL-12

- 局部复发，上腔静脉阻塞——新增“同步化放疗”作为可选方案（如未曾进行过）。
- 地诺单抗作为骨转移的治疗选择。

NSCL-13

- 复发或转移患者全身治疗的评估流程修订为首先明确组织学亚型，然后根据组织学亚型推荐EGFR检测。
- EGFR检测对于以下肺癌组织学类型为1类推荐：腺癌、大细胞癌和NSCLC NOS。
- 对鳞癌推荐EGFR检测。 ※
- 本页现为对EGFR突变阳性的腺癌、大细胞癌、NSCLC NOS和鳞癌的一线全身治疗。
- 新增脚注：“S中国的荟萃分析中鳞癌EGFR基因突变率为10%，日本研究中显示有突变的鳞癌EGFR-TKI治疗缓解率达到30%，疾病控制率70%，中位PFS为3个月，这些数据支持鳞癌EGFR突变检测。Yi-Long Wu et al, Epidermal growth factor receptor mutations and their correlation with gefitinib therapy in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis based on updated individual patient data from six medical centers in mainland China. J Thorac Oncol. 2007; 2: 430-439. Takehito Shukuya, et al. Efficacy of gefitinib for non-adenocarcinoma non-small-cell lung cancer patients harboring epidermal growth factor receptor mutations: A pooled analysis of published reports. Cancer Sci, doi: 10.1111/j.1349-7006.2011.01887.x, 2011.” ※
- 新增脚注“y”：注明厄洛替尼适用于体力状态评分0~4的患者。

NSCL-14

- 本页现为对EGFR突变阴性或未知的腺癌、大细胞癌和NSCLC NOS的一线全身治疗。
- 删除了化疗1周期后的肿瘤反应评估。
- 培美曲塞换药维持由2B类改为2A类。

NSCL-15

- 本页现为对EGFR突变阴性或未知的鳞状细胞癌的一线全身治疗。 ※
- 删除了化疗1周期后的肿瘤反应评估。

NSCL-16

- 体力状态评分0~2——新增贝伐珠单抗作为含铂两药方案的可选联合用药，适用于一线治疗中用过厄洛替尼或吉非替尼的腺癌患者。 ※

NSCL-A 3-2

- 分子学诊断研究：
- “EGFR和K-ras”评估项中新增第5~7条。
 - 新增EML4-ALK评估项。

NSCL-B 4-1

- 第二条：增加了“高危患者考虑行立体定向放疗时，建议由包含肿瘤放射医生的多学科团体进行综合评估”。

NSCL-B 4-2至NSCL-B 4-4

- 新增页面，阐述IIIA期（N2）肺癌外科治疗中存在的争议。

NSCL-C

- 放射治疗原则有多处修订，详见内页。

NSCL-C 7-5

- 表2——标题由“常规分割放疗的推荐剂量”修订为“常规分割放疗的常用剂量”。

NSCL-C 7-6

- 表4——标题由“肺部肿瘤SBRT方案和适应证”修订为“常用SBRT方案”。

NSCL-E

- 删除了多西他赛巩固方案。
- 修改脚注“*”：“随机研究资料支持……”修订为“研究资料支持……”。

MS-1

- 讨论部分根据流程图更新。

肺癌的预防和筛查

- 肺癌是一种以烟草为主要病因的独特疾病。美国85%~90%以上的肺癌是由于主动吸烟或被动吸“二手”烟所致，而在中国为87%。降低肺癌的死亡率需要采取旨在预防烟草暴露的有效公共卫生措施、对烟草制品生产和加工的监督以及其他烟草控制等措施。※
- 长期吸烟容易导致第二原发癌、治疗并发症、药物相互作用、其它吸烟相关疾病、生活质量降低和生存期缩短。
- 根据美国医事总署 (Surgeon General) 的报告, 主动吸烟 (http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/2004/pdfs/executivesummary.pdf) 和被动吸烟都可以导致肺癌。有证据表明, 和吸烟者生活在一起从而吸二手烟的人群罹患肺癌的风险上升20%~30% (<http://www.surgeongeneral.gov/library/secondhandsmoke/report/executivesummary.pdf>)。每个公民都应被告知吸烟和暴露于烟雾环境可对健康产生危害、导致成瘾并可威胁生命, 政府需要采取恰当的、有效的措施如立法、行政、管理或其他手段以保护所有的公民免于烟草的危害 (http://www.who.int/tobacco/framework/final_text/en/)。
- 烟草中还含有高度成瘾性物质尼古丁, 这使问题进一步复杂化。为了降低肺癌死亡率, 需要深入贯彻卫生保健研究和质量机构 (AHRQ) 指南 (<http://www.ahrq.gov/path/tobacco.htm#Clinic>), 以发现、劝告和治疗尼古丁成瘾患者。
- 吸烟者或有吸烟史的人发生肺癌的风险明显增高。对于这些人, 尚无可用的化学预防药物。如有可能, 应该鼓励这些人参加化学预防研究。
- NCCN专家组目前不推荐在临床实践中常规进行CT筛查 (3类)。现有数据^[1-5]不一致, 因此有必要通过正在进行中的全国性试验获得结论性数据, 明确低剂量CT用于肺癌筛查的益处和风险。专家组建议有肺癌高危因素的人参加旨在评估CT筛查的临床试验。对于不能参加临床试验或不适合参加试验的高危人群, 则建议前往优秀的癌症中心寻求专业医生的意见 (包括放射学、病理学、细胞学、胸外科的意见以及肺癌治疗的一般性建议), 探讨CT筛查的潜在风险和益处^[2]。如果进行筛查, 应该遵循I-ELCAP的筛查规程 (<http://www.ielcap.org/professionals/docs/ielcap.pdf>)。

¹ Henschke CI, Yakelevitz DF, Libby DM, et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. N Engl J Med 2006;355:1763-71.

² Bach PB, Jett JR, Pastorino U, et al. Computed tomography screening and lung cancer outcomes. JAMA 2007;297:953-961.

³ McMahon PM, Kong CY, Johnson BF, et al. Estimating long-term effectiveness of lung cancer screening in the Mayo CT Screening Study. Radiology 2008;248:278-287.

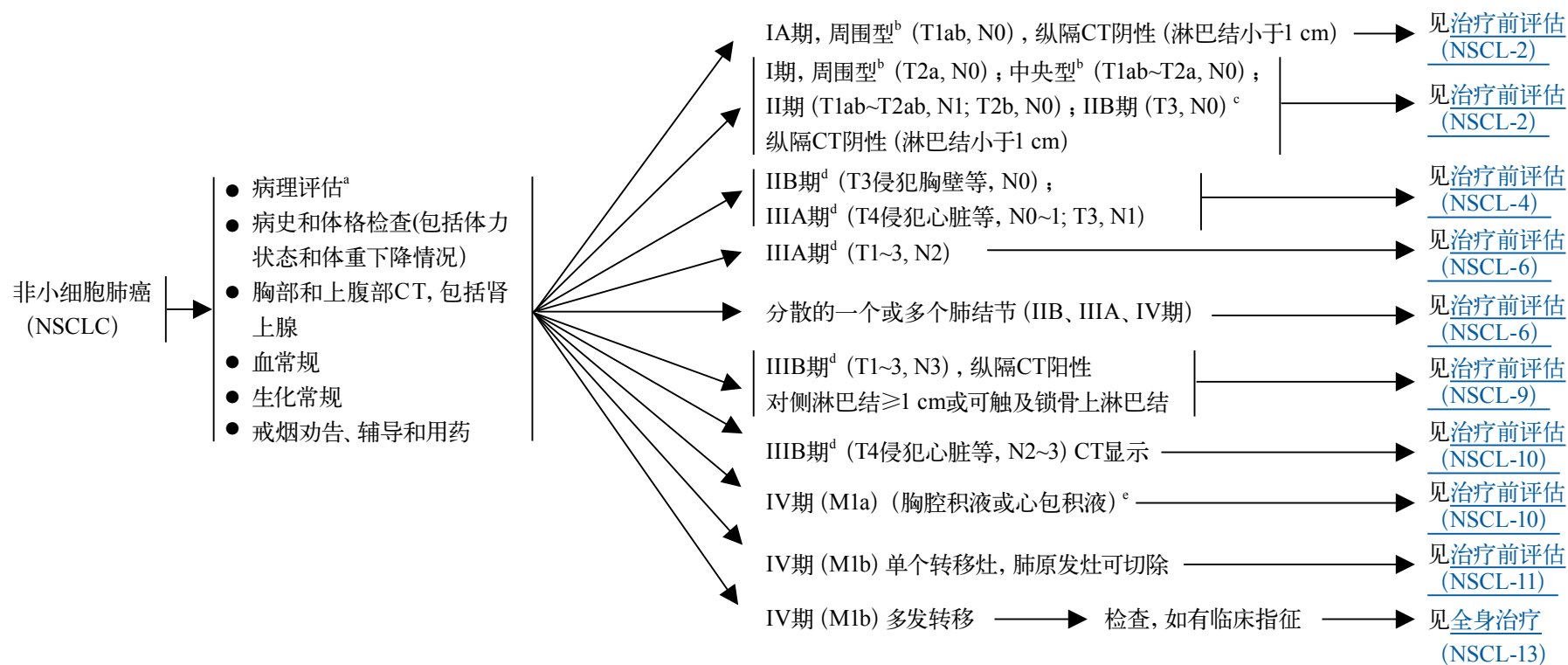
⁴ Jett JR, Midthun DE. Commentary: CT screening for lung cancer--caveat emptor. Oncologist 2008;13(4):439-444.

⁵ Mulshine JL. Commentary: lung cancer screening--progress or peril. Oncologist 2008;13(4):435-438.

NSCLC的 病理诊断

基线评估

临床分期



^a 见病理评估原则 (NSCL-A)。

^b 根据胸部CT判断, 周围型: 在肺野的外1/3; 中央型: 在肺野的内2/3。

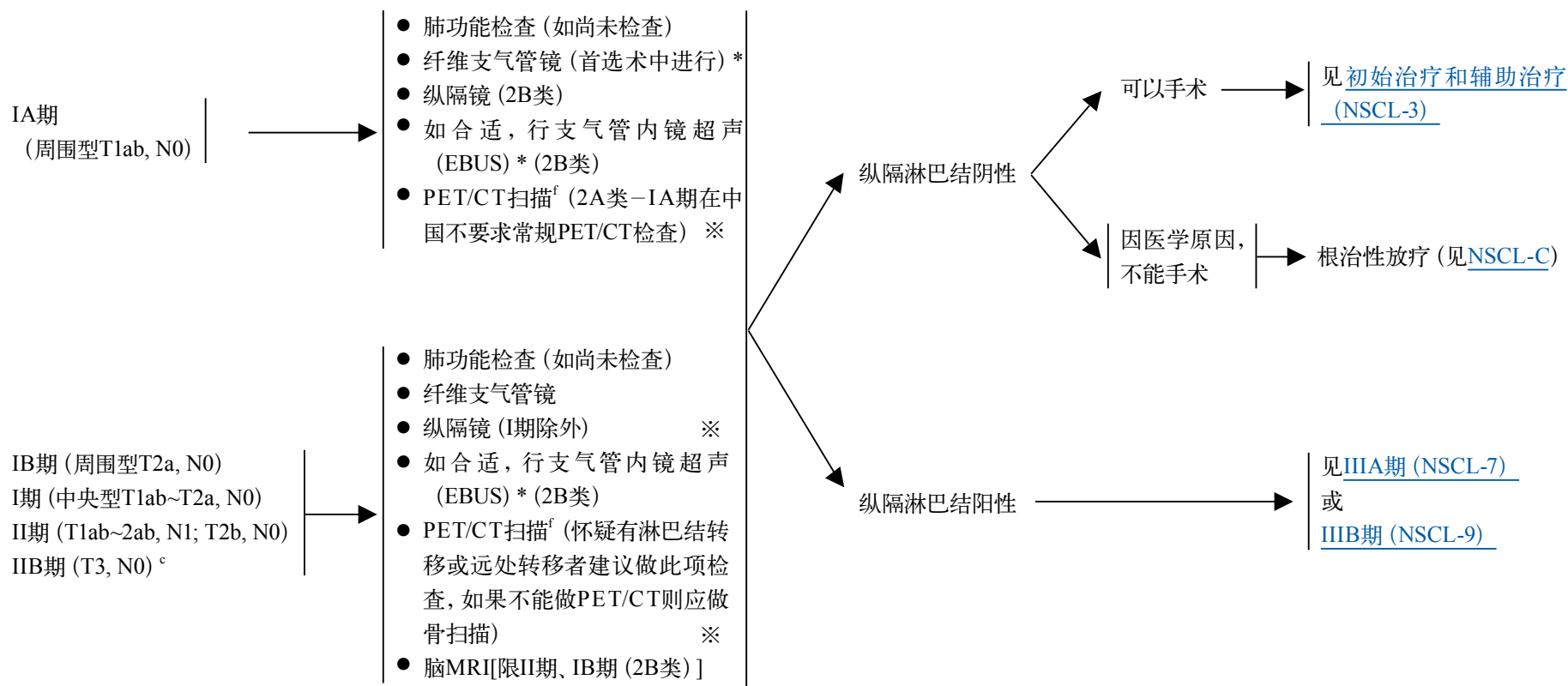
^c T3, N0指肿瘤>7 cm或伴卫星结节。

^d IIB和IIIA期的肺癌患者, 通常需要多种治疗方式 (手术、放疗或化疗), 应该进行综合评估。

^e 大多数肺癌患者的胸腔积液由肿瘤引起。但是有极少数患者的胸腔积液多次细胞学病理检查肿瘤细胞均呈阴性, 且积液为非血性液, 亦非渗出液。如综合考虑这些因素并结合临床确定积液与肿瘤无关时, 积液将不作为分期依据。心包积液参照同样的标准。

临床分期

治疗前评估^g



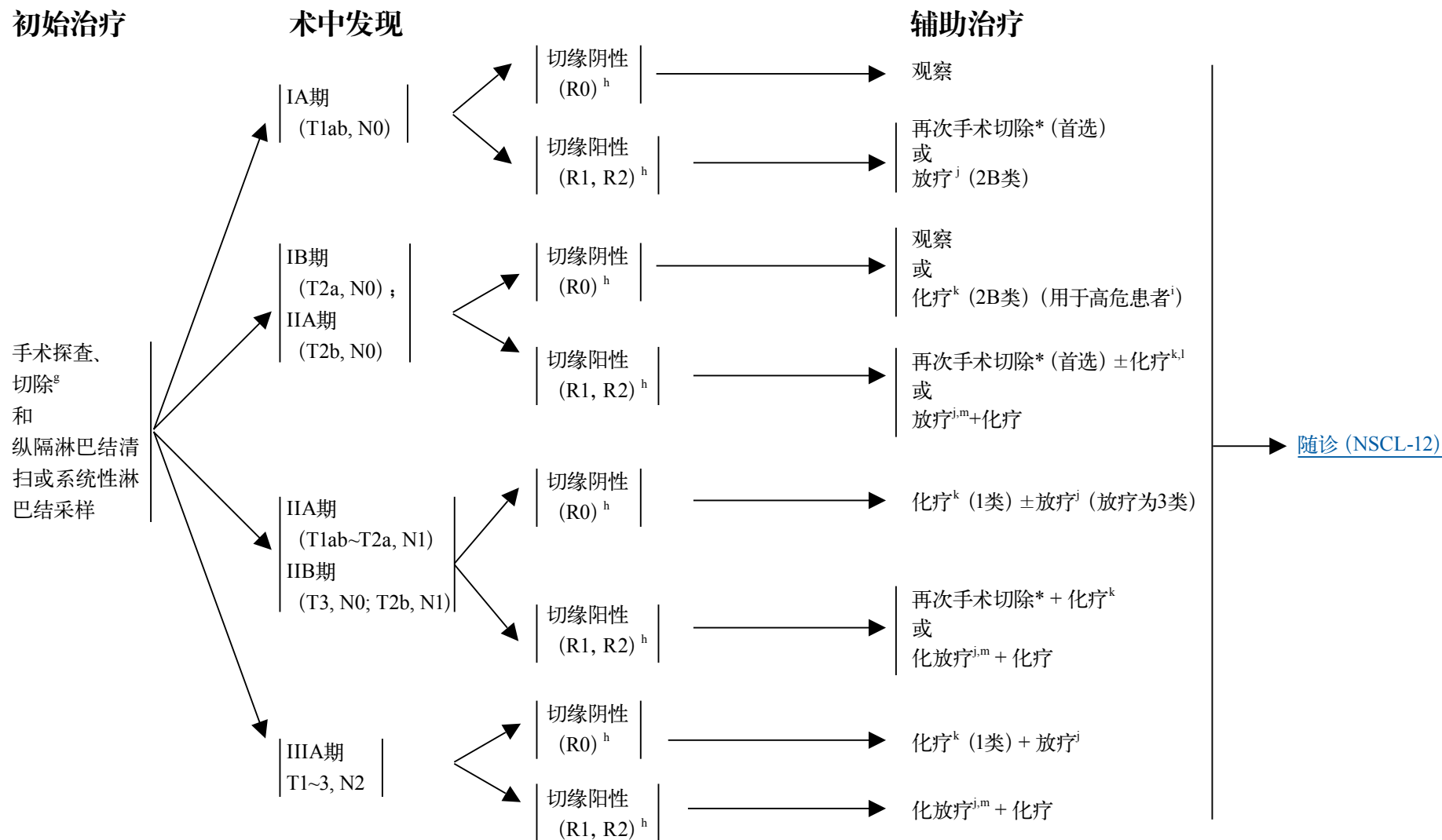
^c T3, N0指肿瘤>7 cm或伴卫星结节。

^f PET/CT扫描或骨扫描阳性者需要组织学或其他影像学证实。如PET/CT扫描纵隔淋巴结阳性, 需经病理证实。 ※

^g 见[外科治疗原则 \(NSCL-B\)](#)。

* 建议有条件的医院行此项检查。 ※

非小细胞肺癌



^g 见外科治疗原则 (NSCL-B)。

^h R0 = 无肿瘤残留, R1 = 镜下肿瘤残留, R2 = 肉眼肿瘤残留。

ⁱ 高危患者包括: 低分化癌 (包括肺神经内分泌瘤), 侵犯脉管, 楔形切除术, 肿瘤 > 4 cm, 脏层胸膜受累, NX。

^j 见放射治疗原则 (NSCL-C)。

^k 见辅助化疗方案 (NSCL-D)。

^l 评估是否需辅助化疗时肿瘤增大应为重要评估变量。

^m 见化放疗方案 (NSCL-E)。

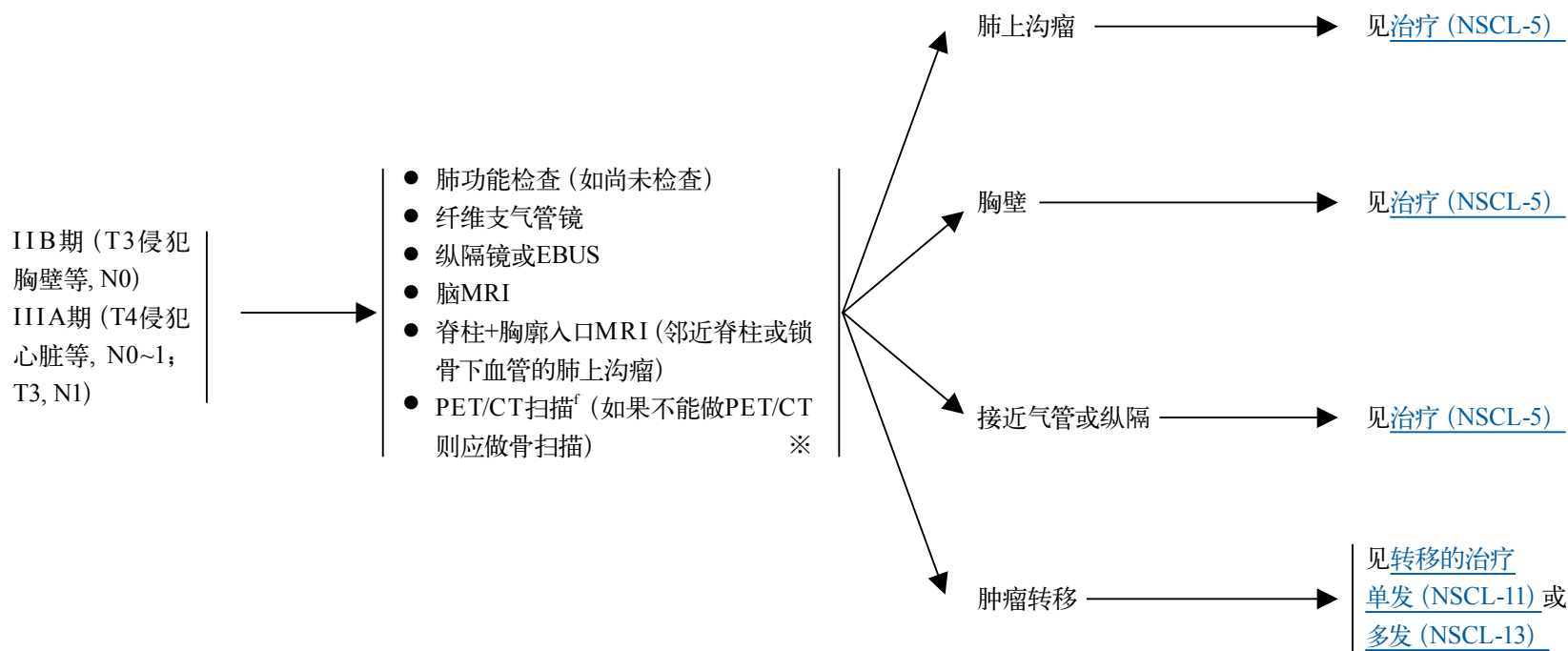
* 再次手术切除是指术中冰冻检查发现切缘阳性者应该继续切除, 而不是指术后再次进行手术切除。鼓励进行术中冰冻检查。 ※

非小细胞肺癌

临床分期

治疗前评估

临床评价

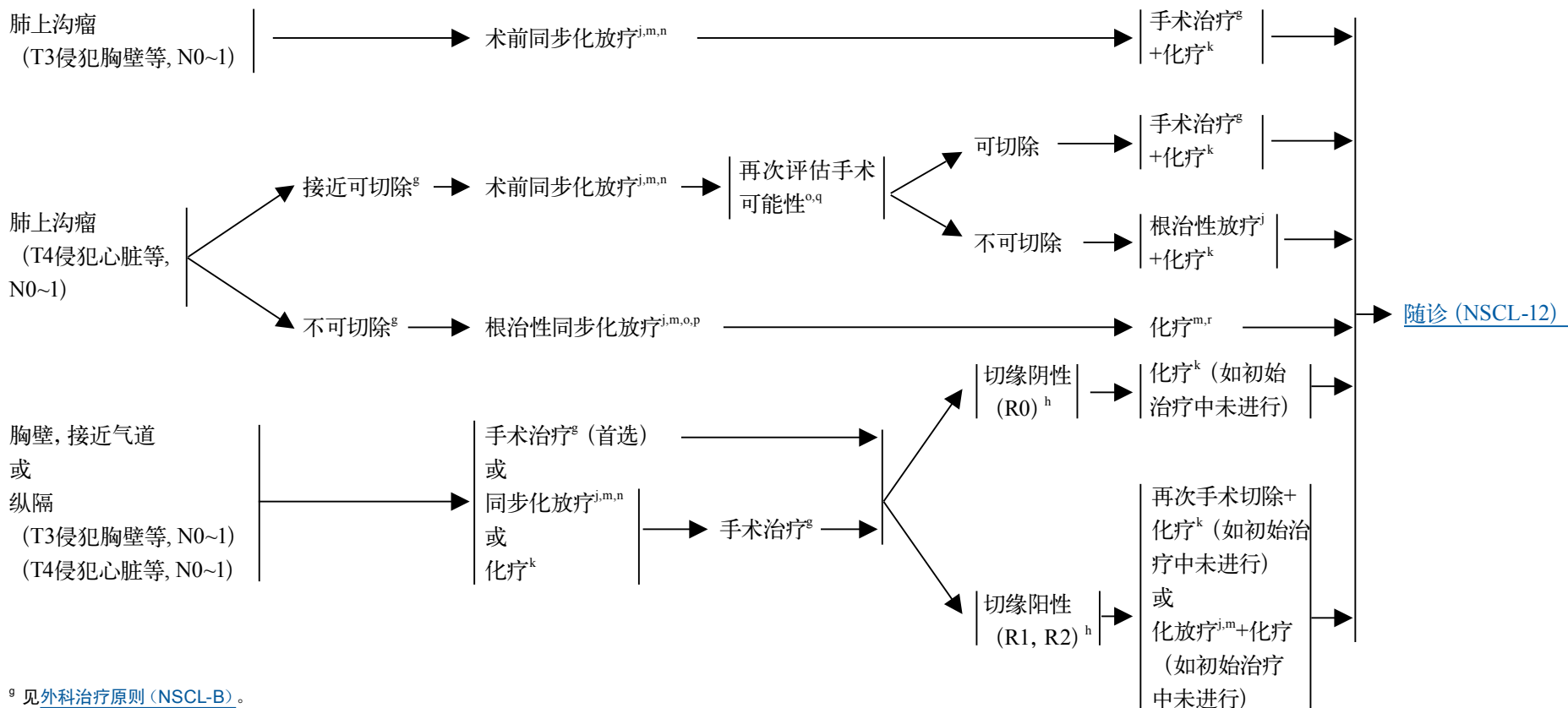


^f PET/CT扫描或骨扫描阳性者需要组织学或其他影像学证实。如PET/CT扫描纵隔淋巴结阳性, 需经病理证实。 ※

临床表现

初始治疗

辅助治疗



^g 见外科治疗原则 (NSCL-B)。

^h R0 = 无肿瘤残留, R1 = 镜下肿瘤残留, R2 = 肉眼肿瘤残留。

ⁱ 见放射治疗原则 (NSCL-C)。

^k 见辅助化疗方案 (NSCL-D)。

^m 见化放疗方案 (NSCL-E)。

ⁿ 术前化放疗时, 放疗的总量为45~50 Gy, 每次1.8~2 Gy, 用于治疗大体肿瘤的全部体积, 但是需进行肺切除时应避免术前化放疗, 以防术后肺毒性。

^o 如患者无手术指征, 放射治疗应持续达根治量。

^p 根治性化放疗时, 放疗的总量为60~70 Gy, 每次1.8~2 Gy, 用于治疗大体肿瘤的全部体积。

^q 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.

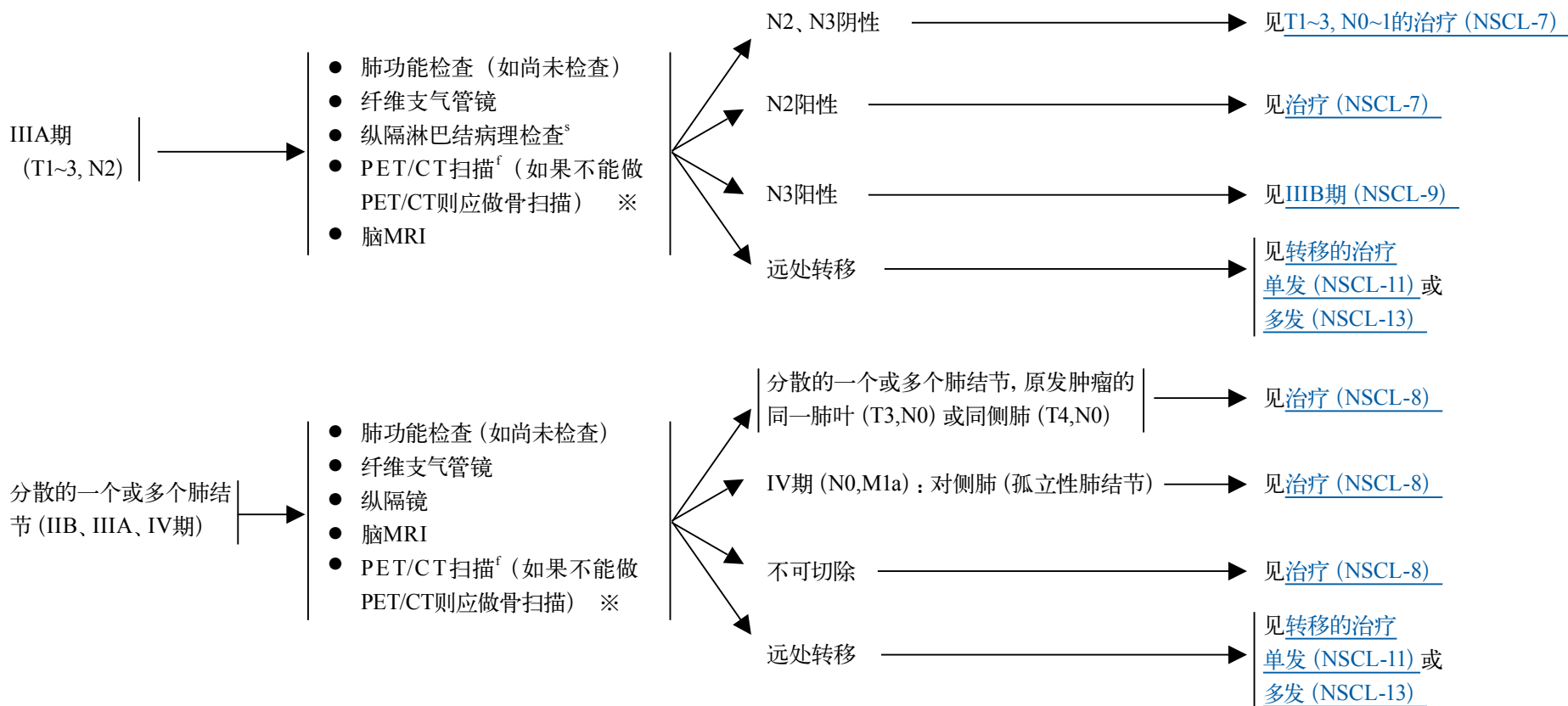
^r 若初始同步化放疗中未使用足量化疗。

非小细胞肺癌

临床分期

治疗前评估

纵隔活检结果和可切除性



^f PET/CT扫描或骨扫描阳性者需要组织学或其他影像学证实。如PET/CT扫描纵隔淋巴结阳性, 需病理证实。 ※

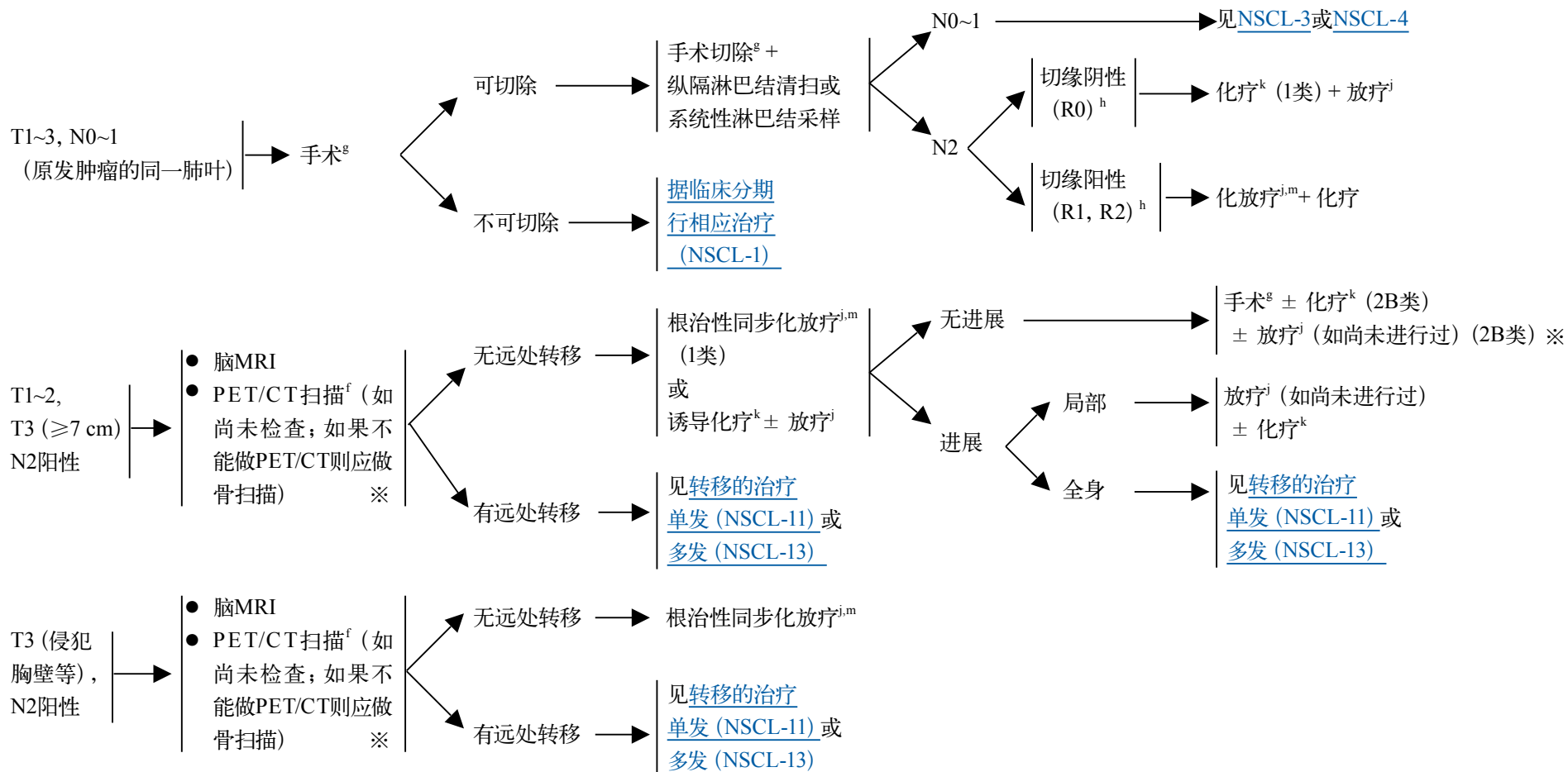
^s 检查方法包括纵隔镜、纵隔切开术、支气管内镜超声 (EBUS) 引导下活检、内镜超声 (EUS) 引导下活检和CT引导下活检。

非小细胞肺癌

纵隔活检结果

初始治疗

辅助治疗



^f PET/CT扫描或骨扫描阳性者需要组织学或其他影像学证实。如PET/CT扫描纵隔淋巴结阳性, 需病理证实。 ※

^g 见外科治疗原则 (NSCL-B)。

^h R0 = 无肿瘤残留, R1=镜下肿瘤残留, R2=肉眼肿瘤残留。

^j 见放射治疗原则 (NSCL-C)。

^k 见辅助化疗方案 (NSCL-D)。

^m 见化放疗方案 (NSCL-E)。

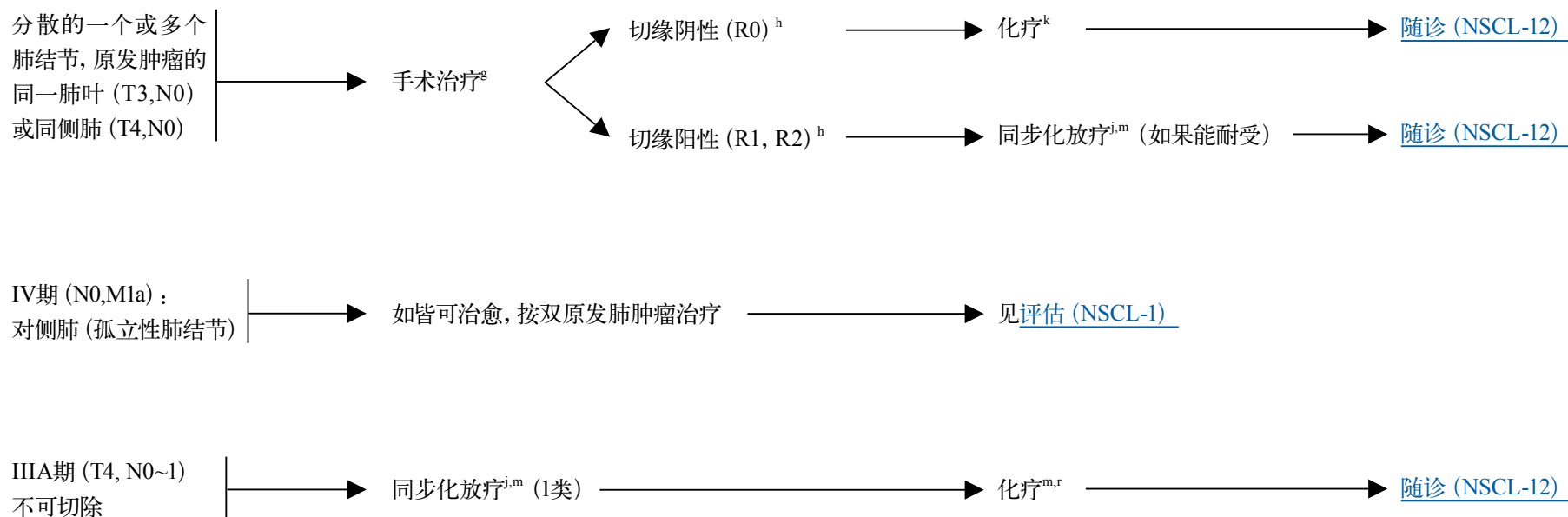
随访 (NSCL-12)

非小细胞肺癌

临床表现

初始治疗

辅助治疗



^g 见外科治疗原则 (NSCL-B)。

^h R0 = 无肿瘤残留，R1 = 镜下肿瘤残留，R2 = 肉眼肿瘤残留。

^j 见放射治疗原则 (NSCL-C)。

^k 见辅助化疗方案 (NSCL-D)。

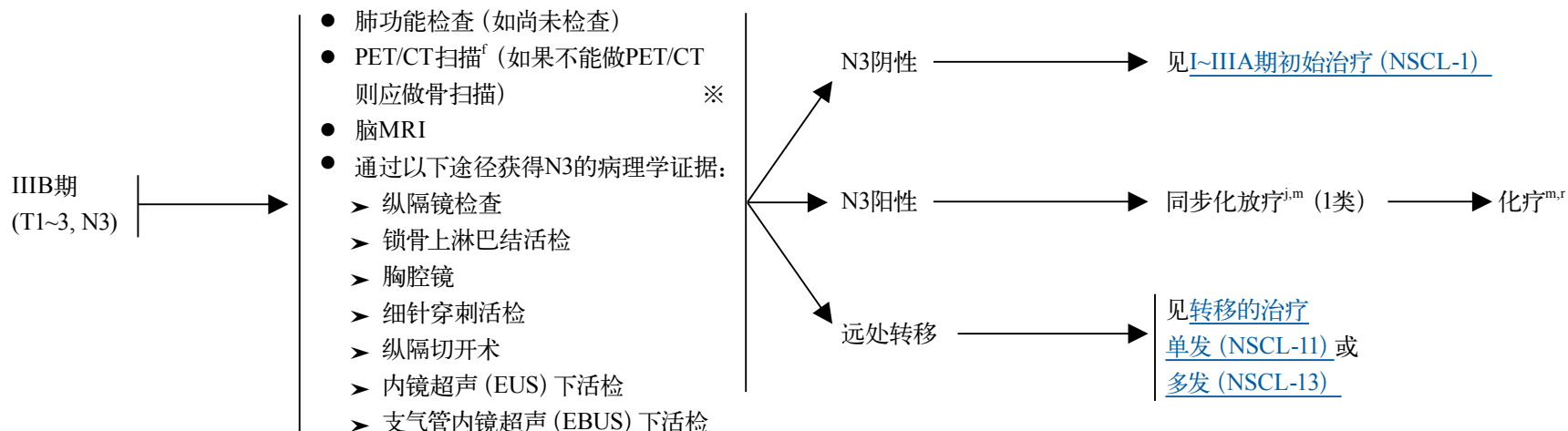
^m 见化放疗方案 (NSCL-E)。

^r 若初始同步化放疗中未使用足量化疗。

临床分期

治疗前评估

初始治疗



^f PET/CT扫描或骨扫描阳性者需要组织学或其他影像学证实。如PET/CT扫描纵隔淋巴结阳性，需病理证实。 ※

^j 见[放射治疗原则 \(NSCL-C\)](#)。

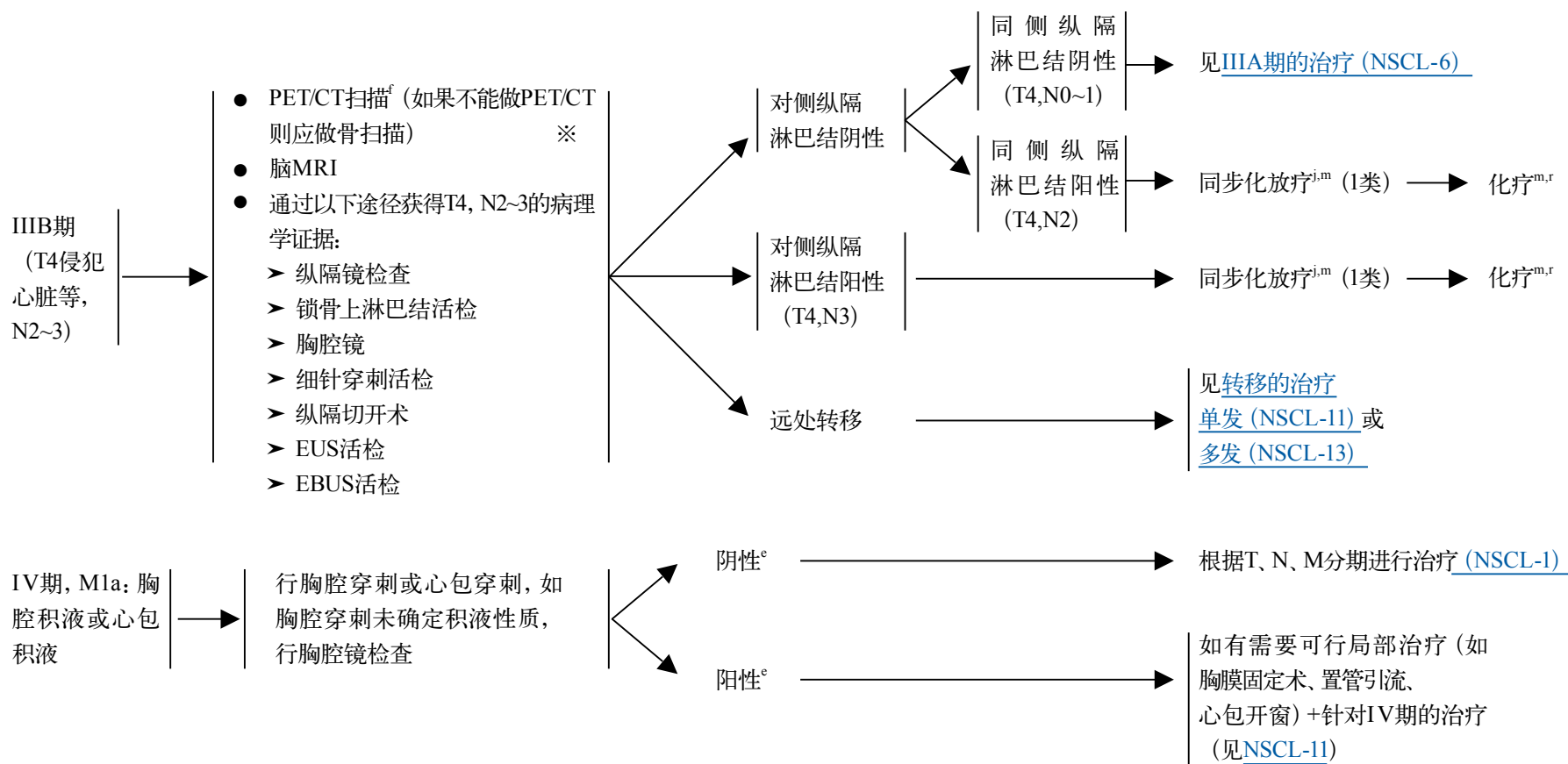
^m 见[化疗方案 \(NSCL-E\)](#)。

^r 若初始同步化放疗中未使用足量化疗。

临床分期

治疗前评估

初始治疗



^e 大多数肺癌患者的胸腔积液由肿瘤引起。只有极少数患者的胸腔液多次细胞病理学检查呈阴性。积液为非血性液，亦非渗出液。综合考虑这些因素并结合临床确定积液与肿瘤无关时，积液将不作为分期依据。心包积液参照同样的标准。

^f PET/CT扫描或骨扫描阳性者需要组织学或其他影像学证实。如PET/CT扫描纵隔淋巴结阳性，需病理证实。 ※

^j 见放射治疗原则 (NSCL-C)。

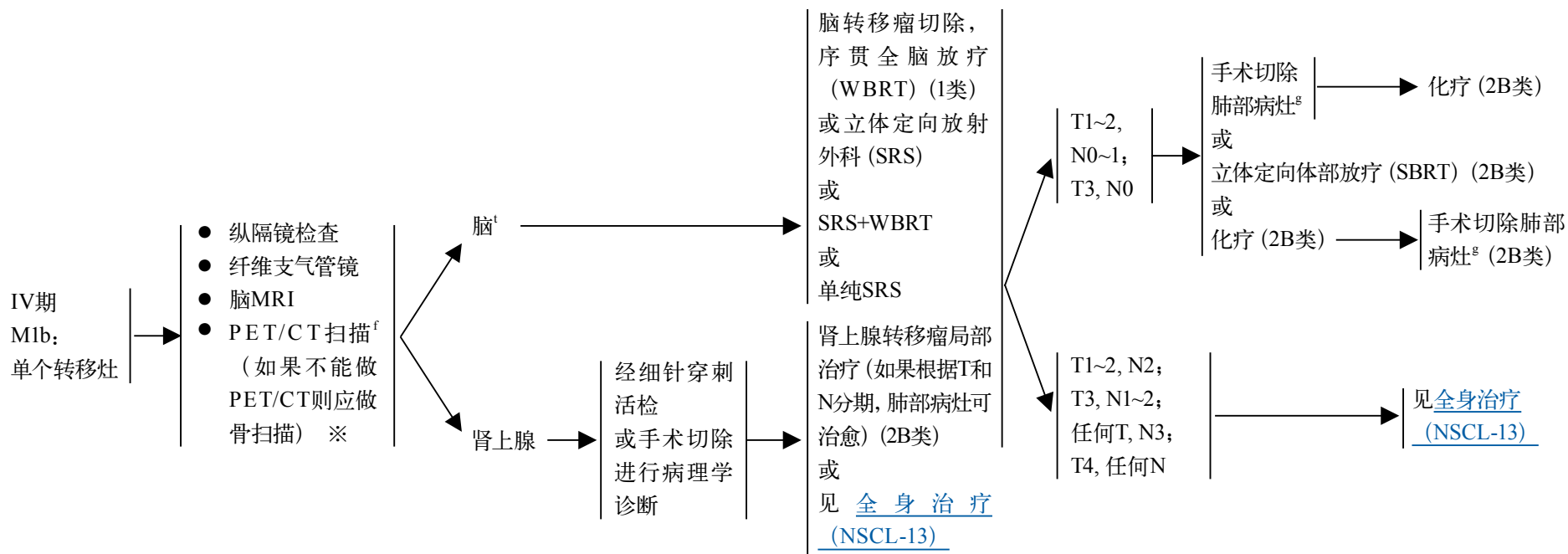
^m 见化疗方案 (NSCL-E)。

^r 若初始同步化放疗中未使用足量化疗。

临床分期

治疗前评估

初始治疗



^f PET/CT扫描或骨扫描阳性者需要组织学或其他影像学证实。如PET/CT扫描纵隔淋巴结阳性,需病理证实。 ※

^g 见[外科治疗原则\(NSCL-B\)](#)。

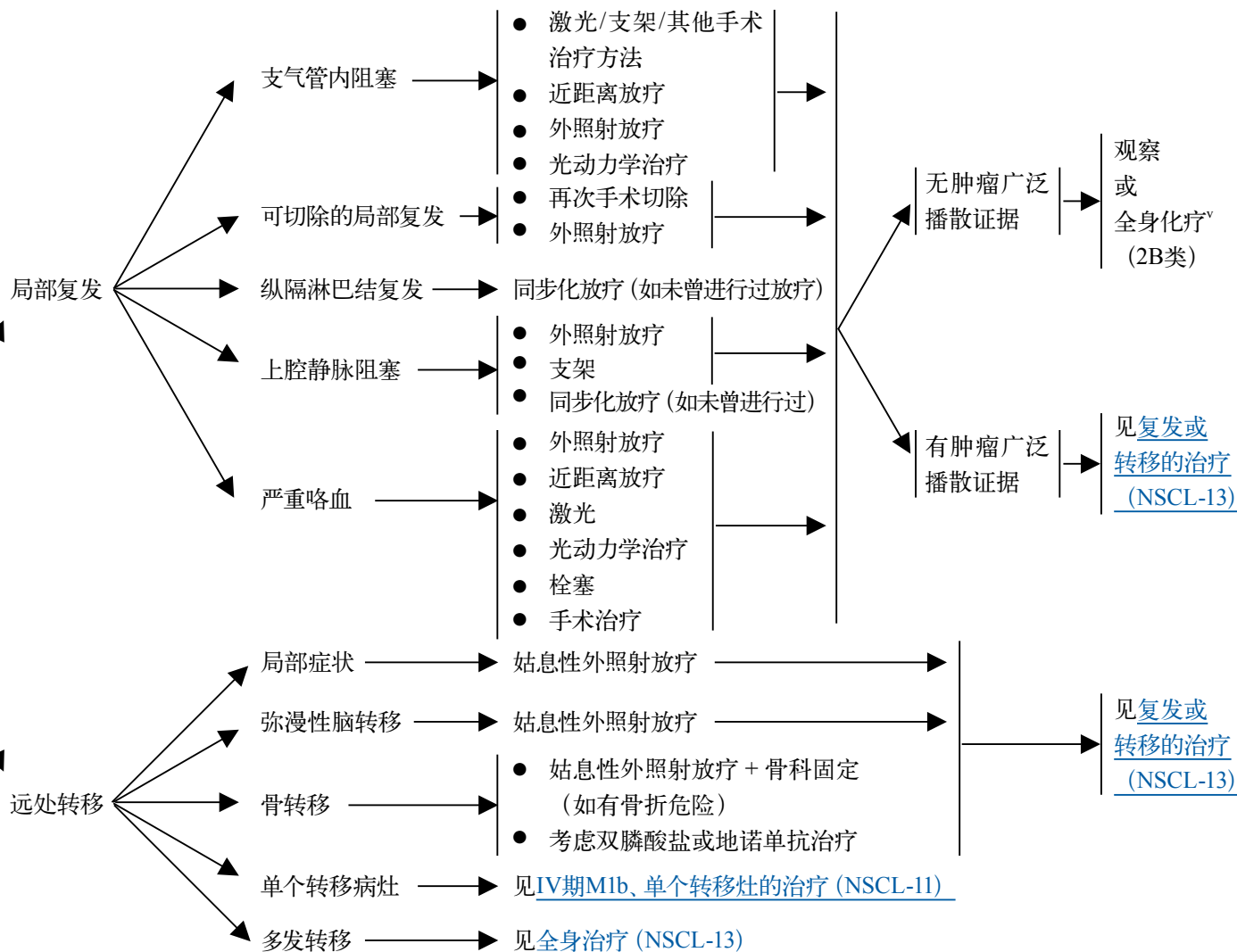
^t 见[NCCN CNS指南](#)。

随诊

复发和转移的治疗

NED, I~IV期:^u

- 病史和体格检查+胸部增强CT, 每4~6个月1次, 持续2年 (2B类); 随后每年1次病史和体格检查+胸部非增强CT (2B类)
- 戒烟劝告、辅导和用药
- PET或脑MRI不用于常规随访

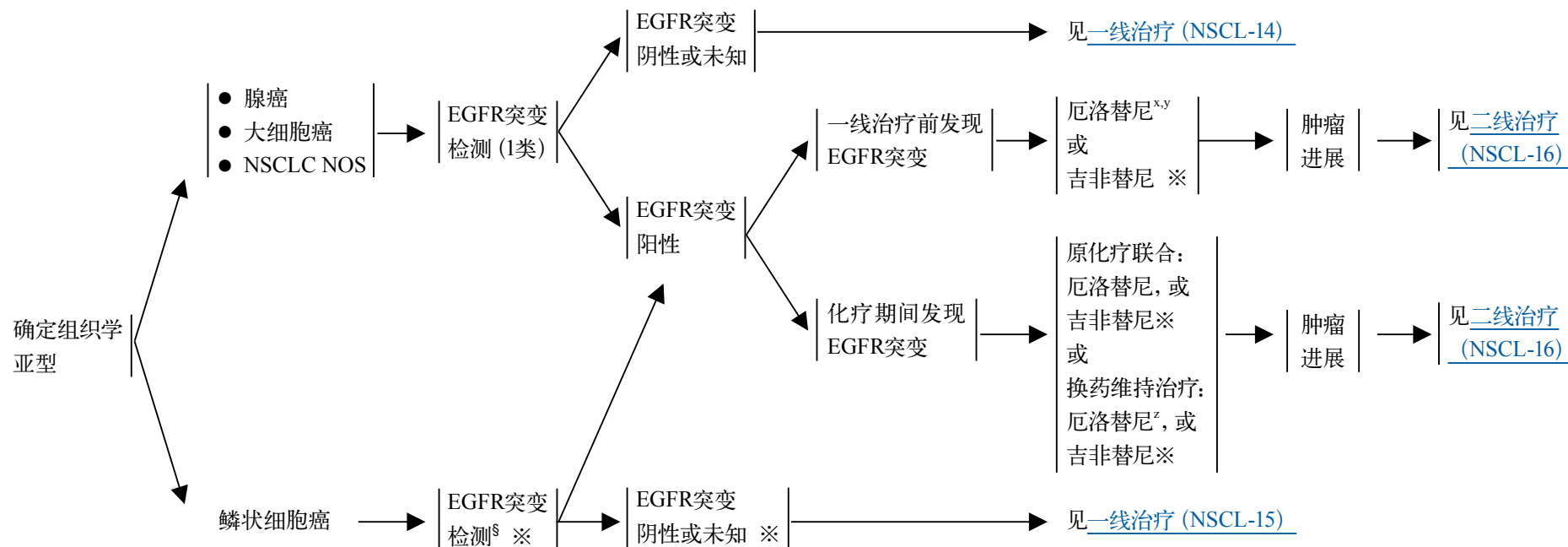


^u 见癌症幸存者照护 (NSCL-G)。

^v 见晚期或转移性NSCLC的全身治疗 (NSCL-F)。

复发和转移的治疗

一线治疗



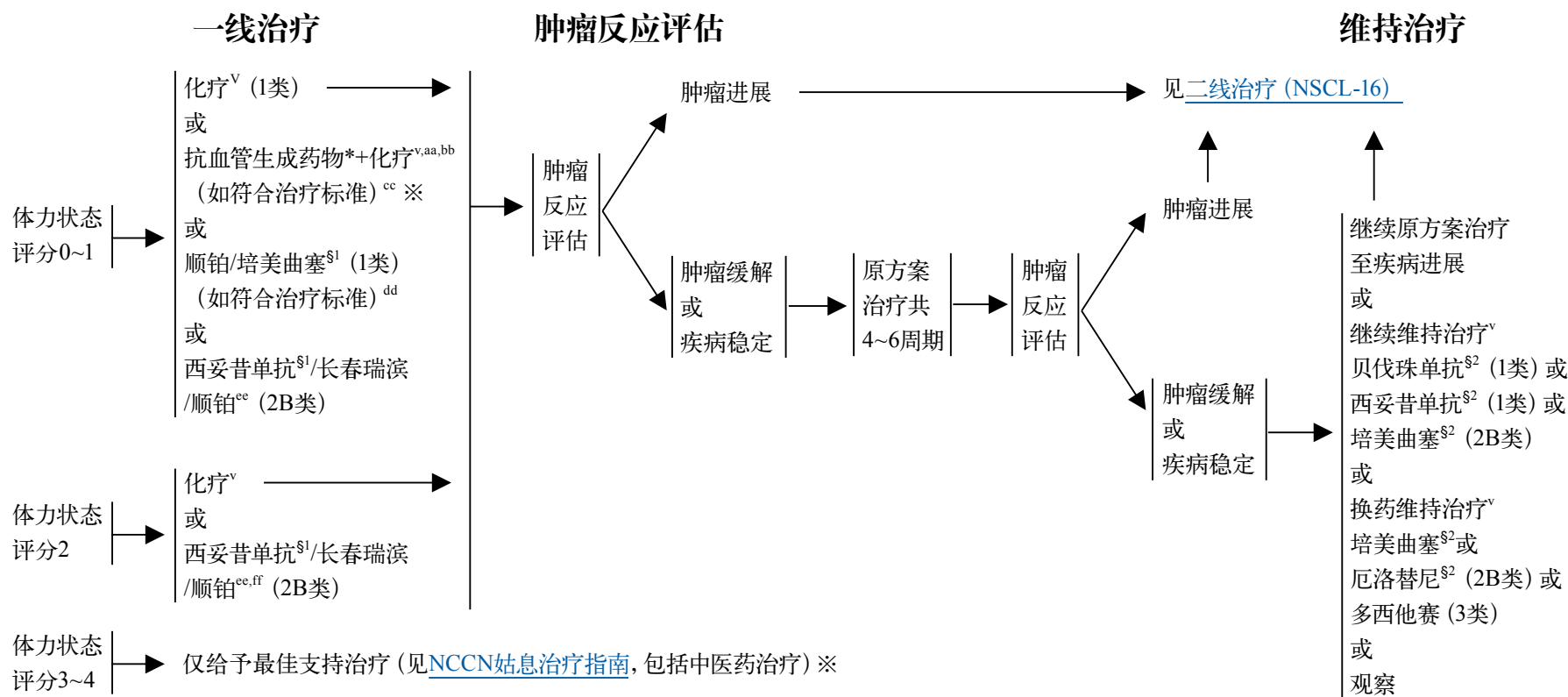
[§] 中国的荟萃分析中鳞癌EGFR基因突变率为10%，日本研究中显示有突变的鳞癌EGFR-TKI治疗缓解率达到30%，疾病控制率70%，中位PFS为3个月，这些数据支持鳞癌EGFR突变检测。Yi-Long Wu et al, Epidermal growth factor receptor mutations and their correlation with gefitinib therapy in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis based on updated individual patient data from six medical centers in mainland China. J Thorac Oncol. 2007; 2: 430-439. Takehito Shukuya, et al. Efficacy of gefitinib for non-adenocarcinoma non-small-cell lung cancer patients harboring epidermal growth factor receptor mutations: A pooled analysis of published reports. Cancer Sci, doi: 10.1111/j.1349-7006.2011.01887.x, 2011. ※

^x Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med 2009;361:947-57. 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.

^y 适用于体力状态评分0~4的患者。

^z 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(6):521-529. Epub 2010 May 20.

腺癌、大细胞癌、NSCLC NOS; EGFR突变阴性或未知



^v 见[晚期或转移性NSCLC的全身治疗 \(NSCL-F\)](#)。

^{aa} 贝伐珠单抗 (国内尚未批准用于NSCLC的一线治疗) 应用药至疾病进展。 ※

^{bb} 任何可能出现血小板减少以及有出血风险的方案与贝伐珠单抗 (国内尚未批准用于NSCLC的一线治疗) 联合应用时都需谨慎。 ※

^{cc} 贝伐珠单抗 (国内尚未批准用于NSCLC的一线治疗) + 化疗的治疗标准: 非鳞状细胞癌, 无咯血史。贝伐珠单抗不应单药使用, 除非作为与化疗联合后的维持治疗。 ※

^{dd} 有证据表明, 顺铂/培美曲塞用于非鳞状细胞癌较顺铂/吉西他滨疗效更优且毒性更低。Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage NSCLC. J Clin Oncol 2008;26:3543-3551.

^{ee} Pirker R, Periera 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.

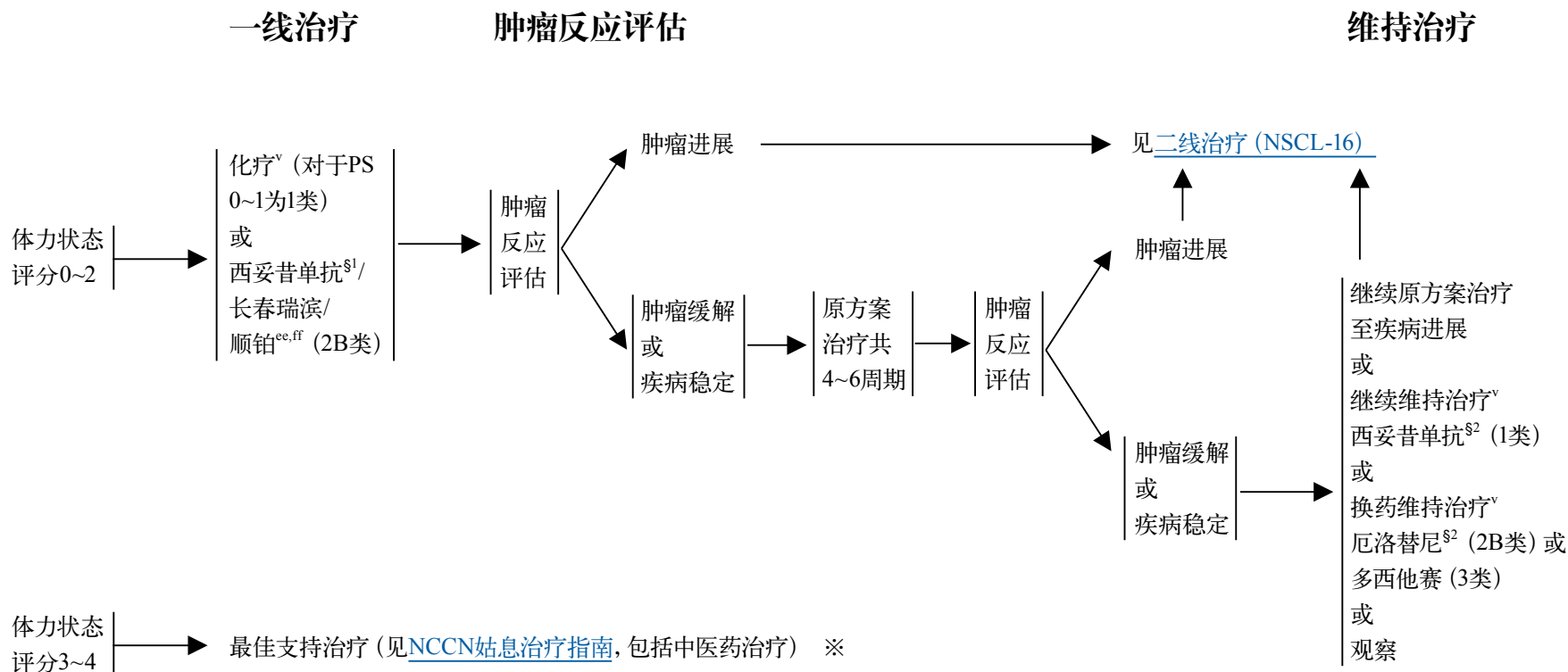
^{ff} 对于PS评分为2的患者, 应选择性地予以足量顺铂。

* 抗血管生成药物包括贝伐珠单抗 (国内尚未批准用于NSCLC的一线治疗)、重组人血管内皮抑素 [王金万, 孙燕, 刘永煜等. 重组人血管内皮抑素联合NP方案治疗晚期NSCLC随机、双盲、对照、多中心III期临床研究. 中国肺癌杂志 2005; 8(4): 283-290] 和参一胶囊 [孙燕, 林洪生, 朱允中等. 长春瑞滨合并顺铂 (NP) 加参一胶囊或安慰剂治疗晚期非小细胞肺癌的多中心双盲随机临床研究报告. 中国肺癌杂志 2006;9(3):254-258]。 ※

^{§1} 国内尚未批准用于NSCLC的一线治疗。 ※

^{§2} 国内尚未批准用于NSCLC的维持治疗。 ※

鳞状细胞癌: EGFR突变阴性或未知 ※



^v 见晚期或转移性NSCLC的全身治疗 (NSCL-F)。

^{ee} Pirker R, Periera 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.

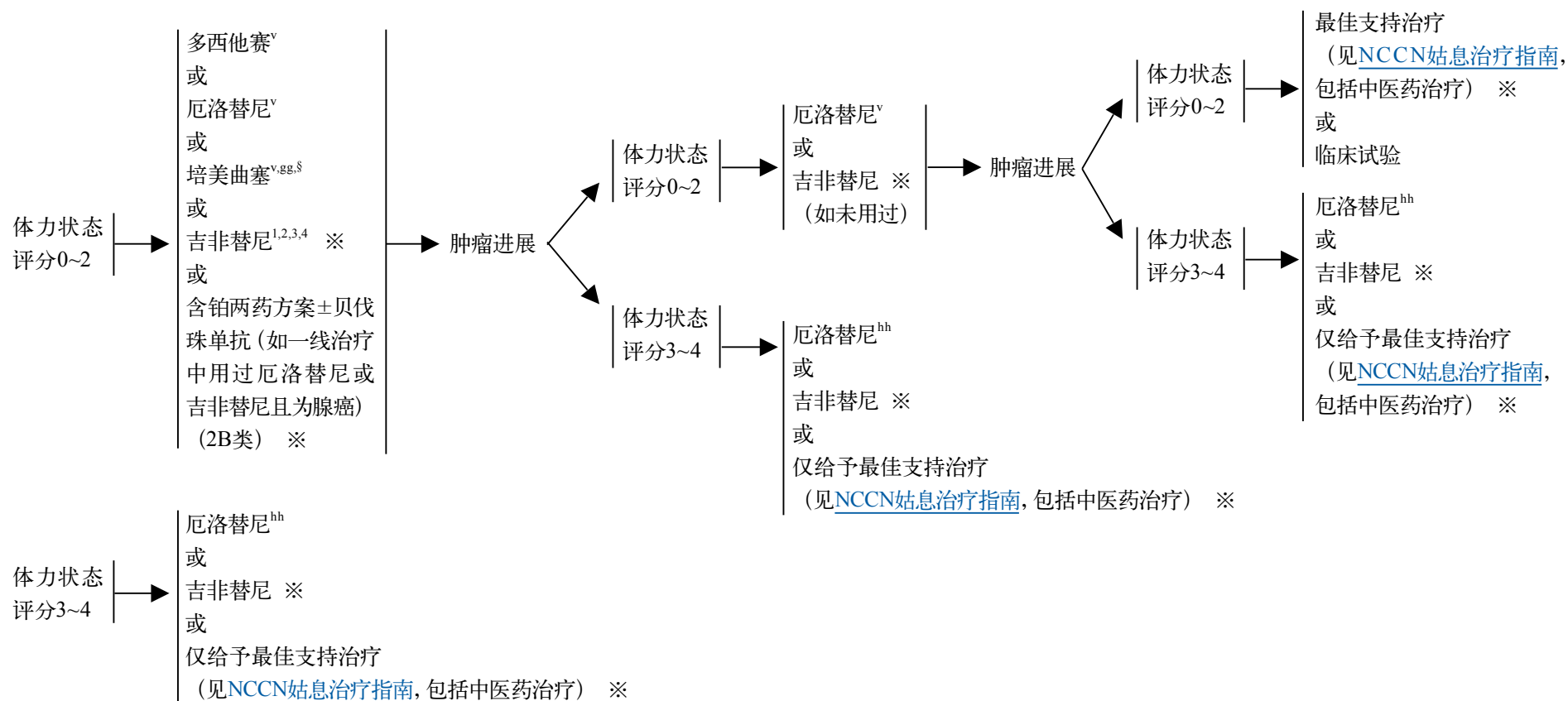
^{ff} 对于PS评分为2的患者, 应选择性地予以足量顺铂。

^{§1} 国内尚未批准用于NSCLC的一线治疗。 ※

^{§2} 国内尚未批准用于NSCLC的维持治疗。 ※

二线治疗

三线治疗



^v 见晚期或转移性NSCLC的全身治疗 (NSCL-F)。

^{gg} 培美曲塞不建议用于鳞状细胞癌患者。

^{hh} 可考虑将厄洛替尼用于存在EGFR突变的PS 3和PS 4的患者。

¹ Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-Institutional Randomized Phase II Trial of Gefitinib for Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2003; 21:2237-46. ※

² Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung

cancer: a randomized trial. JAMA 2003; 290:2149-58. ※

³ 管忠震, 张力, 李龙芸等. 吉非替尼治疗局部晚期或转移性非小细胞肺癌在中国的临床研究. 癌症 2005; 24(8): 980-4. ※

⁴ Kim ES, Hirsh V, Mok T, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. Lancet 2008;372(9652):1809-18. ※

[§] 在中国尚未批准用于二线治疗。 ※

病理评估原则（3-1）

病理学评估

- 病理学评估的目的是对肺癌进行分类，确定肿瘤侵犯的范围和手术切缘的情况^[1]，肺癌的分子水平的异常可能能够用来预测对表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂（EGFR-TKI）的敏感性和耐药性^[2,3]。
- 肿瘤诊断、患者治疗、流行病学和临床研究以世界卫生组织（WHO）肿瘤分类系统为基础^[4]。
- 手术标本的病理报告应包括WHO的肺癌组织学分类^[5]。

细支气管肺泡癌（BAC）

- BAC包括那些沿着肺泡结构播散（鳞片状扩散）的肿瘤^[5]。
- 单纯BAC应无基质、胸膜或淋巴间隙的侵犯^[4]。
- BAC分三个亚型：粘液型、非粘液型、粘液和非粘液混合型或未确定型。非粘液型BAC表达甲状腺转录因子-1（TTF-1）和CK7，缺乏CK20的表达。粘液型BAC可能表现为异常的免疫表型，表达CK20和CK7，但是据报道缺乏TTF-1的表达^[6]。

免疫组化染色

- 免疫染色用于鉴别原发性肺腺癌和转移性肺腺癌、鉴别腺癌和恶性胸膜间皮瘤、确定肿瘤的神经内分泌状况。
- 原发性肺腺癌和转移性肺腺癌的鉴别
 - TTF-1是*Nkx2*基因家族中的一个包含同源结构域的核转录蛋白，在胚胎和成熟的肺组织及甲状腺上皮细胞中表达。
 - TTF-1对于鉴别原发性及转移性腺癌很重要：大多数原发性肺腺癌TTF-1阳性而转移性肺腺癌TTF-1几乎都阴性。
 - 原发性肺腺癌通常CK7+而CK20-，结直肠腺癌肺转移CK7-而CK20+，故二者可借此鉴别。
 - CDX-2是转移性胃肠道肿瘤的一个高度特异和敏感的标记物，可用于鉴别原发性肺癌和胃肠道肿瘤肺转移。前列腺特异性抗原、前列腺酸性磷酸酶和巨囊性病液体蛋白15可以分别用于鉴别前列腺或乳腺来源的腺癌。
- 确定肿瘤的神经内分泌状况
 - 用嗜铬素和突触素来诊断肺的神经内分泌肿瘤。所有的典型和不典型类癌均可被嗜铬素和突触素染色，而小细胞肺癌25%的病例染色呈阴性。
- 肺腺癌和恶性胸膜间皮瘤的鉴别诊断
 - 常规应用4种标记物检测，胸膜间皮瘤2种呈阳性，2种为阴性（而腺癌阳性）。
 - 腺癌CEA、B72.3、Ber-EP4、MOC31和TTF-1染色阳性，而胸膜间皮瘤阴性。
 - 胸膜间皮瘤对WT-1、钙结合蛋白、D2-40^[7,8]和细胞角蛋白5/6染色敏感，呈特异性表达。

[参考文献NSCL-A 3-3](#)

病理评估原则 (3-2)

肺癌的分子学诊断研究

● EGFR和K-ras

- 表皮生长因子受体 (EGFR) 正常情况下表达于上皮细胞表面, 而在一些人类恶性肿瘤中常常过度表达, 选择患者时, 活化的EGFR突变是重要生物学指标。
- EGFR突变, 尤其是外显子19缺失、外显子21突变 (L861Q) 及外显子18突变 (G119X), 与肿瘤对酪氨酸激酶抑制剂 (TKIs) 的敏感度有重要关系^[9-12]。
- EGFR和K-ras突变在肺癌患者中相互排斥^[13]。
- K-ras突变和TKI内源性耐药有关, 对K-ras测序可能有助于选择患者接受TKI治疗^[14]。
- 腺癌EGFR突变的发生率在西方国家为10%, 亚洲人群达到50%, 在不吸烟者、女性以及非粘液性肿瘤中发生率更高。K-ras突变在非亚洲人群、吸烟者以及粘液性腺癌中最常见^[15]。最常见的EGFR突变为第21外显子 (L858R) 的第858个氨基酸由亮氨酸变为精氨酸, 以及第19外显子的框架缺失。有BAC特征的非粘液性肺腺癌和有乳头状 (和/或微小乳头) 的肺腺癌中突变更常见。
- TKI治疗耐药与K-ras突变及特定的获得性EGFR突变 (如T790M) 有关。
- 由于EGFR基因突变是患者EGFR TKI治疗疗效最好的预测因子, 文献报道过很多检测DNA突变的方法^[16]。

● EML4-ALK

- 在间变性大细胞淋巴瘤 (ALCL) 的一种亚型中发现ALK重排已经超过15年^[17]。最近在非小细胞肺癌 (NSCLC) 的一个亚型中发现了棘皮动物微管相关蛋白样4 (EML4) 和间变淋巴瘤激酶 (ALK) 的融合。EML4-ALK型非小细胞肺癌患者是独特的亚群患者, ALK抑制剂可能是这类患者的一种很有效的治疗策略^[18]。
- EML4-ALK型非小细胞肺癌大多发生于具有与伴EGFR突变的非小细胞肺癌患者相似临床特征的一个独特临床亚组患者^[19,20]。但EML4-ALK融合和EGFR突变大多数情况下不同时存在^[19,21-23]。EML4-ALK易位更容易在年轻患者以及更晚期的非小细胞肺癌中发生, 这一关系在EGFR突变的患者中没有发现^[21,24]。
- 现在没有标准的方法检出EML4-ALK型非小细胞肺癌。现在有多种方法正接受评估, 包括聚合酶链反应 (PCR)、免疫组化 (IHC)、荧光原位杂交 (FISH)。FISH的一个很大的优点是存在用于诊断ALK重排ALCL的商业化探针, 可以用于诊断ALK重排的肺腺癌。在全球范围内的临床实验室用于诊断ALK重排ALCL的免疫组化方法的检测水平不足以发现大部分ALK重排的肺腺癌^[25,26], 主要原因是与ALK重排的ALCL相比, ALK重排的非小细胞肺癌ALK表达水平更低。

[参考文献NSCL-A 3-3](#)

病理评估原则 (3-3)

参考文献

- ¹ Fossella FV, Putnam JB & Komaki R. Lung Cancer. New York: Springer, 2003.
- ² Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC, et al. Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *J Clin Oncol*. 2005;23:5900-9.
- ³ Cappuzzo F, Ligator 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;2:423-9.
- ⁴ Brambilla E, Travis WD, Colby TV, et al. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J* 2001;18:1059-68.
- ⁵ Travis WD, World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. International Academy of Pathology & International Association for the Study of Lung Cancer. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC Press, 2004.
- ⁶ Goldstein NS & Thomas M. Mucinous and nonmucinous bronchioloalveolar adenocarcinomas have distinct staining patterns with thyroid transcription factor and cytokeratin 20 antibodies. *Am J Clin Pathol* 2001;116:319-25.
- ⁷ Chirieac LR, et al. *Modern Pathology* 2006;19:305A 1422.
- ⁸ Ordonez NG. D2-40 and podoplanin are highly specific and sensitive immunohistochemical markers of epithelioid malignant mesothelioma. *Hum Pathol* 2005;36:372-80.
- ⁹ Cappuzzo F, Finocchiaro G, Metro G, et al. Clinical experience with gefitinib: an update. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006;58:31-45.
- ¹⁰ Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004;304:1497-500.
- ¹¹ 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.
- ¹² Ji H, Li D, Chen L, et al. The impact of human EGFR kinase domain mutations on lung tumorigenesis and in vivo sensitivity to EGFR-targeted therapies. *Cancer Cell* 2006;9:485-95.
- ¹³ Riely GJ, Politi KA, Miller VA, Pao W. Update on epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:7232-7241.
- ¹⁴ Shigematsu H, Gazdar AF. Somatic mutations of epidermal growth factor receptor signaling pathway in lung cancers. *Int J Cancer* 2006;118:257-62.
- ¹⁵ Finberg KE, Sequist LV, Joshi VA, et al. Mucinous differentiation correlates with absence of EGFR mutation and presence of KRAS mutation in lung adenocarcinomas with bronchioloalveolar features. *J Mol Diagn* 2007;9:320-326.
- ¹⁶ 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.
- ¹⁷ Cataldo KA, Jalal SM, Law ME, et al. Detection of t(2;5) in anaplastic large cell lymphoma: comparison of immunohistochemical studies, FISH, and RT-PCR in paraffin-embedded tissue. *Am J Surg Pathol* 1999;23:1386-1392.
- ¹⁸ Kwak EL, Camidge DR, Clark J, et al. Clinical activity observed in a phase I dose escalation trial of an oral c-met and ALK inhibitor, PF-02341066. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27:15s:abstract 3509.
- ¹⁹ 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.
- ²⁰ Koivunen JP, Kim J, Lee J, et al. Mutations in the LKB1 tumour suppressor are frequently detected in tumours from Caucasian but not Asian lung cancer patients. *Br J Cancer* 2008;99:245-252.
- ²¹ Inamura K, Takeuchi K, Togashi Y, et al. EML4-ALK lung cancers are characterized by rare other mutations, a TTF-1 cell lineage, an acinar histology, and young onset. *Mod Pathol* 2009;22:508-515.
- ²² Koivunen JP, Mermel C, Zejnullahu K, et al. EML4-ALK fusion gene and efficacy of an ALK kinase inhibitor in lung cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:4275-4283.
- ²³ Soda M, Takada S, Takeuchi K, et al. A mouse model for EML4-ALK-positive lung cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:19893-19897.
- ²⁴ Wong DW, Leung EL, So KK, et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. *Cancer* 2009;115:1723-1733.
- ²⁵ 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.
- ²⁶ 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.

外科治疗原则（4-1）

- 应当由以肺癌外科手术为主要专业并且通过专科认证的胸外科医生来判断手术切除的可能性。
- 手术切除（包括楔形切除术）是优先选择的局部治疗方式（其它局部治疗方法包括：射频消融、冷冻疗法、立体定向放疗）。每一位考虑行根治性局部治疗的患者在接受评估时，都应咨询胸部肿瘤外科医生的意见。高危患者考虑行立体定向放疗时，建议由包含肿瘤放射医生的多学科团队进行综合评估。
- 应当由以肺癌外科手术为主要专业并且通过专科认证的胸外科医生来进行外科分期和实施肺切除术。
- 在任一非急诊手术治疗前，应完成全面治疗计划的制订和必要的影像学检查。
- 胸外科医生应积极参加针对肺癌患者的多学科讨论和会议（如多学科综合治疗门诊和/或肿瘤委员会）。
- 对于多数非小细胞肺癌患者，解剖性肺切除术为首选。
- 亚肺叶切除术（肺段切除和楔形切除）应当达到肺实质切缘 ≥ 2 cm或者 \geq 结节的大小，术中在不显著增加手术风险的情况下应对N1和N2淋巴结站进行取样活检，除非在技术上没有可行性。肺段切除术

（首选）或者楔形切除术基于下列原因可适用于部分特定患者：

- 可保留肺组织很少或者因其他重要合并症而不能接受肺叶切除术
- 周围型结节¹ ≤ 2 cm，并至少符合以下标准中的一项：
 - ◇ 组织学类型为单纯细支气管肺泡癌（BAC）（2B类）
 - ◇ CT检查显示结节 $\geq 50\%$ 表现为毛玻璃样（2B类）
 - ◇ 影像学随访检查证实肿瘤倍增时间较长（ ≥ 400 天）（2B类）
- 如患者无解剖学和手术方面的禁忌证，只要不违反肿瘤治疗标准和胸部手术切除原则，电视辅助胸腔镜外科手术（VATS）是一个可接受的合理选择。
- 如解剖位置合适且能够做到切缘阴性，保留肺组织的解剖性切除术（袖状切除术）优于全肺切除术。
- N1和N2淋巴结切除并标明位置（ATS定位）（最少对3个N2站的淋巴结进行取样或行完全淋巴结清扫术）。
- IIIA期（N2）患者在接受切除术时应行正规同侧纵隔淋巴结清扫术。
- 病理分期为II期或以上的患者应当转诊至肿瘤内科进行评估。
- IB期患者可考虑转诊至肿瘤内科，IIIA期患者可考虑转诊至肿瘤放疗科。

完全性切除（completely resection）：①所有切缘包括支气管、动脉、静脉、支气管周围组织和肿瘤附近的组织为阴性，②行系统性或叶系统性淋巴结清扫，必须包括6组淋巴结，其中3组来自肺内（叶、叶间或段）和肺门淋巴结，3组来自包括隆突下淋巴结在内的纵隔淋巴结，③分别切除的纵隔淋巴结或切除肺叶的边缘淋巴结不能有结外侵犯，④最高淋巴结必须切除而且是镜下阴性。只有同时满足这4个条件才能列为完全性切除。不完全性切除（incompletely resection）：①切缘肿瘤残留，②病理检查纵隔淋巴结或切除肺叶的边缘淋巴结结外侵犯，③淋巴结阳性但不能切除（R2），④胸膜腔或心包腔积液癌细胞阳性。不确定切除（uncertain resection）：——所有切缘镜下阴性，但出现下述4种情况之一者：①淋巴结清扫没有达到完全性切除，②最高纵隔淋巴结阳性但已切除，③支气管切缘为原位癌，④胸膜腔冲洗液细胞学阳性（R1 cy+）。※

手术在IIIA期（N2）NSCLC患者中的作用
（见[NSCL-B 4-2](#)至[NSCL-B 4-4](#)）

¹ 周围型的定义为结节位于肺实质的外1/3。

外科治疗原则（4-2）

手术在IIIA期（N2）非小细胞肺癌患者中的作用

手术在病理N2期患者中的作用仍具有争议。这群患者是异质性的。一方面，有的患者术前评估时纵隔阴性，开胸手术时只有一站淋巴结受侵^[1]。另一方面，有的患者有多个大于3 cm的淋巴结侵犯。大多数人都认为第一类患者可手术，但对后一类患者，大多数人推荐放疗而非手术治疗。本段的目的是根据NCCN指南专家组成员对现有证据的回顾，综述对IIIA期（N2）非小细胞肺癌患者治疗中的观念。专家组发现有两项评估手术在这类人群中作用的随机研究，但都没有显示手术在这类患者中的总生存优势^[2,3]。尽管如此，我们认为这些研究都没有对伴随N2患者异质性而存在的差异以及手术在特定临床情况下的益处进行充分评估。

- 由于纵隔淋巴结转移对预后以及治疗决策的制定具有重要的影响，N2期疾病的诊断需要在治疗前严格由影像学分期和有创分期两种方法决定（[NSCL-1](#)、[NSCL-2](#)和[NSCL-6](#)）。
- 在肺切除手术中发现隐匿性N2阳性的患者应该按照既定方案行肺切除，并行正规纵隔淋巴结清扫。
- 对N2淋巴结阳性的患者是否需要手术治疗应在进行任何治疗前由多学科小组决定，小组应包括经过资质认证的、大部分时间从事胸外科肿瘤治疗的胸外科医生^[4]。
- N2淋巴结阳性的存在极大地增加了N3淋巴结阳性的可能。对纵隔淋巴结的病理评估应包括隆突下淋巴结以及对侧淋巴结。EBUS +/- EUS为纵隔病理分期提供了技术补充，但不能代替纵隔镜。即使使用了这些方法，在最终治疗决定制定前还需要对侵犯的站数进行足够的评估，对对侧淋巴结是否侵犯进行活检和记录。
- 患者单个淋巴结小于3 cm可以考虑多学科治疗，包括手术切除^[1,5,6]。
- 纵隔阴性的患者新辅助治疗后预后更佳^[6,7]。
- 新辅助治疗后影像学方法在纵隔评估中的阳性或阴性预测值均很低^[8]。与首次纵隔镜相比，可行的再次纵隔镜在技术上更困难，准确性也更低。一种可行的方法是在治疗前评估中使用EBUS (+/- EUS)，将纵隔镜保留至新辅助治疗后重新行淋巴结分期时使用^[9]。

外科治疗原则（4-3）

手术在IIIA期（N2）非小细胞肺癌患者中的作用

- 新辅助放化疗在50%的NCCN机构中使用，另外50%使用新辅助化疗。考虑到放疗如术前使用则在术后也会使用，两种方法的总生存期相似^[9,10]。接受新辅助放化疗的患者病理完全缓解率以及纵隔淋巴结阴性率更高^[11]。但其代价是急性毒性反应发生率更高，成本也有增加。
- 当新辅助放化疗的使用剂量低于标准根治性治疗剂量时，应尽量缩短放疗与外科评估之间的时间差，时间差不能超过一周。如果不能及时进行外科评估，则不应该进行新辅助放化疗。在个别患者中，在得到胸外科医生认可的情况下，另一个可选方案是在重新评估和考虑手术前完成新辅助放化疗^[12,13]。
- 一项大型多中心临床试验数据显示新辅助放化疗后肺切除的死亡率和并发症发生率均非常高^[2]。但单用新辅助化疗是否也是这个结果还不清楚。另外，很多研究小组都对这一协作组的研究结果提出疑问，他们的单中心研究显示诱导治疗后的肺切除是安全的^[14-17]。

我们向NCCN成员机构发放了一份关于他们如何治疗N2疾病的问卷调查。在此报道他们的反馈结果，以便为读者在处理这一临床难题时提供一些操作模式的思路。

- a) 只有一站N2淋巴结侵犯且小于3 cm时将考虑手术治疗：（90.5%）。
- b) 超过一站N2淋巴结侵犯且没有淋巴结大于3 cm时将考虑手术治疗：（47.6%）。
- c) 在初步评估纵隔时使用EBUS (+/- EUS)：（80%）。
- d) 新辅助化疗后，为在手术前最后做决定使用病理评估：（40.5%）。
- e) 当患者在初步评估后需要行全肺切除时考虑新辅助治疗：（54.8%）。

外科治疗原则（4-4）

手术在IIIA期（N2）非小细胞肺癌患者中的作用——参考文献

- ¹ Cerfolio RJ, Bryant AS. Survival of Patients With Unsuspected N2 (Stage IIIA) Non-small-Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg* 2008;86:362-367.
- ² Albain K, Swann RS, Rusch 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;374:376-86.
- ³ 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.
- ⁴ Farjah F, Flum DR, Varghese TK Jr, Symons RG, Wood DE. Surgeon specialty and long-term survival after pulmonary resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2009;87:995-1006.
- ⁵ Andre 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* 18:2981-2989, 2000.
- ⁶ Decaluwé 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.*, September 2009; 36: 433 - 439.
- ⁷ Bueno 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.
- ⁸ 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.
- ⁹ 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(7):607-608.
- ¹⁰ 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(5):1462-1467.
- ¹¹ de 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.
- ¹² Bauman JE, Mulligan MS, Martins RG, Kurland BF, Eaton KD, Wood DE. Salvage Lung Resection After Definitive Radiation (>59 Gy) for Non-Small Cell Lung Cancer: Surgical and Oncologic Outcomes. *Ann Thorac Surg* 2008;86:1632-1639.
- ¹³ Sonett 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.
- ¹⁴ Evans NR 3rd, Li S, Wright CD, Allen MS, Gaissert HA. The impact of induction therapy on morbidity and operative mortality after resection of primary lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:991-996.
- ¹⁵ 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.
- ¹⁶ 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.
- ¹⁷ Weder W, Collaud S, Eberhardt WEE, 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.

放射治疗原则（7-1）

一般原则

- 应在包括肿瘤外科、肿瘤放疗科、肿瘤内科、呼吸内科、病理科和诊断放射科医生在内的多学科小组共同研究和/或讨论后决定NSCLC患者的治疗。
- 放疗可以作为病灶可切除的可手术患者的辅助治疗手段，可以作为因医学原因不能手术或病灶不可切除患者的主要局部治疗方法，同时放疗也是无法治愈患者的重要的姑息治疗方式。放疗常用术语和缩写概括于表1. [放疗常用缩写NSCL-C 7-5](#)。
- 如病理示切缘阴性而纵隔淋巴结阳性（pN2），术后应接受辅助化疗，然后行放疗，尽管尚未建立针对这种情况的序贯放、化疗方案^[1-3]。
- 对于pN2和切缘阳性的肿瘤，如果患者的身体状况允许则推荐术后行同步化放疗^[4,5]。放疗应尽早开始，因为局部复发是这部分患者最常见的复发模式^[6]。
- II和III期NSCLC患者如由于医学原因不能手术，但体力状态较好和预计生存期较长，则应接受适形放疗+同步化疗。当需要给予肿瘤高剂量放疗，又不增加正常组织损伤时，可以使用最新的治疗技术。
- 对于接受根治性放疗或放化疗的患者，应采用适形放疗计划和强有力的支持治疗，以尽可能避免因可处理的急性毒性反应（3度食管炎或血液学毒性）而中断治疗或减少治疗剂量。
- 对于存在广泛转移的IV期患者，如有指征，放疗可用于原发灶或远处转移灶的姑息治疗。

见[常规分割放疗的剂量、体积和正常组织限制 \(NSCL-C 7-2\)](#)

见[放疗模拟、计划和实施 \(NSCL-C 7-3\)](#)

见[立体定向体部放疗 \(NSCL-C 7-4\)](#)

见[预防性脑照射 \(NSCL-C 7-4\)](#)

放射治疗原则（7-2）

常规分割放疗的剂量、体积和正常组织限制

- 根治性和姑息性放疗的常用剂量方案概括于表2. [常规分割放疗的常用剂量NSCL-C 7-5](#)。在对所有患者制定放疗计划时均推荐针对组织密度异质性进行校正。采用静脉造影的CT来制定放疗计划时，造影剂富集区域的密度可视为等于水的密度，这样可尽量减少静脉造影剂带来的影响。
- 术前，推荐使用45~50 Gy的剂量并分割为每次1.8~2 Gy^[7]。有研究报道放疗使用大于50 Gy的剂量具有安全性，并获得更好的生存结果^[8-10]。但是，这种放疗剂量只能由经验丰富的放疗团队实施。
- 术后的放疗剂量应根据切缘状态制定^[2,4]。手术后患者肺组织对于放疗的耐受性看似显著低于双肺完整的患者，应尽可能降低放疗的剂量。建议在术后治疗中更保守地考虑对正常肺组织的剂量限制。
- 根治性放疗的常用剂量为60~70 Gy^[11,12]。对于接受单纯放疗或者序贯化放疗的患者，一项回顾性研究证据显示放疗剂量≥74 Gy能够显著延长患者的生存期^[13]。对于接受单纯放疗的I~II期患者^[14]或接受同步化放疗的III期患者^[15]，放疗剂量也被报告是一个影响总生存的重要因素。当放疗与化疗同步进行时，在保证严格限制正常组织照射剂量可被耐受的条件下，高达74 Gy的剂量可以被安全实施^[16-18]（见表3. [常规分割3DCRT的正常组织剂量体积限制NSCL-C 7-5](#)）。目前一项III期随机试验（RTOG 0617）正在研究高剂量放疗联合同步化疗的作用。
- 关于治疗体积，应当按照ICRU-62指南，根据大体肿瘤靶区（GTV）、加上微小病灶的临床靶区（CTV）边缘、靶区运动的内靶区（ITV）边缘、以及每日靶区定位误差边缘来制定计划靶区（PTV）。GTV应限于CT和/或PET-CT上可见的肿瘤（包括原发肿瘤和转移淋巴结）。
- 关于淋巴结区域的CTV，选择性淋巴结照射（ENI）的使用目前仍存争议^[19]，因此ENI应当在综合考虑肿瘤体积、临近正常组织的剂量学参数、以及患者的合并症情况之后制定个体化的计划。研究证明仅予累及野照射而不予ENI的放疗方式能够对肿瘤使用更高的放射剂量，且毒性反应可接受，孤立淋巴结复发风险低^[11,13,20-23]，所以这种放疗方式较为常用。
- 对于接受术后放疗的患者，CTV可以包含支气管残端以及高危引流淋巴结站^[24]。
- 有必要评估大体肿瘤靶区（GTV）、临床靶区（CTV）和计划靶区（PTV）的剂量体积直方图（DVH），以计算出目标照射范围；有必要评估重要组织器官的DVH，以限制肺、心脏、食管、臂丛神经和脊髓的受照剂量（见表3. [常规分割3DCRT的正常组织剂量体积限制NSCL-C 7-5](#)），从而尽可能减轻正常组织的毒性反应。这些限制大多是根据经验制定的^[25-32]。
- 对于接受术后放疗的患者，应考虑采用更严格的肺DVH参数。肺叶切除术后患者的确切限制目前尚不明确；间皮瘤肺切除患者的数据显示，肺切除术后患者的全肺平均剂量应当限制在≤8.5 Gy范围内^[33,34]。

见[放疗模拟、计划和实施（NSCL-C 7-3）](#)

见[立体定向体部放疗（NSCL-C 7-4）](#)

见[预防性脑照射（NSCL-C 7-4）](#)

放射治疗原则（7-3）

放疗模拟、计划和实施

- 放疗计划应基于与放疗体位相同的CT图像。只要可能，推荐使用静脉造影剂以更好地勾画靶区，尤其是对于存在中央型肿瘤或者淋巴结转移的患者。高度推荐PET-CT用于制定放疗计划，特别是伴有明显肺不张或静脉造影剂禁用的患者首选PET-CT检查。PET-CT能够明显改善靶区制定的准确性^[35]。由于静脉造影剂干扰了放射剂量不均质校正，可以再另做一个非造影的扫描，用于放疗计划。
- 对准备进行诱导化疗的患者，应设法在诱导化疗前取得其基线的CT图像。如果可能，开始的放射野覆盖化疗前的肿瘤体积，然后缩小放射野覆盖化疗后的肿瘤体积，给予加量照射。然而，对肺或心功能受损的患者，或初始肿瘤体积太大的患者，或存在其它任何预示正常组织毒性升高的因素的患者，诱导化疗后放疗的靶区可以仅包括化疗后的肿瘤体积，以避免过大的正常组织毒性。
- 光子射线的能量必须根据肿瘤的解剖部位和光束路径进行个体化的设定。一般使用4~10 MV能量的光子射线，以使射线穿过低密度的肺组织进入肿瘤组织。如果患者有大的纵隔肿瘤或者肿瘤靠近胸壁，且光束进入肿瘤的路径上没有间隔空气，可考虑使用15 MV或者18 MV能量的光子射线以获得更佳的剂量分布。
- 在某些情况下，比如受照的正常肺组织体积较大或肿瘤靠近重要器官组织（脊髓），可以考虑使用调强放疗（IMRT）以提高肿瘤靶区的治疗剂量避免过度照射正常组织。已有研究发现，对于肺癌，IMRT同三维适形放疗相比能够显著降低放射性肺炎的发生风险并且改善患者的总生存^[36]。使用IMRT时，应遵循NCI IMRT指南 (<http://www.rtoq.org/pdf document/NCI IMRT Guidelines 2006.pdf>)。在严格的治疗规范下，可以使用质子治疗^[37-41]。在使用IMRT和质子治疗时，推荐每日进行图像引导以保证治疗质量。图像引导放射治疗（IGRT）的模式应当根据医疗机构的使用经验和要求的治疗准确性而选用。
- 所有NSCLC患者在接受根治性胸部放疗时，需要考虑控制呼吸运动。根据AAPM工作组76指南，解决肿瘤运动的可行方法包括：1) 包含运动的检查方法如慢速CT扫描、吸气和呼气屏气CT、四维（4-D）呼吸相关CT，2) 使用外部呼吸信号或者使用内部基准标志的呼吸门控技术，3) 屏气方法，包括深吸气后屏气、主动呼吸控制（ABC）装置、不予呼吸监测的自我屏气方法，4) 依靠腹部压迫的强制性浅呼吸，5) 实时肿瘤跟踪技术。

见 [立体定向体部放疗（NSCL-C 7-4）](#)

见 [预防性脑照射（NSCL-C 7-4）](#)

放射治疗原则（7-4）

立体定向体部放疗 (SBRT)

- 立体定向体部放疗 (SBRT)，也称为立体定向消融放疗 (SABR)，用于I期NSCLC的局部控制和长期生存优于3DCRT^[42]。SBRT已确立为不能手术的淋巴结阴性周围型I期NSCLC患者的一种治疗方式，但尚需明确其最佳分割剂量（见图1. [中央型和周围型肿瘤部位图解 NSCL-C 7-6](#)）。
- SBRT的分割方案目前实际应用有较大差异，范围从单分割^[43]到3分割^[44,45]、4分割^[46]以及5分割^[47,48]不等（见表4. [常用SBRT方案NSCL-C 7-6](#)）。尽管最适合的分割数目可根据肿瘤体积和放疗总剂量进行计算^[49]，但是当累积生物等效剂量 (BED) ≥ 100 Gy时能够为患者带来更多生存获益^[50]。SBRT的最佳剂量和分割方案尚未彻底明确。比较单分割与4分割方案的RTOG 0915试验目前正在进行中。
- 由于相关证据有限，建议采用保守的正常组织剂量限制（见表5. [SBRT的正常组织剂量体积限制NSCL-C 7-6](#)）。

预防性脑照射 (PCI)

- 预防性脑照射对于NSCLC患者的总生存获益尚未得到证实。是否进行全脑放疗应当经过医-患讨论后决定，并应针对每例患者的潜在获益和风险进行权衡。

非小细胞肺癌

放射治疗原则 (7-5)

表1. 放疗常用缩写

3DCRT	三维适形放疗
DVH	剂量体积直方图
GTV ¹	大体肿瘤靶区
CTV ¹	临床靶区
PTV ¹	计划靶区
ITV ¹	内靶区
BED	生物等效剂量
OAR	危及的器官
V20	某一OAR接受≥20 Gy的体积占该OAR体积的百分比
MLD	全肺平均剂量
ABC	主动呼吸控制
IMRT	调强放疗
OBI	机载图像
IGRT	图像引导放疗
SBRT	立体定向体部放疗
SABR	立体定向消融放疗, 同SBRT
4DCT ²	四维计算机断层成像
CBCT	锥形束计算机断层成像

¹ 各靶区的详细定义请参考ICUR62。

² 4DCT用于观察呼吸运动。

表2. 常规分割放疗的常用剂量

治疗类型	总剂量	分割剂量	治疗疗程
术前	45~50 Gy	1.8~2 Gy	4~5周
术后			
● 切缘阴性	50~54 Gy	1.8~2 Gy	4~5周
● 结外侵犯或镜下阳性切缘	54~60 Gy	1.8~2 Gy	5~6周
● 肉眼可见肿瘤残留	60~70 Gy	1.8~2 Gy	6~7周
根治性			
● 单纯放疗或者序贯化放疗	60~74 Gy	2 Gy	6~7.5周
● 同步化放疗	60~70 Gy	2 Gy	6~7周
姑息性			
● 梗阻性疾病（上腔静脉综合征或阻塞性肺炎）	30~45 Gy	3 Gy	2~3周
● 骨转移伴软组织肿块	30 Gy	3 Gy	2周
● 骨转移不伴软组织肿块	8 Gy	8 Gy	1天
● 脑转移	见CNS指南	见CNS指南	见CNS指南

表3. 常规分割3DCRT的正常组织剂量体积限制^{3,4}

组织器官	限制
脊髓	总剂量50 Gy, 分割剂量1.8~2 Gy每次
肺	V20<37% MLD<20 Gy
心脏	V40<100% V45<67% V60<33%
食管	平均剂量<34 Gy
臂丛神经	总剂量66 Gy, 分割剂量1.8~2 Gy每次

³ 这些剂量限制与目前正在进行的III期临床试验RTOG 0617的限制一致。Vxx是指整个器官中接受≥xx Gy的部分所占的百分比。肺V20是指双肺减去重叠的CTV后肺组织中接受放射剂量≥20 Gy的部分所占百分比。MLD=全肺平均剂量。

⁴ 剂量限制也可参考以下文献中的推荐制定: 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.

放射治疗原则 (7-6)

表4. 常用SBRT方案

方案	适应证
30~34 Gy x 1	周围型小 (<2 cm) 肿瘤, 距离胸壁>1 cm
15~20 Gy x 3	周围型肿瘤, <5 cm, 距离胸壁>1 cm
12~12.5 Gy x 4	周围型肿瘤, 尤其是距离胸壁<1 cm者
10~11 Gy x 5	周围型肿瘤, 尤其是距离胸壁<1 cm者

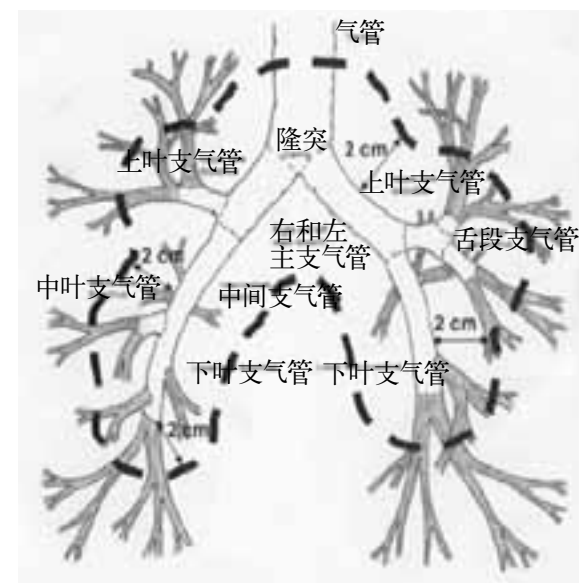
表5. SBRT的正常组织剂量体积限制*

OAR	单分割	3分割	4分割	5分割
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	30 Gy (10 Gy/fx)	30 Gy (7.5 Gy/fx)	32.5 Gy (6.5 Gy/fx)
臂丛神经	17.5 Gy	21 Gy (7 Gy/fx)	27.2 Gy (6.8 Gy/fx)	30 Gy (6 Gy/fx)
心脏/心包	22 Gy	30 Gy (10 Gy/fx)	34 Gy (8.5 Gy/fx)	35 Gy (7 Gy/fx)
大血管	37 Gy	39 Gy (13 Gy/fx)	49 Gy (12.25 Gy/fx)	55 Gy (11 Gy/fx)
气管/大支气管	20.2 Gy	30 Gy (10 Gy/fx)	34.8 Gy (8.7 Gy/fx)	40 Gy (8 Gy/fx)
肋骨	30 Gy	30 Gy (10 Gy/fx)	31.2 Gy (7.8 Gy/fx)	32.5 Gy (6.5 Gy/fx)
皮肤	26 Gy	30 Gy (10 Gy/fx)	36 Gy (9 Gy/fx)	40 Gy (8 Gy/fx)
胃	12.4 Gy	27 Gy (9 Gy/fx)	30 Gy (7.5 Gy/fx)	35 Gy (7 Gy/fx)

*此限制根据多项正在进行的多中心临床试验 (RTOG 0617, RTOG 0618, RTOG 0813和RTOG 0915) 的推荐制定。

图1. 中央型和周围型肿瘤部位图解

周围型肿瘤是各个方向距离支气管树近端均 ≥ 2 cm的肿瘤。



———界定支气管树近端区域

Reprinted with permission © 2008 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved. Timmerman R, et al. J Clin Oncol 24, 2006:4833-4839.

放射治疗原则（7-7）

参考文献

- ¹ The Lung Cancer Study Group. Effects of postoperative mediastinal radiation therapy on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung. *N Engl J Med* 1986;315:1377-1381.
- ² 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.
- ³ Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, and IIIA non-small cell lung cancer treated with adjuvant therapy: the adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:695-701.
- ⁴ Bradley JD, Paulus R, Graham MV, 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.
- ⁵ 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 Thorac Oncol* 2007;2:287-292.
- ⁶ Jaklitsch MT, Herndon JE 2nd, DeCamp MM Jr, et al. Nodal downstaging predicts survival following induction chemotherapy for stage IIIA (N2) nonsmall cell lung cancer in CALGB protocol #8935. *J Surg Oncol* 2006;94:599-606.
- ⁷ Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: longterm results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol* 2007;25:313-8.
- ⁸ Cerfolio 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 Apr;35(4):718-23; discussion 723.
- ⁹ 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;129:1250-7.
- ¹⁰ Sonett 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;78:1200-5.
- ¹¹ 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;61:318-28.
- ¹² Kong F, Gaspar LE, Komaki R, et al. Patterns of practice in radiation dose prescription and treatment planning for patients with lung cancer among members of American Society of Therapeutic Radiology and Oncology [abstract]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(3 Suppl 1):S483.
- ¹³ 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;63:324-33.
- ¹⁴ 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;68:103-10.
- ¹⁵ 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-smallcell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:1383-90.
- ¹⁶ 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.
- ¹⁷ 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;65:1106-11.
- ¹⁸ 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.
- ¹⁹ Belderbos JS, Kepka L, 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;72:335-42.
- ²⁰ 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;30:239-44.
- ²¹ Rosenzweig KE, Sura S, Jackson A, Yorke E. Involved-field radiation therapy for inoperable non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5557-61.
- ²² 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. *Radiation Oncol* 2009;91:433-7.
- ²³ 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.
- ²⁴ Kelsey CR, Light KL, Marks LB. Patterns of failure after resection of nonsmall-cell lung cancer: implications for postoperative radiation therapy volumes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1097-105.
- ²⁵ Kong FM, Pan C, Eisbruch A, Ten Haken RK. Physical models and simpler dosimetric descriptors of radiation late toxicity. *Semin Radiat Oncol*. 2007;17:108-20.
- ²⁶ Graham MV, Purdy JA, Emami B, et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:323-9.
- ²⁷ 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;65:1075-86.
- ²⁸ 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;51:650-9.
- ²⁹ 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;235:208-15.
- ³⁰ Wang S, Liao Z, Wei X, et al. Analysis of clinical and dosimetric factors associated with treatment-related pneumonitis (TRP) in patients with nonsmall-cell lung cancer (NSCLC) treated with concurrent chemotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:1399-407.
- ³¹ Rose J, Rodrigues G, Yaremko B, et al. Systematic review of dose-volume parameters in the prediction of esophagitis in thoracic radiotherapy. *Radiation Oncol* 2009;91:282-7.
- ³² Hall WH, Guiou M, Lee NY, et al. Development and validation of a standardized method for contouring the brachial plexus: preliminary dosimetric analysis among patients treated with IMRT for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:1362-7.
- ³³ Rice DC, Smyth RW, Liao Z, et al. Pulmonary toxicity following postoperative intensity modulated radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:350-357.
- ³⁴ Komaki R, Liao Z, Liu H, et al. Fatal pneumonitis associated with intensitymodulated radiation therapy for mesothelioma: In regard to Allen et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:640-645.
- ³⁵ MacManus M, Nestle U, Rosenzweig KE, et al. Use of PET and PET/CT for radiation therapy planning: IAEA expert report 2006-2007. *Radiation Oncol* 2009;91:85-94.
- ³⁶ 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* 2009 Jun 8. [Epub ahead of print]
- ³⁷ 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 III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1087-96.
- ³⁸ Cox JD, Sejjal S, Komaki R, et al. Proton therapy with concurrent chemotherapy can reduce toxicity and allow higher radiation doses in advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008;3:S303-S304.
- ³⁹ Komaki R, et al. *Rad Oncol* 2009;90(suppl 4):61.
- ⁴⁰ Bush DA, Slater JD, Shin BB, et al. Hypofractionated proton beam radiotherapy for stage I lung cancer. *Chest* 2004;126:1198-1203.
- ⁴¹ 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.
- ⁴² Grutters JP, Kessels AG, Pijls-Johannesma M, et al. Comparison of the effectiveness of radiotherapy with photons, protons, and carbon-ions for non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Radiation Oncol* 2009;Sept 3 [Epub ahead of print].
- ⁴³ Hara R, Itami J, Kondo T, et al. Clinical outcomes of single-fraction stereotactic radiation therapy of lung tumors. *Cancer* 2006;106:1347-52.
- ⁴⁴ 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;27:3290-6.
- ⁴⁵ 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;75:677-82.
- ⁴⁶ 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;72:967-71.
- ⁴⁷ Takeda A, Sanuki N, Kunieda E, et al. Stereotactic body radiotherapy for 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;73:442-8.
- ⁴⁸ Stephens KL, Djemil T, Reddy CA, et al. A comparison of two stereotactic body radiation fractionation schedules for medically inoperable stage I nonsmall cell lung cancer: the Cleveland Clinic experience. *J Thorac Oncol* 2009;4:976-82.
- ⁴⁹ 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* 2009;Jul 3. [Epub ahead of print]
- ⁵⁰ Onishi H, Shirato H, Nagata Y, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXST) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol* 2007;2(7 suppl 3):S94-100.

非小细胞肺癌

辅助化疗方案 ※

已发表的化疗方案	给药计划
顺铂 75 mg/m ² , d1 (或总量分3天给予) 长春瑞滨 25 mg/m ² , d1、8	每28天重复, 共化疗4周期
顺铂 75~80 mg/m ² , d1 长春瑞滨 25~30 mg/m ² , d1+8	每21天重复, 共化疗4周期 ^a
顺铂 100 mg/m ² , d1 依托泊苷 100 mg/m ² , d1~3	每28天重复, 共化疗4周期 ^b
顺铂 80 mg/m ² , d1、22、43、64 长春花碱 4 mg/m ² , d1、8、15、22, d43以后每2周1次	每21天重复, 共化疗4周期 ^b

其他可接受的 含顺铂化疗方案	给药计划
顺铂75 mg/m ² , d1 吉西他滨1,250 mg/m ² , d1、8	每21天重复
顺铂75 mg/m ² 多西他赛75 mg/m ²	每21天重复 ^c
培美曲塞500 mg/m ² , d1 顺铂75 mg/m ² , d1 用于腺癌、大细胞癌和NSCLC NOS (组织学 类型不明确)	每21天重复, 共化疗4周期

存在合并症或不能耐受顺铂的患者的化疗 方案	给药计划
紫杉醇 200 mg/m ² , d1 卡铂AUC 6, d1	每21天重复 ^d

见[化放疗方案NSCL-E](#)

^a Winton 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.

^b Arriagada 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;350:351-60.

^c Douillard 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(9):719-727.

^d Strauss 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.

^e 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(16):3016-24. Epub 2003 Jul 1.

非小细胞肺癌

化放疗方案

同步化放疗方案*
顺铂50 mg/m ² , d1、8、29、36 依托泊苷50 mg/m ² , d1~5、29~33 同期胸部放疗 ^a (首选)
顺铂100 mg/m ² , d1、29 长春花碱5 mg/m ² , 每周1次×5 同期胸部放疗 ^b (首选)
紫杉醇45~50 mg/m ² , 输注1小时, 每周1次 卡铂 AUC=2 mg/mL·min, 输注半小时, 每周1次 同期胸部放疗 ^c (2B类)

序贯化放疗方案
顺铂100 mg/m ² , d1、29 长春花碱5 mg/m ² , 每周1次×5, 即d1、8、15、22、29 序贯放疗 ^b
紫杉醇200 mg/m ² , 输注3小时, 每3周1次, 2个周期 卡铂 AUC=6 mg/mL·min, 2个周期 序贯胸部放疗 ^c

*研究资料支持含顺铂的方案优于含卡铂的方案, 并且顺铂应予全量。含卡铂的方案尚待研究。

同步化放疗序贯化疗
顺铂50 mg/m ² , d1、8、29、36 依托泊苷50 mg/m ² , d1~5、29~33 同期胸部放疗 化放疗后再序贯2个周期的顺铂50 mg/m ² 和依托泊苷50 mg/m ² (2B类) ^a
紫杉醇45~50 mg/m ² , 每周1次 卡铂 AUC=2 mg/mL·min, 同期胸部放疗 序贯2个周期的紫杉醇200 mg/m ² 和卡铂 AUC=6 mg/mL·min ^c (2B类)

^a Albain 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.

^b Curran WJ, Scott CB, Langer CJ, et al. Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs concurrent chemoradiation for patients with unresected stage III NSCLC: RTOG 9410. Proc Am Soc Clin Oncol 2003;22:621 (abstr 2499).

^c 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(25):5883-5891.

晚期或转移性NSCLC的全身治疗（3-1）

晚期NSCLC：

- 通过包括分期、体重下降、PS、性别等在内的基线预后因素可预测生存。
- 与最佳支持治疗相比，含铂类的化疗方案可以延长生存期，改善症状控制，提高生活质量。
- NSCLC的组织学类型对于全身治疗方案的选择非常重要。
- 在PS较好的患者中，新药联合铂类化疗的疗效达到较稳定的水平：总有效率（ORR）为~25%~35%，至疾病进展时间（TTP）为4~6个月，中位生存期为8~10个月，1年生存率为30%~40%，2年生存率为10%~15%。
- 没有哪一种含铂类的联合化疗方案明显优于其他含铂方案。
- PS较差（PS 3~4）的任何年龄的患者都不能从化疗（细胞毒药物治疗）中获益，这类患者如EGFR突变阳性可使用厄洛替尼或吉非替尼（1类）。※

一线治疗

- 贝伐珠单抗[§]+化疗或单用化疗适用于PS 0~1的晚期或复发的NSCLC患者，贝伐珠单抗应用药至疾病进展。
- 西妥昔单抗[§]+长春瑞滨/顺铂适用于PS 0~2晚期或复发NSCLC患者。
- 厄洛替尼或吉非替尼（1类）适用于EGFR突变阳性的患者。※

- 有证据表明，顺铂/培美曲塞[§]用于非鳞状细胞癌较顺铂/吉西他滨疗效更优且毒性更低。
- 首选两药联合方案；第3个细胞毒药物并没有进一步延长生存期，但贝伐珠单抗[§]和西妥昔单抗[§]例外，在未接受过治疗且PS 0~1的NSCLC患者中可以加用贝伐珠单抗或西妥昔单抗。
- 对于PS为2或老年患者，单药治疗或含铂的联合治疗是合理的选择。
- 全身化疗不适用于PS为3或4的患者。
- 对于局部晚期NSCLC，化放疗优于单用放疗，且同步化放疗似乎优于序贯化放疗。
- 对于晚期、不可治愈性疾病，含顺铂的化疗方案优于最佳支持治疗：可延长中位生存6~12周，1年生存率提高1倍（提高的绝对值约10~15个百分点）。
- 顺铂或卡铂与以下任何一种药物联合都是有效的：紫杉醇、多西他赛、吉西他滨、长春瑞滨、伊立替康、依托泊苷、长春花碱、培美曲塞[§]。
- 新药/非铂类联合方案在现有数据显示有效和毒性可耐受的情况下，可视为替代方案（如吉西他滨/多西他赛）。
- 如患者明确存在KRAS突变，应首先考虑厄洛替尼以外的治疗方法。

见[维持治疗，二线和三线治疗NSCL-F 3-2](#)

[§] 国内尚未批准用于NSCLC的一线治疗。 ※

晚期或转移性NSCLC的全身治疗（3-2）

维持治疗

继续维持治疗是指在一线治疗4~6个周期之后，如果没有出现疾病进展，使用至少一种在一线治疗中使用过的药物进行治疗。换药维持治疗是指在一线治疗4~6个周期之后，如果没有出现疾病进展，开始使用另一种不包含在一线方案中的药物进行治疗。

- 继续维持治疗：与传统化疗联合使用的生物制剂应当持续使用至疾病进展或者出现不可耐受的毒性反应，用药方案应按照使该药物获得批准的临床试验设计方案进行。目前尚无随机试验数据支持传统细胞毒药物能够在4~6个周期之后用于继续维持治疗。
 - 在4~6个周期含铂两药化疗联合贝伐珠单抗治疗之后可使用贝伐珠单抗[†]继续维持治疗（1类）。
 - 在4~6个周期顺铂+长春瑞滨联合西妥昔单抗方案治疗之后可使用西妥昔单抗[†]继续维持治疗（1类）。
 - 对于非鳞状细胞癌患者，在4~6个周期顺铂联合培美曲塞方案化疗之后可使用培美曲塞[†]继续维持治疗（2B类）。
- 换药维持治疗：最近的2项临床研究结果显示，对于一线治疗4~6个周期之后没有出现疾病进展的患者，开始培美曲塞[†]或者厄洛替尼[†]维持治疗能够带来无进展生存和总生存的获益。
 - 对于非鳞状细胞癌患者，在含铂两药联合方案一线化疗4~6个周期之后开始培美曲塞[†]维持治疗。
 - 在含铂两药联合方案一线化疗4~6个周期之后开始厄洛替尼[†]维

持治疗（2B类）。

- 在含铂两药联合方案一线化疗4~6个周期之后开始多西他赛维持治疗（3类）。
- 除了换药维持治疗之外，不予任何治疗并密切随访患者也是一个合理的选择。

二线治疗

- 在一线治疗期间或之后疾病进展的患者，单药多西他赛、培美曲塞或厄洛替尼、吉非替尼可作为二线药物。 ※
 - 已证实多西他赛在延长生存期和改善患者生活质量方面优于最佳支持治疗、长春瑞滨或异环磷酰胺。
 - 国外资料显示培美曲塞的毒性较小，用于腺癌和大细胞癌患者的治疗优于多西他赛，但中国尚未批准用于NSCLC的二线治疗。 ※
 - 已证实厄洛替尼优于最佳支持治疗，可显著延长生存期，延迟症状恶化。
 - 国际临床研究（ISEL试验）显示吉非替尼与最佳支持治疗相比，可延长东方人和不吸烟的患者的TTP和中位生存时间^[1]。 ※

三线治疗

- 已证实就生存期而言，厄洛替尼优于最佳支持治疗，具有统计学意义。
- 对于未用过酪氨酸激酶抑制剂的患者，吉非替尼^[2]可作为三线治疗。 ※

[详细的全身治疗药物NSCL-F 3-3](#)

¹ Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). Lancet. 2005;366(9496):1527-37. ※

² Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. JAMA 2003;290:2149-58. ※

[†] 国内尚未批准用于NSCLC的维持治疗。 ※

晚期或转移性NSCLC的全身治疗（3-3）

下列药物用于治疗NSCLC患者，多为联合应用，有些为单药使用（如，维持治疗或二线治疗）

- | | | | |
|---------------------------------|----------------------------------|------------------------------|----------------------------------|
| ● 顺铂 ^[1-9] | ● 吉西他滨 ^[3,5,6,8,9,13] | ● 异环磷酰胺 ^[12] | ● 西妥昔单抗 ^[18] |
| ● 卡铂 ^[4,6-11] | ● 依托泊苷 ^[4] | ● 培美曲塞 ^[14,15,21] | ● 白蛋白结合型紫杉醇 ^[19,20,†] |
| ● 紫杉醇 ^[1,4,6,8-11] | ● 伊立替康 ^[9] | ● 厄洛替尼 ^[16] | |
| ● 多西他赛 ^[5,7,8,12,13] | ● 长春花碱 | ● 吉非替尼 ※ | |
| ● 长春瑞滨 ^[7,9,10] | ● 丝裂霉素 | ● 贝伐珠单抗 ^[17,22] | |

¹ Bonomi P, Kim K, Fairclough D, et al. Comparison of survival and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin: results of an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2000;18:623-631.

² Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, et al. Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: A Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1998;16:2459-2465.

³ Cardenal F, Lopez-Cabrerizo 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.

⁴ Belani CP, Lee JS, Socinski MA, et al. Randomized phase III trial comparing cisplatin-etoposide to carboplatin-paclitaxel in advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2005;16(7):1069-1075.

⁵ Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C, et al. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:122-130.

⁶ 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(21):3909-3917.

⁷ 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(16):3016-3024.

⁸ 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.

⁹ 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.

¹⁰ Kelly K, Crowley J, Bunn PA, 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 Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2001;19:3210-3218.

¹¹ Belani CP, Larocca RV, Rinaldi WJ, et al. A multicenter, phase III randomized trial for stage IIIB/IV NSCLC of weekly paclitaxel and carboplatin vs. standard paclitaxel and carboplatin given every

three weeks, followed by weekly paclitaxel. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:619[abstract 7017].

¹² 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.

¹³ 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. Epub 2005 Mar 1.

¹⁴ Hanna 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.

¹⁵ Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage NSCLC. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3543-3551.

¹⁶ Shepherd FA, Pereira JR, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353(2):123-32.

¹⁷ Sandler AB, 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.

¹⁸ Pirker R, Periera 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.

¹⁹ Green 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(8):1263-1268.

²⁰ Rizvi N, Riey G, Azzoli C, et al. Phase I/II Trial of Weekly Intravenous 130-nm Albumin-Bound Paclitaxel As Initial Chemotherapy in Patients With Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:639-643.

[†] Albumin-bound paclitaxel may be substituted for either paclitaxel or docetaxel in patients who have experienced hypersensitivity reactions after receiving paclitaxel or docetaxel despite premedication, or for patients where the standard premedications (dexamethasone, H2 blockers, H1 blockers) are contraindicated.

²¹ 培美曲塞在国外已被批准用于NSCLC二线治疗，但中国尚未批准。 ※

²² 贝伐珠单抗国内尚未批准用于NSCLC的一线治疗。 ※

癌症幸存者照护

NSCLC患者的长期随访措施

- 癌症监测
 - 每4~6个月进行病史及体格检查, 并行胸部增强CT扫描, 随访2年 (2B类), 之后每年进行一次非增强CT扫描及病史、体格检查 (2B类)。
 - 每次随访时应行吸烟状态评估, 必要时建议戒烟。
- 免疫接种
 - 每年进行流行性感疫苗接种
 - 必要时行肺炎球菌疫苗接种和复种

促进健康的建议^[1]

- 保持健康的体重
- 养成积极运动的生活方式 (规律的体育运动: 一周中几乎每天都应进行30分钟中等强度的体育运动)
- 健康饮食, 以蔬菜类为主
- 如果饮用酒精类饮料, 应限制酒精的摄入

其他健康监测

- 常规血压、血脂、血糖监测
- 骨健康: 适当时行骨密度检测
- 口腔健康: 常规口腔检查
- 日常防晒

资源

- National Cancer Institute Facing Forward: Life After Cancer Treatment
<http://www.cancer.gov/cancertopics/life-after-treatment/allpages>

癌症筛查推荐^[2,3]

以下推荐适用于标危人群, 高危患者应予个体化处理。

- 结直肠癌: 男性和女性从50岁起, 每10年行结肠镜检查 (首选), 也可每年行大便潜血检查结合每5年行软式乙状结肠镜检查。
见[NCCN结直肠癌筛查指南](#)
- 前列腺癌: 男性从50岁起, 应每年行前列腺特异性抗原 (PSA) 检测; 对非洲裔美国男性且有前列腺癌家族史的, 应从40岁起每年行PSA检测。
见[NCCN前列腺癌早期检测指南](#)
- 乳腺癌: 女性应从20岁起, 每月进行1次自我乳房检查 (SBE) (选择性); 25岁起, 每年进行1次临床乳房检查 (CBE); 40岁起, 每年进行1次乳腺X线摄片。
见[NCCN乳腺癌筛查指南](#)
- 宫颈癌: 30岁及以下的女性应每年行宫颈细胞学检查; 30岁以后, 每年行1次宫颈细胞学检查, 如果连续3年检查结果阴性/良好, 则可每2~3年进行1次宫颈细胞学检查, 或宫颈细胞学检查结合HPV-DNA检测, 如果两项均为阴性, 可每3年检查1次。
见[NCCN宫颈癌筛查指南](#)

¹ ACS Guidelines on Nutrition and Physical Activity for Cancer Prevention
http://www.cancer.org/docroot/PED/content/PED_2_3X_ACS_Cancer_Detection_Guidelines_36.asp?sitearea=PED (Accessed November 24, 2009)

² Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Screening Guidelines: <http://www.mskcc.org/mskcc/html/65279.cfm> (Accessed November 24, 2009)

³ American Cancer Society Guidelines for Early Detection of Cancer:
http://www.cancer.org/docroot/PED/content/PED_3_2X_Diet_and_Activity_Factors_That_Affect_Risks.asp?sitearea=PED (Accessed November 18, 2009)

分期

表6. TNM定义*

T 原发肿瘤

TX 原发肿瘤不能评估，或痰、支气管冲洗液找到癌细胞但影像学或支气管镜没有可见的肿瘤。

T0 没有原发肿瘤的证据。

Tis 原位癌。

T1 肿瘤最大径≤3 cm，周围被肺或脏层胸膜所包绕，支气管镜下肿瘤侵犯没有超出叶支气管近端（即没有累及主支气管）^a。

T1a 肿瘤最大径≤2 cm

T1b 肿瘤最大径>2 cm但≤3 cm

T2 肿瘤>3 cm但≤7 cm或者肿瘤具有以下任一特征^b：

- 累及主支气管，但距隆突≥2 cm
- 侵犯脏层胸膜
- 伴有扩展到肺门的肺不张或阻塞性肺炎，但未累及全肺

T2a 肿瘤最大径>3 cm但≤5 cm

T2b 肿瘤最大径>5 cm但≤7 cm

T3 肿瘤>7 cm或肿瘤已直接侵犯了下述结构之一者：胸壁（包括肺上沟瘤）、膈肌、膈神经、纵隔胸膜、心包壁层；或肿瘤位于距隆突2 cm以内的主支气管^a，但尚未累及隆突；或伴有累及全肺的肺不张或阻塞性肺炎或原发肿瘤同一叶内出现分散的单个或多个瘤结节。

T4 任何大小的肿瘤已直接侵犯了下述结构之一者：纵隔、心脏、大血管、气管、喉返神经、食管、椎体、隆突；同侧非原发肿瘤所在叶的其他肺叶出现分散的单个或多个瘤结节。

N 区域淋巴结

Nx 区域淋巴结不能评估。

N0 无区域淋巴结转移。

N1 转移至同侧支气管旁淋巴结和/或同侧肺门淋巴结，和肺内淋巴结，包括直接侵犯。

N2 转移至同侧纵隔和/或隆突下淋巴结。

N3 转移至对侧纵隔淋巴结、对侧肺门淋巴结、同侧或对侧斜角肌或锁骨上淋巴结。

M 远处转移

Mx 远处转移不能评估。

M0 无远处转移。

M1 有远处转移。

M1a 对侧肺叶出现分散的单个或多个瘤结节；胸膜结节或恶性胸腔（或心包）积液^c

M1b 远处转移

^a 任何大小的非常见的表浅播散的肿瘤，只要其浸润成分局限于支气管壁，即使临近主支气管，也定义为T1。

^b 肿瘤大小≤5 cm或者大小无法确定的T2肿瘤定义为T2a，肿瘤>5 cm但≤7 cm的T2肿瘤定义为T2b。

^c 大多数肺癌患者的胸腔积液（以及心包积液）由肿瘤引起。但是有极少数患者的胸腔积液（心包积液）多次细胞学病理检查肿瘤细胞均呈阴性，且积液为非血性液，亦非渗出液。如综合考虑这些因素并结合临床确定积液与肿瘤无关时，积液将不作为分期依据，患者仍按T1、T2、T3或T4分期。

*经许可使用。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 tumors. J Thorac Oncol 2007;2:706-714.

分期

表7. 描述符、T和M分类以及分期分组*

第6版T/M描述符	第7版T/M	N0	N1	N2	N3
T1 (≤2 cm)	T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1 (>2~3 cm)	T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2 (≤5 cm)	T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2 (>5~7 cm)	T2b	IIA	IIIB	IIIA	IIIB
T2 (>7 cm)	T3	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
T3 (侵犯胸壁等)		IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (同一肺叶的结节)		IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (侵犯心脏等)	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1 (同侧肺)		IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
T4 (胸腔积液)	M1a	IV	IV	IV	IV
M1 (对侧肺)		IV	IV	IV	IV
M1 (远处转移)	M1b	IV	IV	IV	IV

方格中粗体字代表同第6版相比该期别所包含的TNM类别有改动。

*经许可使用。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 tumors. J Thorac Oncol 2007;2:706-714.

讨论

NCCN对证据和共识的分类

1类：基于高水平证据（如随机对照试验）提出的建议，专家组一致同意。

2A类：基于低水平证据提出的建议，专家组一致同意。

2B类：基于低水平证据提出的建议，专家组基本同意，无明显分歧。

3类：基于任何水平证据提出的建议，专家组意见存在明显的分歧。

除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A类共识。

概要

在美国，肺癌是癌症死亡的主要原因。2010年美国肺癌和支气管癌的新发病例估计有222,500例（男性116,750例，女性105,770例），死亡157,300例（男性86,200例，女性71,100例）^[1]。只有15.8%的患者在确诊肺癌后能生存5年或以上（<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>）。肺癌的常见症状包括咳嗽、呼吸困难、体重下降和胸痛。有症状的患者更有可能存在慢性阻塞性肺病。

吸烟是肺癌的主要危险因素，在所有的肺癌死亡中，85%~90%可归因于吸烟^[2]。随着每天吸烟支数以及吸烟年数的增多，患肺癌的危险增加。被动吸烟患肺癌的相关危险也增加^[3]。氡气是²²⁶镭的衰变产物，有放射性，是肺癌

发病的第二大原因^[4]。据美国环保总署的估计，不吸烟者中肺癌主要病因是氡气，而被动吸烟也是重要因素（<http://www.epa.gov/radon/healthrisks.html>）。这种同位素的衰变可以产生一些释放 α 粒子的物质，这些物质可破坏细胞，从而增加细胞恶变的可能。研究数据提示，当前吸烟或以前吸烟的绝经后妇女不应接受激素替代治疗，因激素替代治疗可增加非小细胞肺癌（NSCLC）的死亡风险^[5]。

石棉是一种已知的能致癌的无机化合物，它可以分裂为空气传播的碎片，暴露于空气中的石棉纤维会增加人们尤其是吸烟人群罹患肺癌的危险。据估计约有3%~4%的肺癌发病是由于暴露于石棉^[6]。除此之外，其他可能的危险因素包括反复发作的肺部感染，肺结核继发疤痕形成，家族史以及暴露于双（氯甲基）乙醚、多环芳香烃、铬、镍、有机砷化合物等其他致癌物^[7,8]。

预防和筛查

约85%~90%以上的肺癌由主动吸烟或被动吸烟所致。根据美国医事总署（Surgeon General）的报告（下方两个链接），主动吸烟和被动吸烟都可以导致肺癌。主动吸烟与肺癌的这种因果关系也存在于其他肿瘤中，比如食管癌、口腔癌、喉癌、咽癌、膀胱癌、胰腺癌、胃癌、肾癌和宫颈癌以及其他疾病状态（http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/sgr_2004/00_pdfs/executivesummary.pdf）。吸烟几乎可以危害全身的每一个器官。和吸烟者生活在一起的人群罹患肺癌的风险上升20%~30%（<http://www.surgeongeneral.gov/library/secondhandsmoke/report/executivesummary.pdf>）。

烟草中还含有高度成瘾性物质尼古丁，这使问题进一步复杂化。肿瘤医生应该鼓励患者戒烟，尤其是癌症患者（<http://www.smokefree.gov/>）。长期

吸烟容易导致第二原发性癌、治疗并发症和生存期缩短。通过改变行为联合促进戒烟药物[美国食品药品监督管理局 (FDA) 已批准的药物的计划对戒烟很有用[见*Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update*, 由卫生保健研究和质量机构 (AHRQ) 发布] (http://www.surgeongeneral.gov/tobacco/treating_tobacco_use08.pdf)。

戒烟品包括尼古丁替代品 (如, 口香糖、吸入剂、鼻腔喷雾、贴片)、bupropion 以及 varenicline。研究表明 varenicline 的戒烟效果优于 bupropion^[9,10]。然而, 近30%的患者在使用 varenicline 期间会出现恶心^[11]。Varenicline 预防烟瘾复发的效用如何仍不十分确定^[12]。使用 varenicline 还会出现神经精神症状, FDA 就此已发布警告 (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm106540.htm>)。

肺癌仍然是世界范围内肿瘤死亡的首要原因, 而肺癌疗效得不到提高的主要障碍是诊断时病期已晚^[13,14]。由于认识到局限期的肿瘤有可能被治愈, 筛查和早期检测似乎对其他实体瘤 (如乳腺癌、宫颈癌、结肠癌和前列腺癌) 的生存有利, 因此应进行肺癌的普查。据报道用螺旋CT进行肺癌筛查的前期研究结果令人可喜, 新诊断出的肺癌病例中80%以上为I期^[15-17]。

美国国家肺部筛查试验 (NLST, ACRIN 方案 A6654) 是一项随机对照研究, 有超过53,000名正在吸烟或既往吸烟的重度吸烟者参加, 目的是比较螺旋CT和胸片进行肺癌筛查的风险和获益^[18]。NLST 的一项新闻简报 (2010年11月4日) 声称, 与X线胸片相比, 对高危患者用螺旋CT筛查能使肺癌死亡率降低20%。 (<http://www.cancer.gov/newscenter/pressreleases/NLSTresultsRelease>)。高危患者定义为包括每年吸烟30包的正在吸烟或既往吸烟的烟民 (既往吸烟的戒烟15年)、年龄55~74岁且无肺癌证据^[19,20]。但是, NLST 的完整数据尚未发

表于同行评议杂志。其他有关NLST的信息见<http://www.cancer.gov/nlst>。

国际早期肺癌行动计划 (I-ELCAP) 已经在评估每年进行螺旋CT筛查是否能增加有肺癌危险因素的患者早期肺癌的检出率。I-ELCAP 的数据表明每年进行低剂量CT筛查可以检出I期肺癌。I期肺癌患者如果立即进行手术切除肿瘤, 其10年生存率达92%, 然而所有未治疗的I期患者将在5年内死亡^[21]。其他有关I-ELCAP的信息见<http://www.ielcap.org/index.htm>。筛查能够增加早期肺癌的诊断率, 从而使患者获得很好的生存结果。最新关于NLST的新闻简报声称肺癌CT筛查可降低死亡率。

NCCN 专家组在2010年7月召开会议对2011年指南进行了更新。当时尚未获得NLST (肺癌低剂量螺旋CT筛查试验) 的最新结果。另外, NLST 肺癌筛查的完整数据还没有在同行评议杂志上发表。既往NCCN 专家组并不推荐在临床实践中常规进行CT筛查 (3类), 但专家组成员之间对此有重大分歧, 部分专家认为肺癌CT筛查合理可行。NCCN 专家组正在对肺癌筛查进行评估。

现有数据^[21-24]不一致^[25,26], 因此有必要通过正在进行的试验获得结论性数据, 明确低剂量CT用于肺癌筛查的益处和风险 (见NCCN 2011 NSCLC 流程图)。在接受CT筛查之前, 患者应前往优秀的癌症中心寻求专业医生的意见, 探讨CT筛查的潜在风险和益处^[27]。研究数据显示, 一个CT筛查诊所仅在3%的患者中检测出恶性肿瘤, 且许多患者 (45%) 未能完成随访^[28]。

分类和预后因素

基于肺癌的生物学特性、治疗和预后, 世界卫生组织 (WHO) 将其分为两大类: 非小细胞肺癌 (NSCLC, 本指南所讨论的) 和小细胞肺癌 (SCLC,

见NCCN小细胞肺癌指南)。NSCLC占有肺癌病例的85%以上,它主要包括2种类型:(1)非鳞状细胞癌(包括腺癌、大细胞癌、其他细胞类型);(2)鳞状细胞(表皮样)癌。腺癌是美国最常见的肺癌类型,也是非吸烟患者中发生率最高的类型。基因表达谱检测(采用DNA微阵列)发现了肺腺癌的亚型(即,支气管腺癌、鳞腺癌、大细胞腺癌),这些亚型与分期特异的生存期和转移模式有关。支气管腺癌与早期肺癌生存期延长有关,鳞腺癌与晚期肺癌生存期延长有关^[29]。

某些预后因素可提示NSCLC患者的生存情况。提示预后好的因素包括诊断时为早期,体力状态(PS)好(ECOG评分0、1或2),无明显体重下降(不超过5%)和女性^[30]。年龄和组织学类型对预后意义不大。包括抑癌基因(*p53*)突变、原癌基因Kirsten-Rous肉瘤病毒(*K-ras*)活化和其他生物学标记物在内的生物学预后因素可能对不良预后的预测有重要价值^[31,32]。I期肺腺癌患者如有象*k-ras*癌基因活化之类的特殊基因异常,则预后差,无病生存期短。

肺癌的病理学评估

病理学评估的目的是进行肺癌分类,确定侵犯范围,鉴别原发性肺癌与肺癌转移性癌,明确手术切缘情况(即阳性或阴性切缘),以及进行分子学诊断检查以确定是否存在特定的基因突变[如,表皮生长因子受体(EGFR)基因突变]。有数据显示,靶向药物对于有特定基因突变的患者可能特别有效(见“EGFR突变”和“EML4-ALK突变”章节)^[33-36]。术前的评估包括检查下述方法之一获得的样本:支气管刷检、支气管灌洗、细针穿刺活检(FNA)、粗针活检、支气管腔内活检和经支气管活检。此外,行系统性纵隔淋巴结取样来评估分期和选择治疗。

术中取肺叶切除或全肺切除样本来确定手术切缘的状况,对术中偶然发现的结节进行诊断,或对区域淋巴结进行评估。术后的病理学评估为肿瘤分型、分期和预后因素提供了病理学依据。手术标本的病理报告应包括参照WHO的肺癌组织学分类标准^[37]。“病理评估原则”列于2011 NSCLC流程图。

细支气管肺泡癌

细支气管肺泡癌(BAC)是肺腺癌的一个重要的亚型,因为有报告显示EGFR突变常见于非粘液型BAC(3种BAC亚型之一)^[38]。EGFR抑制剂如吉非替尼和厄洛替尼对BAC患者有效^[39-41]。但是粘液型BAC通常为EGFR突变阴性而K-ras突变阳性^[42,43]。BAC不同亚型和区分方法的描述在2011 NSCLC流程图中(见“病理评估原则”)^[44-46]。

免疫组化染色

免疫染色常用于区分原发性肺腺癌与肺转移性腺癌(例如乳腺癌和前列腺癌的肺转移),区分腺癌细胞是否来源于恶性间皮瘤,判断肿瘤中的神经内分泌状态。关于免疫组化染色的描述在2011 NSCLC流程图部分(见“病理评估原则”)。

免疫组化在鉴别恶性胸膜间皮瘤和肺腺癌方面极具价值。癌胚抗原(CEA)、B72.3、Ber-EP4、MOC31和TTF-1在胸膜间皮瘤染色阴性,而腺癌染色为阳性^[47]。胸膜间皮瘤对WT-1、钙结合素、D2-40^[48]和细胞角蛋白5/6染色敏感,呈特异性表达。常规应用4种标记物的组合来鉴别胸膜间皮瘤和肺腺癌,其中2种在胸膜间皮瘤为阳性,另2种为阴性(而腺癌阳性)——包括钙结合蛋白、细胞角蛋白5/6(或WT1)、CEA、以及MOC-31

(或B72.3、Ber-EP4、或BG-8)^[49]。

TTF-1是一种转录因子,能够调节肺表面活性物质相关蛋白A (SPA)、肺表面活性物质相关蛋白B (SPB)、肺表面活性物质相关蛋白C (SPC)、Clara细胞抗原和T1 α 的组织特异性表达。大多数原发性肺腺癌TTF-1阳性,所以TTF-1对于鉴别原发性和转移性腺癌很重要。然而甲状腺癌患者的TTF-1也是阳性的^[50],但其甲状腺球蛋白阳性,而肺癌患者甲状腺球蛋白阴性。

原发性肺腺癌通常CK7+而CK20-,而结直肠腺癌肺转移通常CK7-而CK20+。CDX-2是转移性胃肠道肿瘤的一个标记物,可用于鉴别原发性肺癌和胃肠道肿瘤肺转移。所有的典型和不典型类癌均为嗜铬素和突触素染色阳性,而小细胞肺癌中25%染色为阴性。

大多数SCLCs对角蛋白、表皮膜抗原和TTF-1有免疫反应。许多SCLCs的神经内分泌分化标记物,如嗜铬素A、神经特异性烯醇酶、神经细胞粘附分子(NCAM)以及突触素,染色阳性。然而,仅凭这些标记物无法区分SCLC和NSCLC,因为约10%的NSCLCs对至少一种上述的神经内分泌标记物有免疫反应^[51]。最近有数据揭示,检测微小RNA (miRNA) 表达可用于鉴别SCLC与NSCLC^[52]。

分期

国际肺癌分期系统已经美国癌症联合委员会 (AJCC) 和国际抗癌联盟 (UICC) 修订并被采用^[53-56]。国际肺癌研究协会 (IASLC) 已经提出了新的肺癌分期系统^[57,58]。AJCC的修订版(第7版)分期已经发表。本NCCN指南已经按照新版AJCC(第7版)分期系统^[59]进行了更新。修订的分期分组总结

于表6, TNM的分类纲要详见表7 (注意粗体字代表同第6版相比有改动的TNM分类)。

新的TNM分期修订版已开始应用于所有在2010年1月1日之后诊断的新病例^[59]。根据新的分期系统,局部晚期为III期;晚期为IV期。2010修订版AJCC分期包括对原先分期的上调和下调:比如,1) T2bN0M0从IB期上调至IIA期;2) T2aN1M0从IIB期下调至IIA期;3) T4N0~N1M0从IIIB期下调至IIIA期;4) 湿性IIIB期(即,恶性胸腔积液)上调至IV期^[60]。这些新变化反映了患有这些不同肿瘤的患者预后。

病理学分期既包括临床分期中无创性检查内容(如病史、体检、影像学检查),也包括那些有创性的分期手段(即开胸术、纵隔镜检查切除淋巴结)^[53]。

1999~2006年,肺癌的总体5年相对生存率为15.8%[数据来自美国17个SEER(监测、流行病学和最终结果)数据库地理区域]。在肺癌和支气管癌病例中,15%确诊时肿瘤仍局限于原发部位(局限期);22%确诊时肿瘤已扩展至区域淋巴结或直接侵犯周围组织;56%确诊时肿瘤已发生转移(远处转移);其余8%分期信息不明。相对应的5年相对生存率为:局限期52.9%,区域转移者24%,远处转移者3.5%,分期不明者8.7% (<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>)。但是,这些数据包含了小细胞肺癌,而后的预后更差。

病理分期为I期的NSCLC行肺叶切除术后,其5年生存率达45%~65%,这取决于患者是处于IA期还是IB期,以及肿瘤的生长部位^[61]。另一项在I期患者中开展的研究(n=19,702)发现:82%的患者接受了手术切除,其5年总生存率为54%;而未治的I期NSCLC患者的5年生存率仅6%^[62]。拒绝手术(尽管并不

推荐)的I期患者中,78%在5年内死于肺癌。

预后和预测生物标记物

几种生物标记物可以作为NSCLC的预后判断和疗效预测标记物。在这些生物标记物中,以下标记物的证据最为有力:表皮生长因子受体(EGFR)、核苷酸剪切修复复合体(ERCC1)的5'核酸内切酶、K-ras癌基因、核糖核苷酸还原酶的调节亚基(RRM1)、以及EML4-ALK融合癌基因[棘皮动物微管相关蛋白样4(EML4)与间变淋巴瘤激酶(ALK)的融合]。预后生物标记物就是一种可以预示患者生存(与所接受的治疗无关)的生物分子;也就是说,这种生物分子是肿瘤固有侵袭性的指标。预测生物标记物是预示疗效的生物分子;即,在对患者转归的影响中,这种生物分子与治疗之间存在交互作用。

出现EGFR外显子19缺失(LREA缺失)或外显子21 L858R突变似乎不能判断NSCLC患者的生存预后(与治疗无关)^[63]。然而,EGFR外显子19缺失或外显子21 L858R突变可以预测接受EGFR-TKI治疗的受益情况^[40,64]。与ERCC1低水平相比,ERCC1高水平预示NSCLC患者的生存结果更佳(与治疗无关)^[65,66]。同时,ERCC1高表达还预示含铂化疗效果不佳^[66,67]。与无K-ras突变相比,携带K-ras突变预示NSCLC患者的生存结果较差(与治疗无关)^[31]。K-ras突变还预示铂类/长春瑞滨化疗或EGFR TKI治疗无效^[40,68]。与RRM1低表达相比,RRM1高水平预示NSCLC患者的生存结果更佳(与治疗无关)^[69,70]。同时,RRM1高表达预示吉西他滨为基础的化疗效果较差^[67,71,72]。

EML4-ALK融合癌基因[棘皮动物微管相关蛋白样4(EML4)与间变淋巴瘤激酶(ALK)的融合]已被确定为少部分亚组患者的一个新型预测性生物标记物。(见“EML4-ALK突变”部分和2011 NSCLC流程图部分)。

EGFR突变

EGFR是一种跨膜受体,EGF结合于胞外结构域即形成受体二聚体并激活胞内酪氨酸激酶结构域,引发激酶自磷酸化和下游分子的磷酸化,激活包括增殖和存活在内的多种细胞功能。近80%~85%的NSCLC患者可检测到EGFR,其表达水平在一个连续的范围中差异很大。

最常见的EGFR突变为外显子19缺失[E19del(LREA缺失)],见于45%的患者]和外显子21 L858R突变(见于40%的患者),二者都会导致酪氨酸激酶结构域活化,且都与肿瘤对小分子TKIs(厄洛替尼、吉非替尼)的敏感度相关。这些药物敏感性突变见于近10%的白种人NSCLC患者及高达50%的亚洲患者^[73]。其他的药物敏感性突变类型包括外显子21(L861Q)和外显子18(G719X)点突变^[74]。T790M突变可导致TKI类药物耐药,有关报告显示该突变类型见于约50%的肿瘤进展患者^[75-77]。

DNA突变分析是一种检测EGFR状态的首选方法,尽管荧光原位杂交[(FISH)检测基因拷贝数]和免疫组化(检测表达水平)技术已被使用^[78-80]。有多种DNA突变检测方法可用于检测肿瘤细胞的EGFR突变情况。外显子18~21(或仅外显子19和21)的直接DNA测序是一种合理的选择;但此外还有更多敏感的检测方法可供使用^[73,79,81-83]。在治疗前,最好先评价原发灶而非转移灶的EGFR突变情况,但这还未达成共识。

药物敏感性EGFR突变E19del(LREA缺失)和L858R的预后作用尚不明确,因为多数研究报道仅限于接受积极治疗措施的患者。在一项二线应用吉非替尼对比安慰剂的随机试验中,Tsao等检测了177例患者的基因突变状态^[63],40例患者检测到突变,其中20例为E19del(LREA缺失)或L858R。该

试验未发现突变状态与基因拷贝数或标准免疫组化法检测的蛋白表达之间存在关联。在安慰剂对照组，19例患者携带任一EGFR突变，其总生存期与44例无突变者似乎无差别。一项关于患者接受一线化疗联合或不联合厄洛替尼的回顾性研究发现，所有突变患者 (N=11) 的中位总生存期 (>20个月, $P<0.001$) 明显长于无突变者 (N=45, 10个月)^[34]。据报道，在接受酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 的EGFR突变患者中，外显子19缺失 (LREA缺失) 患者同L858R突变患者相比生存期延长；而野生型EGFR的患者预后较差^[84]。

药物敏感性EGFR突变E19del (LREA缺失) 和L858R的预测作用已明确。携带这些突变基因的患者对厄洛替尼或吉非替尼的反应明显较佳。初期回顾性研究报道显示，使用厄洛替尼或吉非替尼后肿瘤缓解的患者大约90%携带突变，而未缓解者则无突变^[85,86]。随后的多项回顾性研究已证明，携带EGFR突变的细支气管肺泡腺癌患者，接受单药治疗后客观缓解率近80%，中位无进展生存期为13个月^[40]。一项前瞻性研究显示，携带EGFR突变[E19del (LREA缺失) 占53%，L858R占26%，其他突变占21%]的非鳞状细胞癌北美患者，其客观缓解率达55%，中位无进展生存期为9.2个月^[64]。在接受一线化疗联合或不联合厄洛替尼的患者中，接受厄洛替尼组EGFR突变预示缓解率更高 (突变者53% vs 无突变者18%)^[34]。在仅接受化疗组，突变者的缓解率为21%，无突变者为27%。

EML4-ALK 突变

美国估计约2%~7%的患者为EML4-ALK突变阳性，绝对数量约在10,000例^[36]。这些患者对EGFR-TKIs耐药，但在其它方面和EGFR突变患者相似 (即为腺癌、不吸烟或轻度吸烟患者)。这部分人群中，大约30%的患者可能发生EML4-ALK突变^[87]。EGFR和EML4-ALK的突变通常不会同时存在^[88]。

虽然一种原位荧光杂交 (FISH) 探针 (针对大细胞淋巴瘤中ALK的重排) 技术优于免疫组化技术，但是目前仍没有标准方法能够有效检测EML4-ALK突变 (见“2011 NSCLC流程图”)^[89,90]。

PF-02341066 (crizotinib, 克里唑替尼) 是针对ALK和MET靶点的酪氨酸激酶抑制剂^[91]。近来，该药在用于既往治疗后疾病进展的、EML4-ALK突变的晚期非小细胞肺癌患者时，显示出非常高的疾病控制率 (约90%)。Crizotinib口服有一些副作用 (5%的患者出现转氨酶升高)。患者使用crizotinib治疗迅速起效。有些患者显示出对crizotinib的耐药^[92]；然而，有其它的EML4-ALK抑制剂目前正在研制中^[93,94]。一项随机III期临床试验 (PROFILE-1007) 正在比较评价crizotinib与标准二线化疗。

ERCC1表达水平

ERCC1是核苷酸剪切修复复合体的5'核酸内切酶。ERCC1见于所有的肿瘤细胞，其表达水平差异很大。在完全切除的、未接受过围手术期化疗或放疗的NSCLC患者中，*ERCC1* mRNA水平是生存预后指标。肿瘤*ERCC1* mRNA高表达的患者 (N=26, *ERCC1*相对表达高于全组患者的中位值50) 生存期显著长于低表达者 (N=25, *ERCC1*相对表达低于50)^[65]。这些结果已采用标准免疫组化法在一相似的患者人群中 (N=372) 进行过独立验证。肿瘤ERCC1高表达的患者中位总生存期为55个月，而低表达者为42个月^[66]。

多项转化型研究证明，ERCC1水平可用于预测含铂化疗治疗NSCLC的疗效；高水平者耐药，低水平者敏感。Olaussen等发现，在国际肺癌辅助化疗研究 (IALT) 中已行手术切除的大组NSCLC患者群中，采用标准免疫组化法测定的ERCC1蛋白表达可以预测含顺铂辅助治疗的获益情况^[66]。在该研究

中, 只有肿瘤ERCC1蛋白低表达者可从辅助化疗中获益 (校正的死亡风险比, 0.65; 95% CI, 0.50~0.86; $P=0.002$)。最近, Bepler等报道, 前瞻性采集自一项基于社区的III期随机临床研究的肿瘤标本中, 其原位ERCC1蛋白表达水平与卡铂/吉西他滨或吉西他滨单药治疗后疾病缓解成显著负相关 ($P=0.003$, $r=-0.39$); 也就是说, ERCC1低表达者缓解率更高^[71,72]。

K-ras突变

K-ras是一种GTP结合蛋白, 参与G-蛋白偶连受体的信号传导。在其突变形式中, 组成性激活能够转化永生细胞, 促进细胞增殖和存活。最初, K-ras被描述为第12密码子突变, 其突变率为: 腺癌5/10, 鳞状细胞癌0/15, 大细胞癌0/10^[95]。最近的数据显示, 在北美人群中, 大约25%的腺癌存在K-ras突变^[34,40,68]。K-ras基因突变率与吸烟有关^[96]。

K-ras基因突变状态是生存的预后指标。携带K-ras基因突变的患者生存期短于K-ras野生型者。Slebos等检测了69例手术完全切除的、未接受其他治疗的腺癌患者的K-ras基因第12密码子突变情况^[31]。他们发现, 19例突变者的无病生存期和总生存期明显 (分别为 $P=0.038$, $P=0.002$) 短于50例无突变者。这些数据由Mitsudomi等在一组患者 (66例; 11例携带K-ras第12密码子突变; 总生存差异 $P=0.03$) 中进行了独立验证^[97]。然而Tsao等将加拿大辅助化疗试验 (JBR10) 中观察组的患者按ras突变状态分层进行分析时, 并未观察到统计学意义上的生存差别 ($P=0.40$)^[68]。在该项报道中, 作者分析了3种ras基因的第12、13和61密码子, 如检测到任一点的突变, 就将其划归为突变者。

K-ras突变状态还是EGFR-TKIs治疗的疗效预测指标; 但是, 它似乎与化疗疗效无关。在一项包含101例肺腺癌亚型细支气管肺泡癌患者的回顾性研究

中, K-ras第12和13密码子突变见于23% (18/80) 的患者^[40]。所有患者均接受厄洛替尼单药一线治疗。K-ras突变者无一例缓解 (0/18), 而无K-ras突变者则有20例缓解 (20/62, 32%), 差别有统计学意义 ($P<0.01$)。在接受一线化疗加厄洛替尼或化疗加安慰剂 (TRIBUTE试验) 的患者中, K-ras第12和13密码子突变发生率分别为51/264和4/264^[34]。K-ras突变患者的缓解率在化疗加厄洛替尼组为8% (2/25), 单用化疗组为23% (7/30)。无K-ras突变患者的缓解率在化疗加厄洛替尼组为26% (27/104), 单用化疗组为26% (27/103)。在该研究报告中, 接受化疗加厄洛替尼方案的K-ras突变组患者的至进展时间和总生存期最短, 这提示厄洛替尼加入到化疗方案治疗K-ras突变患者可能对化疗疗效有不利影响。

在加拿大辅助化疗试验 (JBR10) 中, Tsao等检测了K-ras、N-ras、H-ras的第12、13、和61密码子的突变情况, 发现88例患者携带突变, 而333例患者无任何ras突变^[68]。携带ras突变的患者不能从顺铂/长春瑞滨辅助化疗中获益 (化疗与观察相比的死亡风险比为0.95, CI, 0.53~1.71; $P=0.87$), 而无ras突变者 (N=333) 则显著获益于辅助化疗 (化疗与观察相比的死亡风险比为0.69, CI, 0.49~0.97; $P=0.03$)。然而, 当将治疗组和ras突变状态都纳入考虑时 (即, 检验交互作用时), P 值未达到统计学意义 ($P=0.29$)。

RRM1表达水平

*RRM1*是编码核糖核苷酸还原酶调节亚基的基因, 在核苷酸转变为脱氧核苷酸的过程中起着至关重要的作用^[98,99]。*RRM1*见于所有的肿瘤细胞, 其表达水平在一个连续的范围中差异很大。

在完全切除的、未接受过围手术期化疗或放疗的NSCLC患者中, *RRM1*

mRNA水平是生存预后指标。肿瘤*RRM1* mRNA高表达的患者 (N=39, *RRM1*相对表达高于全组患者的中位值12.2) 生存期显著长于低表达者 (N=38, *RRM1*相对表达低于12.2)^[69]。这些结果已在一组I期患者 (N=187) 中进行过独立验证。肿瘤*RRM1*高表达的患者中位总生存期超过120个月, 而低表达者为60.2个月^[70]。

Bepler等报道, 前瞻性采集自一项基于社区的随机III期临床研究的肿瘤标本中, 原位*RRM1*蛋白表达水平与吉西他滨单药或卡铂/吉西他滨治疗后疾病缓解成显著负相关 ($P=0.001$, $r=-0.41$); 也就是说, *RRM1*低表达者缓解率更高^[71,72]。

治疗方法

治疗NSCLC的3种常用手段是手术治疗、放射治疗和化学治疗。根据疾病状态, 这些手段可以单独或联合应用。在后面部分将描述确立标准治疗方案的相关临床试验。

手术

一般情况下, I期或II期患者最有可能通过手术治愈。但是, 每一位考虑行根治性局部治疗的患者在接受评估时, 都应咨询胸部肿瘤外科医生的意见。在任一非急诊手术治疗前, 应完成全面治疗计划的制订和必要的影像学检查。

手术治疗原则详见“2011 NSCLC流程图”, 在此进行总结。应当由通过专科认证的胸外科医生来判断手术切除的可能性、进行外科分期和实施肺切除

术。这些胸外科医生应积极参加针对肺癌患者的多学科综合治疗门诊和/或肿瘤委员会。病理分期为II期或以上的患者应当转诊至肿瘤内科进行评估。IB期患者可考虑转诊至肿瘤内科, IIIA期患者可考虑转诊至肿瘤放疗科。对高危患者考虑立体定向体部放疗 (SBRT) 时, 建议进行多学科评估 (包括肿瘤放疗医生在内)。避免因各专科医生协作不良而导致治疗延误。

手术方式需根据病变范围和患者的心肺功能储备进行选择。如解剖位置合适且能够做到切缘阴性, 保留肺组织的解剖性切除术 (袖状切除术) 优于全肺切除术; 否则, 只要身体条件允许, 应该行肺叶切除或全肺切除术^[100,101]。亚肺叶切除术——肺段切除 (首选) 或楔形切除——适用于部分特定患者; 肺实质切缘定义见“2011 NSCLC流程图” (见“外科治疗原则”)^[102,103]。与肿瘤消融术相比, 手术切除 (包括楔形切除术) 更优^[101]。然而, 对于那些肺功能严重不足的患者, 进行保留肺组织的切除术 (即亚肺叶切除术) 如肺段切除术和楔形切除术是否对他们有效仍存在争议^[101,104,105]。这些患者可能更适合接受SBRT^[106]。

淋巴结清扫

美国外科医师协会肿瘤组 (ACOSOG) 的一项随机研究 (ACOSOG Z0030), 在N0 (无区域淋巴结转移) 或N1 (有同侧支气管旁淋巴结和/或肺门淋巴结转移, 包括直接侵犯) 的NSCLC患者中比较了在肺切除术中纵隔淋巴结取样与完全淋巴结清扫术。该研究正在对行肺切除的N0或无肺门淋巴结转移的N1 NSCLC患者评估完全性纵隔淋巴结清扫是否较纵隔淋巴结取样更能延长生存期。初步结果显示, 完全淋巴结清扫术的并发症并不增加^[107,108]。该研究的最新数据提示肺部手术中应进行系统性淋巴结取样; 所有患者纵隔区应取样一个或多个淋巴结。对于右侧肺癌, 行纵隔淋巴结充分清扫时应包括2R、4R、7、8、9站淋巴结。左侧肺癌则应包括

4L、5、6、7、9站淋巴结^[109]。尚未获得生存数据。

患者应行N1和N2淋巴结切除并定位(美国胸科协会定位),最少对3个N2站的淋巴结进行取样或行完全淋巴结清扫术。注意,IASCL(国际肺癌研究协会)已于近期公布了一张新的淋巴结图谱^[110]。IIIA期(N2)患者在接受切除术时应行正规同侧纵隔淋巴结清扫术。对于接受亚肺叶切除的患者,术中应当对N1和N2淋巴结站进行取样活检,除非因手术风险显著增加而在技术上不可行。

亚肺叶切除术——肺段切除(首选)或楔形切除——适用于部分特定患者(见“2011 NSCLC流程图”):1)不适合接受肺叶切除术;2)周围型结节 ≤ 2 cm且存在低危因素(2B类)。肺段切除(首选)或楔形切除应当达到肺实质切缘1) ≥ 2 cm,或2) \geq 结节的大小。

IIIA期N2肺癌

手术在病理确诊为IIIA期(N2)患者中的地位,已在2011 NSCLC流程图中进行了讨论(见“外科治疗原则”),在此进行概述;注意这是本指南中新增部分。在治疗前,有必要通过放射学和有创性分期手段(即支气管内镜超声引导下检查、纵隔镜检查、胸腔镜检查)仔细评估是否为N2病变,并应由多学科团队(包含专科认证的胸外科医师)来评估是否适合手术^[111]。多项随机对照试验显示,手术不能改善这类患者的生存^[112,113]。但其中的一项研究(EORTC)只纳入了不可切除的患者^[113]。

大多数临床医师认为,对于术前评估没有纵隔受累且开胸见仅有一个淋巴结阳性(< 3 cm)的患者,适合手术切除治疗^[114]。对部分患者推荐新辅助治疗。在N2病变患者新辅助治疗中,主张化放疗和化疗的NCCN机构各占

一半^[115]。也有临床医师认为,对于病理学证实有多发淋巴结受累 > 3 cm的患者不适合手术;推荐对这些患者使用根治性化放疗。

NCCN专家组认为,手术可能适用于部分N2病变患者,尤其是那些对诱导化疗有效的患者(见“2011 NSCLC流程图”)^[116]。然而,新辅助化疗后行全肺切除是否合理仍存在争议^[112,116-121]。可切除的N2病变患者不应拒绝手术,因为其中部分患者手术后有可能长期生存或治愈^[116,122]。

胸腔镜肺叶切除术

电视辅助胸腔镜外科手术(VATS),又称为胸腔镜肺叶切除术,是一种微创外科治疗技术,目前在肺癌的各个领域中进行了相关研究^[123,124]。已发表的数项研究显示胸腔镜肺叶切除术比标准胸廓切开术(或胸膜切开术)有一些优势^[125-129]。比如,胸腔镜肺叶切除术引起的急性和慢性胸痛很少,因而可以缩短住院时间^[130];胸腔镜肺叶切除术的术后并发症和死亡率低,术中出血或局部区域复发的风险也小^[131-135]。最近有多项分析显示,胸腔镜肺叶切除术同开胸肺叶切除术相比并发症更少^[136,137]。

与常规开胸手术相比,I期NSCLC患者行胸腔镜肺叶切除术加淋巴结切除后的5年生存率、远期生存及局部复发情况相似^[138-140]。胸腔镜肺叶切除术能改善老年患者及高危患者出院后的自理能力^[141,142]。数据显示胸腔镜肺叶切除术可改善患者完成术后化疗的承受力^[143,144]。基于胸腔镜肺叶切除术在患者术后恢复容易和并发症较少方面的优势,它已被本指南(2011 NSCLC流程图)收录,对于肿瘤可切除的患者,如无解剖学和手术方面的禁忌证,只要不违反胸部手术切除标准原则,胸腔镜肺叶切除术是一个可接受的选择(见“外科治疗原则”)。

放疗

一般原则

放疗可以用作：1) 无手术禁忌证的病灶可切除的NSCLC患者的辅助治疗手段；2) 因医学原因不能手术或病灶不可切除的NSCLC患者的主要局部治疗方法（即根治性放疗）；和/或3) 无法治愈的NSCLC患者的姑息治疗方式。应由多学科小组决定NSCLC患者的治疗。2011 NSCLC流程图包含“放射治疗原则”部分，该部分包括下述内容：1) 一般原则；2) 常规分割放疗的剂量、体积和正常组织限制；3) 放疗模拟、计划和实施；4) 立体定向体部放疗；5) 预防性脑照射（PCI）^[145-150]。放疗原则在本节进行概述。全脑放疗和立体定向放射外科治疗脑转移也在本部分进行讨论。放疗专用术语和缩写列于2011 NSCLC流程图部分（见表1）。

对广泛转移的IV期患者，可对原发灶或远处转移灶进行姑息放疗。根治性放疗推荐用于II~III期不能手术的患者。对N2切缘阴性或阳性的患者的放疗建议，见2011 NSCLC流程图“放射治疗原则”部分（见“一般原则”）。如需进行肺切除，则应避免进行术前化放疗以防术后肺毒性^[151,152]。在已经接受60 Gy照射的放射野中进行手术有困难，因为在高剂量照射下，已经边界不清。因此，外科医生在既往接受过45 Gy以上放疗剂量的区域行切除手术时，经常是非常谨慎的，尤其是对于已接受过60 Gy以上放疗剂量的患者（即已接受过根治性同步化放疗的患者）。因此，对于有可能手术的患者，放疗的剂量应慎重考虑。如果患者不符合手术要求，应该接受不间断的放疗直到达根治量。

常规分割放疗的剂量、体积和正常组织限制

术前和术后的根治性和姑息性放疗的剂量推荐概括于2011 NSCLC流程图“放射治疗原则”部分（见“常规分割放疗的剂量、体积和正常组织限制”

制”，也可参见表2）^[146,148,153-156]。手术后患者肺组织对于放疗的耐受性显著低于双肺完整的患者。应尽可能降低（术后）放疗的剂量。尽管正常肺组织的剂量体积限制能够提供有用的指导，但是术后放疗仍应采用更保守的限制剂量（见表3）。根治性放疗的常用的剂量为60~70 Gy^[157]。较高剂量的讨论，见2011 NSCLC流程图“放射治疗原则”部分（见“常规分割放疗的剂量、体积和正常组织限制”）^[158-163]。目前一项III期随机试验（RTOG 0617）^[163,164]正在研究高剂量放疗联合同步化疗的作用。

关于治疗体积，应当按照ICRU-62（国际辐射单位与测量委员会62号报告）指南，根据大体肿瘤靶区（GTV）、加上微小病灶的临床靶区（CTV）边缘、靶区运动的内靶区（ITV）边缘、以及每日靶区定位误差边缘来制定计划靶区（PTV）^[165]。关于其他放疗体积的描述，见2011 NSCLC流程图^[157,158,166-171]。

有必要评估重要组织器官的剂量体积直方图（DVH），以限制肺、心脏、食管、臂丛神经和脊髓的受照射剂量（见表3）^[172]，从而尽可能减轻正常组织的毒性反应。这些限制大多是根据经验制定的^[173-180]。对于接受术后放疗的患者，应考虑采用更严格的肺DVH参数。肺叶切除术后患者的确切限制目前尚不明确；肺切除术后患者的全肺平均剂量应当限制在≤8.5 Gy范围内^[181-183]。

放疗模拟、计划和实施

放疗计划应基于与放疗体位相同的CT图像。只要可能，就建议使用静脉造影剂以更好地勾画靶区，尤其对于存在中央型肿瘤或者淋巴结转移的患者。对部分患者（即伴有明显肺不张或静脉造影剂禁用的患者）建议行PET-CT检查。PET-CT能够明显改善靶区制定的准确性^[184]。在2011 NSCLC流程图“放射治疗原则”部分，阐述了对患者接受化放疗（包括那些有心肺功能受损

的患者)、光子射线、或调强放疗 (IMRT) 的相关建议 (见“放疗模拟、计划和实施”)^[185-190]。

只要可行, 就应该控制呼吸运动。AAPM工作组76指南关于解决肿瘤运动的可行方法的描述在2011 NSCLC流程图“放射治疗原则”部分 (见“放疗模拟、计划和实施”)^[191]。

立体定向体部放疗 (SBRT)

SBRT也称为立体定向消融放疗 (SABR), 采用短期高剂量对目标病灶予精准照射^[192]。研究表明, 对于不能手术的I期非小细胞肺癌患者立体定向体部放疗很有效^[193]。常规放疗的3年生存率仅约20%~35%^[194]。常规放疗患者的局部失败率高。而SBRT治疗后可提高局部控制率^[195]。SBRT同三维适型放疗相比显著提高了I期非小细胞肺癌患者的5年生存率^[190]。接受立体定向体部放疗的I期患者中位生存时间是32个月, 3年总生存率约43%; T1期肿瘤患者较T2期肿瘤患者存活得更久 (39月 vs 25月)^[196]。

SBRT也适用于肺内局限性转移患者以及姑息治疗^[197,198]。最近的研究表明, 在原本不计划治疗的I期非小细胞肺癌老年患者 (≥75岁), SBRT能够延长其生存时间^[199]。在2011 NSCLC流程图的“放射治疗原则”部分, 对SBRT做了讨论, 同时给出了其分割方案和正常组织限制 (见表4和表5; 图1; “立体定向体部放疗”)^[193,196,200-205]。应根据多学科讨论意见来决策是否推荐SBRT。

射频消融

研究表明, 射频消融 (RFA) 可以作为拒绝手术或因为体力状态差、明显心血管风险、肺功能差和/或合并症而不能耐受手术的淋巴结阴性患者的治疗选

择。最适合进行RFA的患者为外周孤立病灶小于3 cm; RFA可用于既往照射过的组织以及用于姑息治疗^[206]。一项研究发现, 接受RFA的33例NSCLC患者1年和2年的总生存率分别达到70% (95% CI, 51%~83%) 和48% (30%~65%)。I期NSCLC患者 (n=13) 接受RFA的2年总生存率为75% (45%~92%)^[207]。射频消融相关的30天死亡率被报告为2.6%^[208]。

全脑放疗和立体定向放射外科

许多NSCLC患者伴有脑转移 (30%~50%), 这大大影响了患者的生活质量^[209]。对于部分伴单发脑转移瘤的患者 (体力状态良好), 建议手术后进行全脑放疗 (1类) (见“2011 NSCLC流程图”)^[210-213]。立体定向放射外科 (SRS) 是另一种术后治疗选择, 但仅获得少量回顾性病例系列的支持^[210]。存在单发脑转移灶的患者如不能耐受手术或拒绝手术, 可以使用SRS和/或全脑放疗^[209,214,215]。注意有最新数据表明, 厄洛替尼用于对脑转移治疗可能有效^[216,217]。伴脑转移的患者是否推荐行手术、全脑放疗、SRS或综合治疗, 应当经过多学科讨论后决定, 并应针对每例患者的潜在获益和风险进行权衡^[210,218]。对于脑转移复发或恶化的患者应进行个体化治疗^[219]。

曾有研究者担心全脑放疗对患者的神经认知功能会有不利影响。然而, 一项针对208例脑转移患者进行的研究发现, 对全脑放疗有反应 (肿瘤缩小) 的患者其神经认知功能亦得到改善, 肿瘤进展对于神经认知功能的影响更甚于全脑放疗^[220]。另一项研究对132例存在1~4个脑转移灶的患者进行SRS联合或不联合全脑放疗, 结果显示两组的生存情况相似^[215]。在这些接受SRS联合或不联合全脑放疗的患者中, 对其中92例患者的亚组分析显示, 采用联合治疗控制脑肿瘤对于稳定神经认知功能具有更为重要的意义^[221]。然而, 另一项包含58例患者的研究显示, 接受SRS联合全脑放疗的患者同单纯使用SRS的患者相比, 其中枢神经系统复发事件减少, 但是神经认知功能下降更为明

显^[222]。有人建议使用手术切除联合SRS (替代手术切除联合WBRT) 可减少神经认知障碍^[223]。

预防性脑照射

预防性脑照射 (PCI) 似乎并未提高NSCLC患者的生存。近期一项PCI用于III期NSCLC患者的试验 (RTOG 0214) 虽然因入组速率慢而提前关闭, 但其结果显示, 接受PCI的患者脑转移发生率降低 (18% vs 7.7%), 尽管总生存并未得到改善^[224]。接受PCI的患者报告了记忆受损 (包括即时回忆和延迟回忆)^[225]。

综合治疗

如前所述, 手术能为身体状况良好可耐受手术的I期或II期患者提供最大的治愈机会。在肿瘤完全切除的NSCLC患者中, 辅助化疗已被证实能够改善早期肺癌患者的生存^[226-228]。目前, 对于肿瘤不能切除的III期患者, 同步化放疗似乎优于序贯化放疗^[229-231]。

对于体力状态良好的IV期患者, 采用含铂的化疗将受益^[232-235]。值得注意的是, 最近数据显示, 与单纯接受标准治疗相比, 早期姑息治疗联合标准治疗即便是在强度较低时也能够改善转移性肺癌患者的生活质量、情绪和生存时间^[236]。IV期患者几乎不用手术。但对于部分IV期患者, 单发脑转移手术切除可能可改善患者生存, 该推荐已收录在2011 NSCLC流程图中 (也可参见NCCN CNS指南)^[237]。其它部位的单发转移灶行手术切除目前仍存在争议。本节将讨论已获临床试验支持的综合治疗建议。

手术序贯化疗: 试验数据

在本指南中, IA期患者不推荐术后辅助化疗是基于以下临床试验。术后

辅助化疗只推荐用于IB期切缘阴性高危患者 (见“2011 NSCLC流程图”)。推荐的辅助化疗方案见2011 NSCLC流程图 (见“辅助化疗方案”)。

国际辅助肺癌试验 (IALT) 报道, 在I期、II期、III期NSCLC患者完全切除术后给予含顺铂方案辅助化疗, 可以明显改善其生存期, 差异有统计学意义^[226]。共有1,867例接受手术切除的肺癌患者参加了此研究, 他们随机接受含顺铂方案的辅助化疗或观察, 中位随访时间56个月。与观察组相比, 辅助化疗组的生存率 (5年生存率分别为44.5%和40.4%; 死亡风险比, 0.86; 95% CI, 0.76~0.98; $P<0.03$) 及无病生存率 (5年无病生存率分别为39.4%和34.3%; 风险比, 0.83; 95% CI, 0.74~0.94; $P<0.003$) 均有明显提高。IALT的结果显示含顺铂方案的辅助化疗改善了根治术后NSCLC患者的5年总生存率。但随访7.5年后, 化疗组的死亡率更高, 化疗的优势随时间延长而削弱^[238]。然而数据显示辅助化疗可预防复发。

NCIC CTG JBR.10试验和ANITA (诺维本辅助治疗国际试验者组织) 试验比较了早期NSCLC患者给予长春瑞滨联合顺铂辅助化疗与观察的疗效。在JBR.10试验中, 482例IB期 (T2N0) 或II期 (T1N1或T2N1) 根治术后的NSCLC患者 (ECOG PS评分0或1) 随机接受长春瑞滨联合顺铂化疗 (242例) 或观察 (240例)^[227]。两组的中位年龄均为61岁。化疗的毒性反应可接受。与观察组相比, 辅助化疗显著延长了总生存期 (分别为94个月和73个月; 死亡风险比, 0.69; $P=0.04$) 和无复发生存期 (分别为尚未达到中位无复发生存期和46.7个月; 复发风险比, 0.60; $P<0.001$)。5年生存率分别为69%和54% ($P=0.03$)。

然而, 来自JBR.10试验随访9年的最新数据显示, 同单纯观察相比, 辅助化疗能使II期患者获益, 但IB期患者无获益^[239]。在II期患者中, 接受辅助化疗

者的中位生存期为6.8年，而单纯观察组则为3.6年。值得注意的是，接受化疗的患者其死亡率不增加。2010版NCCN指南删除了一些针对早期NSCLC患者的化疗选择方案。

在ANITA试验中，840例（中位年龄59岁）IB期（T2N0）、II期或IIIA期NSCLC患者随机接受长春瑞滨联合顺铂辅助化疗和观察^[228]。化疗组3/4度毒性可控制，但有7例因毒性反应死亡的报道。中位随访期76个月后，化疗组中位生存期为65.7个月，观察组为43.7个月^[228]。辅助化疗显著改善了根治术后II期和IIIA期患者的5年总生存率，但I期患者并未受益。一些临床医生根据长春瑞滨联合顺铂的临床试验数量以及使用的数量认为，这是早期患者根治术后的首选方案。

一项对4,584例患者所做的荟萃分析（肺癌顺铂辅助化疗评估）发现，术后含顺铂化疗提高了5年生存率（绝对获益5.4%）；不同的化疗方案（长春瑞滨、依托泊苷、其他）之间疗效无差别^[240]。II期、III期和体力状态较好的患者获益较大。

CALGB 9633试验评估了紫杉醇联合卡铂方案治疗IB期（T2N0M0）患者的疗效^[241]，该研究的更新结果已报道^[242,243]。在该研究中，344例患者（34~81岁）在手术切除4~8周内被随机分为化疗组（紫杉醇联合卡铂）和观察组，中位随访时间54个月。进行辅助化疗的患者耐受良好，无化疗相关死亡发生。4年总生存率无显著差异，尽管3年生存率差异显著（分别为79%和70%， $P=0.045$ ）^[242,243]。CALGB的原先结果显示紫杉醇联合卡铂方案可以改善I期患者的生存，但更新结果并未显示能够改善生存（尽管CALGB亚组分析显示肿瘤大于4 cm的患者受益）。因此，卡铂/紫杉醇方案仅仅在患者无法耐受顺铂时才被推荐（见“2011 NSCLC流程图”）^[244]。

化放疗：试验数据

目前关于NSCLC的主要争议在于IIIA期患者的治疗（见“2011 NSCLC流程图”“外科治疗原则”之“手术在IIIA期(N2)非小细胞肺癌患者中的作用”）。3种治疗手段即手术切除、化学治疗和放射治疗都可用于III期患者。目前争论的焦点在于应该采用哪些手段以及各手段的应用顺序如何^[245-249]。不可切除的IIIA期或IIIB期患者，综合治疗（化放疗）优于单纯放疗^[245,246,248,249]。然而，同步化放疗似乎优于序贯化放疗^[229-231]。同步化放疗3或4级食管炎的发生率高于序贯化放疗。病例的正确选择不仅影响到治疗的效果，而且影响到患者对治疗的耐受性。

用于初始治疗的同步化放疗方案包括顺铂/依托泊苷（首选）、顺铂/长春花碱（首选）、以及卡铂/紫杉醇（2B类）（见“2011 NSCLC流程图”“化放疗方案”）^[230,250,251]。其他同步化放疗方案也可以使用，如顺铂联合吉西他滨、紫杉醇或长春瑞滨^[252]。

SWOG (9504) II期试验在83例不能手术切除的IIIB期NSCLC患者中评估了同步化放疗（采用顺铂/依托泊苷方案）序贯多西他赛巩固治疗的疗效^[253]。SWOG 9504的结果显示，中位生存期为26个月，5年生存率为29%^[254]。然而，来自一项III期试验的结果显示不能手术切除的III期NSCLC患者接受了顺铂/依托泊苷方案加同步化放疗之后，再接受多西他赛巩固治疗并没有改善生存率却增加了化疗毒性^[255,256]。一项随机对照研究在203例不能手术切除的IIIA或IIIB期NSCLC患者中评估了诱导化疗后序贯放疗或序贯化放疗（采用紫杉醇）的疗效，中位生存期分别为14.1个月和18.7个月（ $P=0.091$ ）^[257]。

化疗：试验数据

PS评分较好的IV期患者可从化疗中获益（通常采用含铂方案）^[232-234]。

现已有多种治疗IV期NSCLC有效的药物用于临床, 这些药物包括铂剂(顺铂、卡铂)、紫杉类(紫杉醇、多西他赛)、长春瑞滨、依托泊苷、培美曲塞、喜树碱类似物(伊立替康)和吉西他滨(见“2011 NSCLC流程图”)。联合应用这些药物, 1年生存率为30%~40%, 优于单药治疗。方案包括卡铂/紫杉醇、顺铂/紫杉醇、顺铂/长春瑞滨、吉西他滨/顺铂、顺铂/培美曲塞和多西他赛/顺铂^[244,258-261]。III期随机临床试验表明许多含铂的二联方案具有相似的客观缓解率和生存率^[262,263]。含铂的二联方案在毒性反应、使用方便性和费用上略有差异, 因此临床医生可以根据患者的情况施行个体化治疗。其他含卡铂方案包括吉西他滨/卡铂、多西他赛/卡铂和培美曲塞/卡铂^[258,264-266]; 吉西他滨/多西他赛是另一种选择^[267]。尽管新的化疗方案不断发展, 不可手术的晚期肺癌患者的预后仍然很差。

注意, 对于以下患者, 白蛋白结合型紫杉醇可以替代紫杉醇或多西他赛:

1) 尽管给以预处理, 接受紫杉醇或多西他赛后仍发生过敏反应者; 2) 使用标准预处理药(即, 地塞米松、H2阻滞剂、H1阻滞剂) 预防过敏有禁忌者^[268,269]。

靶向治疗

已有一些特异性的靶向治疗用于治疗晚期肺癌^[270,271]。贝伐珠单抗是一种重组单克隆抗体, 它能阻断血管内皮生长因子(VEGF)。厄洛替尼是表皮生长因子受体(EGFR)的小分子抑制剂。西妥昔单抗是靶向EGFR的单克隆抗体。

2006年, 美国食品药品监督管理局(FDA) 批准贝伐珠单抗用于不能手术切除的、局部晚期、复发或转移的非鳞状细胞NSCLC患者。基于II~III期临床试验(ECOG 4599)的结果^[272], 东部肿瘤协作组(ECOG) 推荐贝伐珠单抗联合紫杉醇加卡铂用于治疗经选择的晚期NSCLC(非鳞癌)患者。接受贝伐珠单抗联

合化疗的患者必须满足以下标准: 非鳞状细胞NSCLC, 无咯血史。任何具有导致血小板减少并有可能造成出血危险的方案与贝伐珠单抗联合使用时都需谨慎。对于EGFR突变阴性或未知且体力状态评分0~1的非鳞状细胞癌患者, 贝伐珠单抗联合化疗是本指南推荐的方案之一(见“2011 NSCLC流程图”)。

FDA于2004年批准厄洛替尼用于至少一次化疗失败后的局部晚期或转移性NSCLC的治疗。然而, 对于明确有EGFR活化突变或基因扩增的晚期、复发或转移的非鳞状细胞癌患者, 无论其体力状态如何, 也可推荐厄洛替尼或吉非替尼作为一线治疗(见“2011 NSCLC流程图”)^[34,273-275]。该推荐是基于一个III期随机临床试验[易瑞沙在亚裔人群中的研究(IPASS)]。在这个试验的EGFR突变患者中, 吉非替尼同化疗(卡铂/紫杉醇)相比, 提高了无病生存率(25% vs 7%)、缓解率(71%)和生活质量, 而且副作用(如白细胞减少)更少见^[274]。

一项包含5个临床试验的分析中主要纳入了西方的晚期(IIIB或IV期)非小细胞肺癌患者(n=233), 分析结果发现, 接受酪氨酸激酶抑制剂的EGFR突变患者中, 缓解率67%, 总生存时间约24个月^[84]。最近的TORCH试验提示, 晚期非鳞型非小细胞肺癌患者应进行EGFR突变检测^[276]。在EGFR野生型患者, 接受一线化疗与接受厄洛替尼一线治疗后采用二线化疗相比, 生存期得到延长(10.8个月 vs 7.7个月)。厄洛替尼是一种有效的口服制剂, 对大部分患者有很好的耐受性。

最近, 一项大型III期随机试验(FLEX)对顺铂/长春瑞滨加或不加西妥昔单抗用于晚期NSCLC(大部分患者疾病分期为IV期)进行了评估^[277]。西妥昔单抗的加入略微延长了总生存期(11.3个月 vs 10.1个月, $P=0.04$)。西妥昔单抗+顺铂+长春瑞滨方案是各组织类型晚期非小细胞肺癌患者的一种治疗选择(见“2011 NSCLC流程图”)。然而, 由于西妥昔单抗+顺铂+长春瑞滨方案带

来的获益很小，本指南中对该方案作为2B类推荐。

维持治疗

对于4~6个周期化疗之后肿瘤缓解或疾病稳定而没有发生进展的患者，可给予维持治疗。**继续维持治疗**是指使用至少一种在一线治疗中使用过的药物。**换药维持治疗**是指开始使用另一种不包含在一线方案中的药物进行治疗。

关于继续维持治疗，靶向药物（在初始治疗中与传统化疗药物联合使用）应当持续使用至疾病进展或者出现不可耐受的毒性反应，用药方案应使该药物获得批准的临床试验设计方案进行。在非鳞状细胞癌患者，贝伐珠单抗（1类）可在4~6个周期的初始治疗（即，含铂两药化疗联合贝伐珠单抗）之后继续使用^[272,278]。在EGFR突变阴性或未知的非鳞状细胞癌患者或鳞状细胞癌患者，西妥昔单抗（1类）可在4~6个周期的初始治疗（即，顺铂+长春瑞滨联合西妥昔单抗）之后继续使用^[277]。在EGFR突变阴性或未知的非鳞状细胞癌患者，培美曲塞（2B类）也可用于继续维持治疗^[278]。目前尚无随机试验数据支持传统细胞毒药物能够在4~6个周期化疗之后用于继续维持治疗^[279]。

最近的一项III期随机临床试验对比了吉西他滨+顺铂一线化疗后以吉西他滨或厄洛替尼维持治疗的差异。结果显示，与观察组（1.9个月）相比，吉西他滨继续维持治疗PFS延长程度（3.8个月）大于厄洛替尼换药维持（2.9个月）^[280]。然而，目前没有数据证明维持治疗能延长总生存期和提高生活质量^[279,281,282]。

关于换药维持治疗，最近的2项临床研究结果显示，对于一线治疗4~6个周期之后没有出现疾病进展的患者，开始培美曲塞或者厄洛替尼维持治疗能够带来无进展生存和总生存的获益^[283,284]。EGFR突变阴性（或未知）的非鳞

状细胞癌患者在含铂两药联合方案一线化疗4~6个周期之后可开始培美曲塞维持治疗^[284]。培美曲塞维持治疗已获FDA批准（http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021462s021lbl.pdf）。类似地，在该患者人群中，含铂两药联合方案一线化疗4~6个周期之后可开始厄洛替尼（2B类）或多西他赛（3类）维持治疗^[283]。

最近，一项最新的研究（GALGB30406）对比了厄洛替尼单药和厄洛替尼联合卡铂+紫杉醇治疗晚期非小细胞肺癌的效果^[285]。该研究的数据显示，在EGFR突变的患者中，厄洛替尼单药比厄洛替尼联合化疗副作用更小。因此，对在化疗中发现有EGFR突变的患者，应该换用厄洛替尼维持治疗（见“2011 NSCLC流程图”）。FDA批准了厄洛替尼用于维持治疗（http://www.osip.com/pdf/Tarceva_PI_042010.pdf）。

初始临床评估

本指南针对已经确诊为NSCLC的患者（见“2011 NSCLC流程图”）。对临床分期的确定需要从采集病史（即咳嗽、呼吸困难、胸痛、体重减轻等）开始，然后进行体格检查及完善一系列必要的检查（见“2011 NSCLC流程图”）。专家组还建议患者戒烟（<http://www.smokefree.gov/expert.html>）。根据初始评估可以确定患者的临床分期，这时患者可被归入根据分期、分组和肿瘤部位所划分的治疗路线中的一条。

其他治疗前评估

纵隔镜

如上所述，纵隔淋巴结的评估是进一步分期的关键步骤。尽管胸部PET/CT

可以用于肺门和纵隔淋巴结的初始评估 (即是否存在N1、N2或N3, 这是确定II期和III期的关键因素), 但已知CT扫描在评估肺癌累及淋巴结的范围上存在一定的局限性^[286-288]。

纵隔镜检查被认为是评估纵隔淋巴结的金标准, 因此鼓励将纵隔镜检查作为初始评估的一部分, 特别是在影像学不能得出结论时, 或根据肿瘤大小、位置考虑纵隔受累可能性大时。因此, 即使胸部PET/CT未提示纵隔淋巴结受累, T2~T3病变患者也适宜纵隔镜检查。同时, 可采用纵隔镜检查以证实PET/CT显示的阳性纵隔淋巴结。与此相反的是, 由于周围型T1abN0患者淋巴结受累可能性低^[289], 有些NCCN单位不常规对这部分病例进行纵隔镜检查(2B类)。但是, 对PET/CT扫描纵隔淋巴结阴性的周围型T2a、中央型T1ab或T2患者建议进行纵隔镜检查, 因为这种情况下纵隔淋巴结受累的风险较高(见“2011 NSCLC流程图”)。

Dillemans等在一项研究中探讨了选择性纵隔镜检查策略问题, 即对术前CT上无纵隔淋巴结增大的周围型T1直接行开胸手术而不做纵隔镜检查, 结果显示开胸手术时仅16%为N2阳性^[290]。胸部CT诊断N2病变的敏感度和特异度分别为69%和71%, 但是胸部CT加纵隔镜检查N2的准确度却明显高于单独的胸部CT (分别为89%和71%)。CT根据淋巴结的大小确定阳性与否, 因此会遗漏体积没有增大的转移性小淋巴结。为明确这一问题, Arita等检查了90例肺癌患者中正常大小淋巴结的转移情况, 结果发现对大小正常的淋巴结胸部CT假阴性率为16% (经组织学证实有隐匿性N2或N3转移)^[291]。

支气管镜用于中央型和外周型病变的诊断和局部分期, 推荐用于I期、II期和IIIA期肿瘤的治疗前评估。但对于单发性肺结节, 高度怀疑为恶性肿瘤的患者, 不进行创伤性检查而直接行外科切除也是合理的。

其他影像检查

如前所述, CT扫描在评估肺癌累及淋巴结的范围上存在一定的局限性^[286]。PET扫描已被用于评估肿瘤侵犯范围, 对肺癌进行更精确的分期。NCCN指南专家组回顾了CT与PET的诊断价值。专家组成员评价了关于胸部CT对纵隔淋巴结进行分期的敏感性和特异性的研究^[292]。据不同的临床资料显示, CT对纵隔淋巴结分期的敏感度为40%~65%, 特异度为45%~90%。Seely等报道了对预后最佳的肿瘤 (即T1肿瘤) 进行常规纵隔镜检查 and 胸部CT所发现的转移淋巴结数目^[293]。该研究显示, 临床分期为IA期的患者中21%经纵隔镜证实有N2或N3转移。胸部CT扫描的阳性预测值仅为43%, 阴性预测值为92%。

PET检测的是肿瘤的生理变化而非解剖学改变, 因此可能比CT扫描更敏感。此外, 如果出现阻塞性肺炎, 纵隔淋巴结的大小与肿瘤侵犯几乎无相关性^[294]。Chin等发现PET用于评估纵隔淋巴结分期时, 敏感度为78%, 特异度为81%, 阴性预测值为89%^[295]。Kernstine等比较了PET与CT在鉴别NSCLC患者N2和N3病变中的作用^[296,297], 结果显示PET在判断纵隔淋巴结转移方面的敏感度较CT更高 (分别为70%和65%)。已经证实PET/CT对辅助治疗后的患者重新分期有用^[298,299]。

NCCN专家组认为PET对评估NSCLC有一定的作用, 可以进行更准确的分期, 例如鉴别I期 (周围型和中央型T1~2, N0)、II期、III期、IV期NSCLC^[300,301]。然而, PET/CT更为敏感, 现已被NCCN所推荐^[302-304]。采用PET/CT对早期患者进行准确分期, 可以避免不恰当的手术^[302]。但是, PET/CT扫描阳性结果仍需病理学或其他放射学证据证实 (如, 骨MRI)。如果纵隔的PET/CT扫描结果为阳性, 应该进行病理检查明确淋巴结情况。随着更多新研究的完成, 在NSCLC的分期和监测中如何更好利用PET/CT的特点将会更加明确。

经食管内镜超声引导下的细针穿刺 (EUS-FNA) 和支气管内镜超声引导下的细针穿刺 (EBUS-TBNA) 被证实对患者分期或诊断纵隔病变有用, 这些技术在部分患者可以替代创伤性分期方法^[305]。与CT和PET相比, EBUS-TBNA对肺癌患者纵隔和肺门淋巴结分期具有更高的敏感度和特异度^[306]。对于CT或PET显示淋巴结阳性的患者, 可通过EBUS-TBNA来证实结果^[307,308]。然而, 对于EBUS-TBNA显示阴性结果的患者, 可进行常规纵隔镜检查以证实结果^[308,309]。

不推荐将磁共振显像 (MRI) 常规用于排除无症状性脑转移和将骨扫描常规用于排除骨转移。II期、III期和IV期的患者如考虑积极的综合治疗, 则建议行脑MRI以排除脑转移^[310]。

初始治疗

强烈推荐由以肺癌手术为主要专业并且通过专科认证的胸外科医生来判断手术切除的可能性 (见“2011 NSCLC流程图”“外科治疗原则”)。

I期、IIA期、IIB期 (T1~2N1)

根据病变的程度和并发症, 一般认为I期或部分II期 (T1~2N1) 的患者适合接受手术和对纵隔淋巴结标记。在某些情况下, 术中发现纵隔淋巴结阳性 (N2), 这时应重新评估分期和肿瘤的可切除性, 手术计划需做相应修改, 这包括纵隔淋巴结清扫在内。所以, 在本指南流程图中对T1~3N2病变提供了两种不同的治疗路线, 第一条适用于手术探查中发现的 (术前未发现) T1~3N2, 第二条适用于在开胸术前已明确的T1~3N2。对于第二种情况, 推荐行脑MRI和PET/CT扫描 (如尚未进行) 以排除远处转移。

IIB期 (T3N0)、IIIA期、IIIB期

对于IIB期 (T3N0) 和IIIA期的患者, 通常考虑使用多种治疗手段 (手术、放疗、化疗) 进行治疗, 并建议进行综合评估。对某些IIB期 (T3N0) 和IIIA期 (T3~4N1) 的肿瘤患者, 应根据肿瘤位置 (即肺上沟、胸壁、接近气道或纵隔) 选择治疗方式。对上述各部位的肿瘤, 胸外科医生需要确定其可切除性 (见“2011 NSCLC流程图”“外科治疗原则”)。

对于可切除的肺上沟瘤 (T3侵犯胸壁等, N0~1), 专家组建议同步化放疗后手术切除和化疗 (见“2011 NSCLC流程图”)。新辅助同步化放疗加手术治疗肺上沟瘤的2年生存率为50%~70%^[153,155,311-314], 5年生存率约40%^[153]。接近可切除的肺上沟瘤患者需在同步化放疗后进行手术再评估。不可切除的肺上沟瘤 (T4侵犯心脏等, N0~1), 推荐行根治性同步化放疗之后再序贯化疗 (如初始未使用足量化疗)^[251,253]。“放射治疗原则”参见“2011 NSCLC流程图”。此外, 本指南流程图部分还给出了化疗相关推荐 (见“辅助化疗方案”, “化放疗方案”, 以及“晚期或转移性NSCLC的治疗”)。

胸壁、接近气道或纵隔受侵犯的T3~4N0~1病变首选外科切除。其他治疗包括术前化疗或同步化放疗加外科手术。

对于纵隔淋巴结阳性的IIIA期 (T1~3N2) 患者, 应根据纵隔淋巴结病理的检查结果决定治疗方案 (见“2011 NSCLC流程图”)。纵隔淋巴结活检阴性的患者适合接受手术治疗, 在手术时再评估切除肿瘤的可行性。对于可切除病变, 应做纵隔淋巴结清扫或纵隔淋巴结取样。对于不可切除病变, 应按照病理分期治疗 (见“2011 NSCLC流程图”)。对于T1~2或T3且淋巴结阳性的患者, 推荐行脑MRI和PET/CT扫描 (如尚未检查) 排除远处转移。如无远处

转移, 专家组建议行根治性同步化放疗 (见“2011 NSCLC流程图”)^[229]。诱导化疗±放疗对于T1~3N2的患者也是一种选择^[113]。对有远处转移的患者, 推荐治疗详见“2011 NSCLC流程图”。

肺内转移常见于合并其他部位远处转移的患者, 该类患者预后较差, 大多已不能接受手术治疗。存在肺内转移但不伴其他部位转移的NSCLC患者少见, 其预后相对较好, 可以接受手术治疗^[315]。原发肿瘤同一叶内或同侧肺内存在分散的一个或多个肺结节而不伴有其他部位远处转移的患者有可能通过手术治愈, 此类患者的5年生存率约为30%^[316]。新近修订的TNM分期 (AJCC第7版) 标准对肺内转移的分期进行了下调^[60,316,317]。手术后, 切缘阳性的患者推荐行同步化放疗 (如果能够耐受), 切缘阴性的患者则推荐行单纯化疗 (见“2011 NSCLC流程图”)。

对于不伴胸腔积液的不可切除性T4N0~1肿瘤, 推荐行同步化放疗 (1类) 序贯化疗 (3类) (见“2011 NSCLC流程图”)^[254-256]。对于同期存在的多个肺结节 (对侧肺), 指南建议如果二者均可治愈则将它们作为双原发肺肿瘤进行治疗, 即使二者的组织学类型相似 (见“2011 NSCLC流程图”)。

IIIB期肿瘤包括2组: 1) 有对侧纵隔淋巴结转移 (T1~3N3) 者; 2) 不可切除的T4 (侵犯心脏等) N2~3组。不建议对T1~3N3病变 (即对侧淋巴结转移) 的患者进行手术, 但对怀疑N3者, 本指南推荐应获得淋巴结病理学证据 (见“2011 NSCLC流程图”)^[318,319]。另外, 治疗前评估应包括PET/CT扫描和脑MRI。如果这些检查结果为阴性, 则根据相应的淋巴结状态选择治疗方案 (见“2011 NSCLC流程图”)。如果这些检查结果证实为N3病变, 推荐同步化放疗 (1类) 之后再序贯化疗 (如初始未使用足量化疗)^[251,254,256]。PET/CT扫描和脑MRI证实有远处转移患者的治疗详见“2011 NSCLC流程图”。

T4 (侵犯心脏等) N2~3的IIIB期肿瘤一般不推荐手术切除。治疗前评估应包括N3和N2淋巴结活检。如果活检结果阴性, 应考虑用与T4N0~1的IIIA期患者相同的治疗 (见“2011 NSCLC流程图”)。如对侧或同侧纵隔淋巴结阳性, 推荐同步化放疗 (1类) 之后再序贯化疗 (如初始未使用足量化疗) (见“2011 NSCLC流程图”)^[251,254-256]。

IV期

胸腔或心包积液是诊断IV期M1a的一项标准。注意, 在新版分期 (AJCC第7版) 中, 伴积液的T4划归为IV期M1a (见ST-2)^[60]。虽然90%~95%胸腔积液为恶性, 但它也可能由阻塞性肺炎、肺不张、淋巴管或静脉阻塞或肺栓塞引起。因此, 推荐行胸腔或心包穿刺检查获得病理学证实。在胸腔穿刺不能得出结论的病例, 可行胸腔镜检查。胸腔积液如为渗出性或血性, 且没有非肿瘤性病因 (如阻塞性肺炎), 则无论细胞学检查结果如何, 均认为是恶性的。如考虑胸腔积液是阴性的, 则根据已证实的TN分期选择治疗方案 (见“2011 NSCLC流程图”)。但应注意的是, 在所有胸腔积液患者 (不论是否为恶性) 中有95%的病例是不能手术的^[320]。恶性胸腔或心包积液者按照M1a期予局部治疗处理, 即携带式胸腔细管引流、胸膜固定术和心包开窗术, 其他同IV期的治疗 (见“2011 NSCLC流程图”)。

有远处转移 (即IV期, M1b) 的患者治疗策略取决于转移的部位——脑或肾上腺的孤立病灶, 可以通过纵隔镜检查、支气管镜检查、PET/CT扫描和脑MRI来帮助诊断。与其他影像诊断方法相比, PET/CT敏感性高, 能够发现其他的转移灶, 从而使一些患者免于不必要的手术。但是PET/CT阳性结果需要病理或其他影像学检查证实。如果PET/CT扫描纵隔阳性, 则淋巴结状态需经病理证实。

单发性脑转移的患者可能从手术切除中受益（见“2011 NSCLC流程图”）^[209]，手术切除后的5年生存率在10%~20%之间^[270,321]，中位生存期约40周^[213]。术后可予全脑照射（1类）或SRS（2B类）^[220,322]。另一种选择为单用立体定向放射外科或之后联合全脑照射^[215]，这种治疗方法对外科手术无法切除的脑转移和多发性脑转移患者可能有效^[323]。脑转移灶经治疗后，T1~2N0~1或T3N0患者进一步的治疗选择包括：1) 手术切除肺部病灶序贯化疗（化疗为2B类推荐）；2) 立体定向放射外科（2B类）；3) 化疗后再手术切除肺部病灶（2B类）。对于期别较高的NSCLC患者，全身治疗是一种选择。

肺癌的肾上腺转移常见，尸检时发现约33%的患者有肾上腺转移。但是在那些原发肿瘤可切除的病例中，很多的肾上腺单发肿块并非恶性。因此术前CT扫描发现肾上腺肿块的肺癌患者需行活检以排除良性腺瘤。如果发现肾上腺转移而肺部病变可切除，行肾上腺转移灶切除后可使部分患者获得长期生存（2B类）（见“2011 NSCLC流程图”）^[324,325]。一些专家组成员认为，只有同时存在的肺部病变为I期或可能为II期（即可切除），切除肾上腺才是有意义的。肺癌肾上腺转移的另一个治疗选择为全身治疗。

辅助治疗

化疗或化放疗

IA期（T1abN0）且切缘阳性（R1、R2）患者的治疗选择包括：1) 再次手术切除（首选）；2) 放疗（2B类）。T1abN0且切缘阴性（R0）的患者接受观察。T2abN0且切缘阴性的患者一般仅接受观察，有高危特征[低分化癌、脉管受侵、楔形切除术、肿瘤靠近切缘、肿瘤>4 cm、脏层胸膜受累、Nx]的患者推荐行辅助化疗（2B类）（见“2011 NSCLC流程图”）；T2abN0

的患者如果切缘为阳性，则应该接受1) 再切除术±化疗；或2) 放疗加化疗。

注意本指南做了以下更新，IA期切缘阳性患者不再推荐术后同步化放疗，因为没有获得相关数据的支持（见“2011 NSCLC流程图”UPDATES页）。同样因为缺乏数据支持，IB和IIA期（T2b,N0）切缘阳性患者及IIA和IIB期切缘阴性患者不再推荐术后化放疗加化疗。

对于手术切缘阴性的II期病变（包括T1ab~2aN1；T2bN1；和T3N0），专家组推荐化疗（1类）加或不加放疗（放疗为3类推荐）^[240]。如果上述患者手术切缘为阳性，可选治疗方法包括：1) 再次手术切除加化疗；2) 化放疗联合化疗。

T1~3N2（只在手术探查和纵隔淋巴结清扫时才发现）且切缘阳性的患者可予化放疗加化疗（见“2011 NSCLC流程图”）。切缘阴性的患者可予化疗（1类）加放疗^[240]。

根据E3590临床试验^[146]的结果，专家组成员在II期且切缘阴性的患者化放疗的应用上并未能达成共识。在此试验中，II期和IIIA期患者接受手术切除术后辅助放疗（中位生存期39个月）或术后同步化放疗（中位生存期38个月），两治疗组的生存率无差异。因为5年生存率低于90%，有些NCCN专家组成员认为使用更新的化疗药物和更高的照射剂量有可能提高生存率。例如，一项II期试验（RTOG 9705）（n=88）术后采用紫杉醇/卡铂同步联合放疗使II期和IIIA期患者获得了56.3个月的中位生存期和61%的3年生存率^[148]。一项II期试验（n=42）获得了相似的结果，5年生存率达到68%（不包括腺癌患者，其5年生存率仅28%）^[149]。

与IB期和II期术后NSCLC患者一样，III期NSCLC患者手术后可选用含顺铂的两药联合辅助化疗方案（见“2011 NSCLC流程图”）。对于接近可切除的肺上沟瘤（T4侵犯心脏等，N0~1），如果经同步化放疗后转为可切除，则行手术治疗加化疗（见“2011 NSCLC流程图”）；如病灶仍不可切除，应予全程根治性放疗继以化疗作为辅助治疗。对于胸壁受侵犯的患者（T3~4N0~1），先给予手术切除（首选），如切缘阴性则可以单接受化疗；如术后标本切缘阳性，则可选择化放疗加化疗或再次手术切除加化疗。可切除的接近气道肿瘤或侵犯纵隔肿瘤（T3~4N0~1）处理方式与之类似。

IIIA期纵隔淋巴结阳性（T1~3N2）的患者如在初始治疗后无疾病进展，可接受手术加或不加化疗（2B类）（见“2011 NSCLC流程图”）。此外，如术前未放疗，则术后需行放疗。如疾病进展，则患者可接受下述两种治疗之一：1）局部放疗（如尚未放疗过）加（或不加）化疗；2）全身治疗（见“2011 NSCLC流程图”）。

对于原发肿瘤的另一肺叶或同侧肺存在分散的肺结节的患者，推荐行手术治疗（见“2011 NSCLC流程图”）。如果切缘阴性，推荐辅助化疗。如果切缘阳性，推荐同步化放疗（如可耐受）。

由于III期患者可出现局部和远处复发，采用化疗理论上可清除诊断时显然已存在但无法发现的微小转移灶。目前对于化疗时机的选择各异，仍未明确何时更佳。化疗可单独给予，也可与放疗序贯或同期给予。此外，对于合适的患者，化疗可以在术前，也可以在术后进行。

基于近来NSCLC辅助化疗临床研究结果^[226-228]，专家组将顺铂联合长春瑞滨、长春花碱、或依托泊苷辅助化疗纳入指南；其他方案包括顺铂联

合吉西他滨、培美曲塞或多西他赛（见“2011 NSCLC流程图”）^[244,258,261]。对于伴有合并症或无法耐受顺铂的患者，可使用卡铂加紫杉醇方案^[244]。新近一项针对老年（70~89岁）晚期非小细胞肺癌患者的临床III期随机试验报告显示，紫杉醇每周联合卡铂每月的治疗方案与单药使用吉西他滨或长春瑞滨的治疗方案相比，具有改善患者生存的优势（10.4个月 vs 6.2个月）^[326]。

已有多项II期试验评估了III期NSCLC患者术前化疗或化疗联合放疗后手术的疗效^[327-329]。3项III期临床试验比较了术前化疗后手术与单纯手术治疗III期NSCLC的疗效^[330-333]。SWOG（西南肿瘤协作组）的S9900试验是最大的随机临床试验之一，它研究了早期NSCLC术前化疗的作用，比较了单纯手术与紫杉醇联合卡铂化疗后再手术对IB/IIA期和IIB/IIIA期NSCLC患者（肺上沟瘤除外）的疗效。术前化疗组无进展生存期和总生存期较长^[332,333]。这3项研究均显示接受术前化疗的患者具有生存优势。2项早期的III期研究病例数较少，而SWOG的研究因为IALT研究的阳性结果被提前终止。然而，现需要进行大规模的随机临床试验对诱导化疗+手术与诱导化疗+放疗两种治疗策略进行比较。

放疗

根据1998年发表的报道（PORT Meta-analysis Trialists Group, 1998）^[334]，NCCN专家组成员对于T1abN0的肺癌单独辅助放疗的意见不一致（2B类）。该研究显示早期完全切除的NSCLC患者行术后放疗是有害的，故对这些患者不应常规行术后放疗。但本指南的专家组成员在该Meta分析中发现几个缺陷，这些缺陷包括：

- 多数患者接受的是剂量分布不均匀的⁶⁰钴放疗设备的治疗；

- Meta分析包含了许多自20世纪60年代以来的研究,而当时并没有明确的临床分期;
- 数据分析中缺乏术后放疗的具体时机的选择;
- 有淋巴结阴性的NSCLC患者(这些患者常规不予术后放疗);
- Meta分析中包括了未发表的资料。

在7,465例肿瘤已切除的II、III期NSCLC患者中对术后放疗的评价研究显示,术后放疗可延长N2患者的生存期,但对N1和N0患者无此作用^[335]。ANITA试验也发现,在接受辅助化疗的患者中,术后放疗可延长N2患者的生存期^[147]。辅助化疗(1类)加放疗推荐用于T1~3N2且切缘阴性的患者(见“2011 NSCLC流程图”)。

随诊和复发、转移的治疗

随诊

随诊指南在2011 NSCLC流程图部分进行了描述。手术后的2年内推荐每4~6月进行1次胸部螺旋增强CT(2B类),而后推荐每年1次胸部非增强CT(2B类),但专家组对胸部螺旋CT的推荐仍有异议^[15]。告知患者戒烟(如戒烟劝告、辅导和用药)将有助于肺癌的治疗以及提高患者的生活质量(<http://www.smokefree.gov/>)。

本NCCN指南包含NSCLC幸存者的长期随访措施(见“癌症幸存者照护”)。这些建议包括:常规的癌症监测、免疫接种、健康监测、促进健康的建议及癌症筛查。

复发和远处转移的治疗

复发分为局部区域复发和远处转移。本指南流程图部分列出了许多针对局部区域复发(如支气管内阻塞、纵隔淋巴结复发、上腔静脉阻塞、严重咯血)的局部治疗方法。对于支气管腔内阻塞的患者,特别是生命受到严重威胁的患者,减轻气道阻塞可以延长生存,改善生活质量^[336]。如果局部区域复发治疗后无进一步播散的证据,建议予观察或全身化疗(化疗为2B类推荐)。但是对于观察到有播散性转移的患者,应根据组织类型、EGFR突变状态以及体力状态行全身化疗,或进行最佳支持治疗(见“2011 NSCLC流程图”)。

远处转移(如伴有局部症状、弥漫性脑转移、骨转移、单发或多发转移)的治疗在2011 NSCLC流程图部分进行了描述。远处转移伴有局部症状、弥漫性脑转移或骨转移的患者应采用外照射放疗以减轻症状^[337]。有骨转移的患者可予双膦酸盐或地诺单抗治疗^[338,339]。注意,地诺单抗可导致严重的低钙血症;甲状旁腺功能减退的患者或维生素D缺乏的患者发生低钙血症的风险升高。FDA最近批准地诺单抗用于实体瘤骨转移的治疗。

对于复发和转移的患者,本指南现做如下推荐:在开始治疗前,应明确组织学类型,以便于选择最佳治疗(见“2011 NSCLC流程图”)^[261]。非鳞状细胞癌(即腺癌、大细胞癌、或NSCLC NOS)患者推荐进行EGFR突变检测,因为厄洛替尼被推荐用于有EGFR突变阳性患者的治疗(见“EGFR突变”部分)^[34,43,274,340]。然而,欧美鳞状细胞癌患者很少有EGFR突变(<4%);所以,在这些患者中不推荐常规EGFR突变检测^[341,342]。中国的荟萃分析中鳞癌EGFR基因突变率为10%^[a],日本研究中显示有突变的鳞癌EGFR-TKI治疗缓解率达到30%,疾病控制率70%,中位PFS为3个月^[b],这些数据支持鳞癌EGFR突变检测。※

2011 NSCLC流程图部分描述了EGFR突变阴性（或未知）非鳞状细胞肺癌患者的治疗推荐和治疗标准。鳞状细胞肺癌患者的治疗推荐和治疗标准也在2011 NSCLC流程图部分进行了描述。下文将概述这些相关推荐，并给出相应的支持性数据（见“试验数据”）。

EGFR突变阴性（或未知）的非鳞状细胞肺癌患者如符合治疗标准，推荐顺铂联合培美曲塞（1类）^[261]。这类患者如符合治疗标准，贝伐珠单抗联合化疗是另一种选择^[343]。既往，存在脑转移的患者曾被排除了使用贝伐珠单抗治疗的机会，原因是担心脑转移会增加中枢神经系统出血的可能性，然而，近期数据提示贝伐珠单抗可以用于中枢神经系统转移灶已经治疗的患者^[344]。这类患者还推荐了其他化疗选择，但某些化疗方案可能更适用于特定的患者，这取决于PS评分和其它因素（见下文的“试验数据”部分）。专家组成员对西妥昔单抗与顺铂和长春瑞滨联合使用存在分歧（2B类），因为最新数据显示，治疗方案中西妥昔单抗的加入仅能略微延长患者的生存期（11.3个月 vs 10.1个月， $P=0.04$ ）^[277]。注意，对于PS评分为2的患者，某些患者可能并不适合予以足量顺铂。

对于鳞状细胞癌患者，顺铂联合吉西他滨是一种选择^[261]。这类患者的另一选择是西妥昔单抗联合顺铂和长春瑞滨，但仅做2B类推荐^[277]。

试验数据

在一项II/III期试验（ECOG 4599）中，842例患者被随机分为PCB组[贝伐珠单抗联合PC方案（紫杉醇联合卡铂）]和单用PC方案组^[272,345]。两种方案均耐受良好，毒性反应可接受。PCB组与PC组相比能提高缓解率（分别为27%和10%， $P<0.0001$ ），延长无进展生存时间（分别为6.4个月和4.5个月， $P<0.0001$ ）和中位生存时间（分别为12.5个月和10.2个月， $P=0.0075$ ）。

两组总的1年和2年生存率分别为51.9% vs 43.7%和22.1% vs 16.9%，PCB组较高^[272]。但是PCB组比PC组有更显著的毒性反应（4级中性粒细胞减少：分别为24%和16.4%；3或4级出血：分别为4.5%和0.7%；咯血：分别为1.9%和0.2%；高血压：分别为6.0%和0.7%）。PCB较PC的治疗相关死亡更常见（分别为9例和2例）。

近期对ECOG4599试验的一项分析发现，腺癌患者接受贝伐珠单抗/紫杉醇/卡铂方案化疗相比单纯化疗可改善生存（14个月 vs 10个月）^[343]。值得注意的是，一项临床试验（AVAil）对顺铂/吉西他滨联合或不联合贝伐珠单抗的疗效进行了比较，结果显示贝伐珠单抗的加入未能延长生存期^[346,347]。一项非劣效性研究在1,745例晚期NSCLC患者（IIIB期或IV期；多数为IV期）中比较了顺铂加吉西他滨与顺铂加培美曲塞的疗效^[261]。腺癌或大细胞癌（即非鳞状细胞癌）患者使用顺铂/培美曲塞方案生存期得到改善（腺癌：12.6个月 vs 10.9个月）；鳞状细胞癌患者使用顺铂/吉西他滨方案生存期获改善（10.8个月 vs 9.4个月）。与顺铂/吉西他滨方案相比，顺铂/培美曲塞方案组发生率显著较低的不良事件有：3/4级中性粒细胞减少、贫血和血小板减少（ $P\leq 0.001$ ）；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率相近[顺铂加培美曲塞，9例（1.0%）；顺铂加吉西他滨，6例（0.7%）]。

在FLEX研究中，1,125例晚期NSCLC患者（IIIB期或IV期；多数为IV期）被随机分配至以下两组：1) 西妥昔单抗联合长春瑞滨和顺铂；或2) 仅长春瑞滨加顺铂^[277]。西妥昔单抗的加入使缓解率得以提高（36% vs 29%， $P=0.012$ ）；但无进展生存期无差别。接受西妥昔单抗的患者总生存期显著更长（11.3个月 vs 10.1个月， $P=0.04$ ）。然而，接受西妥昔单抗的患者3/4级发热性中性粒细胞减少更多见（22% vs 15%， $P<0.05$ ），且该组患者出现了2级痤疮样皮疹。治疗相关死亡率两组相近（3% vs 2%）。

研究数据显示,对于不可治愈的晚期患者,含顺铂的联合治疗方案优于最佳支持治疗。接受含顺铂方案治疗的患者中位生存期可延长6~12周,1年生存率提高1倍(增加10%~15%)。已有研究证实顺铂或卡铂同下述任一药物联用有效:多西他赛、依托泊苷、吉西他滨、伊立替康、紫杉醇、培美曲塞、长春花碱、长春瑞滨^[244,258-261,264,265]。如现有数据显示方案有效且毒性可耐受,新药/非含铂方案也是合理的备选方案(如吉西他滨/多西他赛)^[267]。但是,目前尚无证据显示哪一种含铂方案优于其他含铂方案^[262,263]。近期一项荟萃分析报告显示,顺铂疗法的客观缓解率高于卡铂疗法(30% vs 24%)^[348]。多数临床医生更倾向于对不可治愈的晚期NSCLC患者使用含卡铂方案,因为该方案的耐受性更好。

维持治疗

正在接受治疗的患者应当进行CT扫描评估肿瘤的缓解情况。约25%的患者在化疗第1周期后出现疾病进展。缓解或稳定的患者可继续接受总疗程为4~6周期的化疗^[349]或直至疾病进展。一项荟萃分析表明,4~6周期后继续原方案治疗使PFS得到延长,但同时导致了不良反应增加^[350]。另一项综述表明,4~6周期后继续原方案治疗并无获益;但值得一提的是,许多患者并未按计划延长治疗疗程^[279]。

对于EGFR突变阴性(或未知)的非鳞状细胞癌NSCLC患者,继续维持方案包括贝伐珠单抗(1类)、西妥昔单抗(1类)或培美曲塞(2B类)(见“2011 NSCLC流程图”)^[272,277]。这些患者的换药维持方案包括培美曲塞、厄洛替尼(2B类)或多西他赛(3类)^[283,284]。观察也是一种选择。

对于鳞状细胞癌患者,可使用西妥昔单抗继续维持治疗(1类)(见“2011 NSCLC流程图”)。这些患者的换药维持治疗包括厄洛替尼(2B类)或多西他

赛(3类)。观察也是一种选择。

一项III期随机研究(n=663)在晚期NSCLC患者中评估了最佳支持治疗联合或不联合培美曲塞维持治疗的疗效,入组患者之前接受过含铂化疗且疾病无进展^[284]。在非鳞状细胞癌患者中,培美曲塞使总生存期延长(13.4个月 vs 10.6个月, $P=0.012$)。

进展后继续使用厄洛替尼或吉非替尼:是否可行?

患者在疾病进展后继续使用厄洛替尼或吉非替尼可能仍有临床获益;停用厄洛替尼或吉非替尼会导致疾病进展加速(症状、肿瘤大小以及PET扫描中FDG摄取量)^[351]。这一情形亦见于其他癌基因依赖性肿瘤,尤其是HER2扩增的乳腺癌。对于HER2扩增的乳腺癌患者,如果在应用曲妥珠单抗治疗过程中出现疾病进展,在常规化疗基础上继续加用曲妥珠单抗能够改善影像学缓解率、至进展时间、以及总生存^[352]。研究数据显示,对于存在EGFR突变的肺癌患者,当发生厄洛替尼或吉非替尼获得性耐药时,在联合使用常规化疗药物的同时可以继续使用厄洛替尼或吉非替尼。

关于肿瘤对EGFR抑制剂耐药发生机制的研究越来越多。已经明确的机制中最常见的为EGFR的继发突变T790M,从而导致激酶对厄洛替尼和吉非替尼耐药^[353,354]。MET癌基因扩增是另一个已经获得证实的耐药机制。另外,在实验室模型中观察到了IGF-1R通路的激活。为了克服这3种耐药机制,仍须抑制EGFR。对于存在MET扩增和IGF-1R激活的患者,除了EGFR抑制剂之外还需加用新的抑制剂;但是,EGFR的抑制仍是必须的,以获得疾病缓解。除此之外,Riely及其同事的研究数据显示,曾经对EGFR抑制剂敏感的肿瘤出现进展之后,终止EGFR TKI治疗可导致肿瘤进展加速^[351]。总而言之,即使在肿瘤对EGFR TKI发生耐药之后,继续使用EGFR TKI仍很可能使许多肿瘤患者获益。

二线化疗

目前已有许多对肺癌有效的新药,但已报道的二线化疗的缓解率一般低于10%。在一线治疗中或一线治疗后疾病进展且PS 0~2的患者建议予多西他赛、培美曲塞、厄洛替尼或吉非替尼※单药化疗作为二线治疗(见“2011 NSCLC流程图”)^[355-358]。已证实多西他赛在延长生存期和改善患者生活质量方面优于最佳支持治疗、长春瑞滨或异环磷酰胺^[355,356]。同多西他赛相比,培美曲塞具有近似的中位生存结果,但其毒性相对更低^[357,359]。培美曲塞推荐用于腺癌或大细胞癌(即非鳞癌)患者^[284]。已证实厄洛替尼优于最佳支持治疗,可显著延长生存期,延迟症状恶化^[358]。厄洛替尼被推荐用于疾病进展且PS 3~4的EGFR突变患者的二线或三线治疗(见“2011 NSCLC流程图”)。对于非鳞状细胞癌(即:腺癌、大细胞癌、NSCLC NOS)厄洛替尼一线治疗后疾病进展的患者,含铂两药方案加或不加贝伐珠单抗是一种选择(2B类)^[272]。

在一项随机、安慰剂对照、双盲的临床试验中(NCIC CTG试验),731例

患者(IIIB期或IV期,PS 0~3)一线或二线化疗失败后被随机(2:1)分组接受厄洛替尼或安慰剂治疗^[358],中位年龄61.4岁。厄洛替尼组的缓解率为8.9%,安慰剂组小于1%($P<0.001$)。厄洛替尼组和安慰剂组的总生存期分别为6.7个月和4.7个月(风险比,0.70; $P<0.001$)。厄洛替尼组和安慰剂组的无进展生存期分别为2.2个月和1.8个月(风险比,0.61,根据分层类别进行校正; $P<0.001$)。但5%的患者因毒性反应停用厄洛替尼。这一试验证实了厄洛替尼可以延长一线或二线化疗失败患者的生存期。一项III期随机试验($n=829$)发现口服托泊替康不劣于多西他赛^[360]。

如在二线或三线化疗后疾病进展,PS 0~2的患者可考虑最佳支持治疗或参加临床试验。最佳支持治疗只应该用于PS 3~4的患者及在治疗的任何阶段发生疾病进展的患者(见NCCN姑息治疗指南)。

参考文献

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277-300. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20610543>.
2. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1009386>.
3. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3096439>.
4. Schrupp DS, Giaccone G, Kelsey CR, Marks LB. Non-small cell lung cancer. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology*, Eighth Edition. Vol. 1. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2008:896-946.
5. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19767090>.
6. Omenn GS, Merchant J, Boatman E, et al. Contribution of environmental fibers to respiratory cancer. *Environ Health Perspect* 1986;70:51-56. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3830113>.
7. Fraumeni JF, Jr. Respiratory carcinogenesis: an epidemiologic appraisal. *J Natl Cancer Inst* 1975;55:1039-1046. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1107567>.
8. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2385268>.
9. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16820547>.
10. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:47-55. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16820546>.
11. Garrison GD, Dugan SE. Varenicline: a first-line treatment option for smoking cessation. *Clin Ther* 2009;31:463-491. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19393839>.
12. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD006103. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18646137>.
13. Carney DN. Lung cancer--time to move on from chemotherapy. *N Engl J Med* 2002;346:126-128. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11784881>.
14. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561217>.
15. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999;354:99-105. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10408484>.
16. Henschke CI, Naidich DP, Yankelevitz DF, et al. Early lung cancer action project: initial findings on repeat screenings. *Cancer* 2001;92:153-159. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11443621>.
17. Kaneko M, Kusumoto M, Kobayashi T, et al. Computed tomography screening for lung carcinoma in Japan. *Cancer* 2000;89:2485-2488. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11147632>.
18. The National Lung Screening Trial: Overview and Study Design. *Radiology* 2010. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21045183>.
19. The national lung screening trial: overview and study design. *Radiology* 2011;258:243-253. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21045183>.
20. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Baseline characteristics of participants in the

randomized national lung screening trial. J Natl Cancer Inst 2010;102:1771-1779. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21119104>.

21. Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. N Engl J Med 2006;355:1763-1771. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17065637>.

22. Bach PB, Silvestri GA, Hanger M, Jett JR. Screening for lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007;132:69S-77S. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17873161>.

23. McMahon PM, Kong CY, Johnson BE, et al. Estimating long-term effectiveness of lung cancer screening in the Mayo CT screening study. Radiology 2008;248:278-287. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18458247>.

24. van Klaveren RV, Oudkerk M, Mali W, et al. Baseline and second round results from the population based Dutch-Belgian randomized lung cancer screening trial (NELSON) [abstract]. J Clin Oncol 2008;26 (Suppl 15):Abstract 1508. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/1508.

25. Mulshine JL. Commentary: lung cancer screening--progress or peril. Oncologist 2008;13:435-438. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18448558>.

26. Jett JR, Midthun DE. Commentary: CT screening for lung cancer--caveat emptor. Oncologist 2008;13:439-444. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18448559>.

27. Bach PB, Jett JR, Pastorino U, et al. Computed tomography screening and lung cancer outcomes. JAMA 2007;297:953-961. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17341709>.

28. Veeramachaneni NK, Crabtree TD, Kreisel D, et al. A thoracic surgery clinic dedicated to indeterminate pulmonary nodules: too many scans and too little pathology? J Thorac Cardiovasc Surg 2009;137:30-35. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19154897>.

29. Hayes DN, Monti S, Parmigiani G, et al. Gene expression profiling reveals reproducible human lung adenocarcinoma subtypes in multiple independent patient cohorts. J Clin Oncol 2006;24:5079-5090. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17075127>.

30. Finkelstein DM, Ettinger DS, Ruckdeschel JC. Long-term survivors in metastatic non-small-

cell lung cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. J Clin Oncol 1986;4:702-709. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3701389>.

31. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2199829>.

32. Horio Y, Takahashi T, Kuroishi T, et al. Prognostic significance of p53 mutations and 3p deletions in primary resected non-small cell lung cancer. Cancer Res 1993;53:1-4. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8380124>.

33. Fossella FV, Putnam JB, Komaki R, eds. Lung Cancer. M.D. Anderson Cancer Care Series. New York: Springer; 2003:316.

34. Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC, et al. Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. J Clin Oncol 2005;23:5900-5909. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16043828>.

35. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17473658>.

36. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20979469>.

37. Travis WD. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart In: Organization WH, Cancer IAFRo, Cancer IAOPiAftSoL, eds. Lyon: IARC Press; 2004.

38. Jackman DM, Chirieac LR, Janne PA. Bronchioloalveolar carcinoma: a review of the epidemiology, pathology, and treatment. Semin Respir Crit Care Med 2005;26:342-352. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16052436>.

39. Blons H, Cote JF, Le Corre D, et al. Epidermal growth factor receptor mutation in lung cancer are linked to bronchioloalveolar differentiation. Am J Surg Pathol 2006;30:1309-1315. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17001163>.

40. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18349398>.
41. West HL, Franklin WA, McCoy J, et al. Gefitinib therapy in advanced bronchioloalveolar carcinoma: Southwest Oncology Group Study S0126. *J Clin Oncol* 2006;24:1807-1813. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16622257>.
42. Finberg KE, Sequist LV, Joshi VA, et al. Mucinous differentiation correlates with absence of EGFR mutation and presence of KRAS mutation in lung adenocarcinomas with bronchioloalveolar features. *J Mol Diagn* 2007;9:320-326. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17591931>.
43. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17580276>.
44. Brambilla E, Travis WD, Colby TV, et al. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J* 2001;18:1059-1068. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11829087>.
45. Goldstein NS, Thomas M. Mucinous and nonmucinous bronchioloalveolar adenocarcinomas have distinct staining patterns with thyroid transcription factor and cytokeratin 20 antibodies. *Am J Clin Pathol* 2001;116:319-325. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11554157>.
46. Shah RN, Badve S, Papreddy K, et al. Expression of cytokeratin 20 in mucinous bronchioloalveolar carcinoma. *Hum Pathol* 2002;33:915-920. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12378517>.
47. King JE, Thatcher N, Pickering CA, Hasleton PS. Sensitivity and specificity of immunohistochemical markers used in the diagnosis of epithelioid mesothelioma: a detailed systematic analysis using published data. *Histopathology* 2006;48:223-232. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16430468>.
48. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15891998>.
49. Ordonez NG. The immunohistochemical diagnosis of mesothelioma: a comparative study of epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003;27:1031-1051. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12883236>.
50. Ordóñez NG. Thyroid Transcription Factor-1 is a Marker of Lung and Thyroid Carcinomas. *Advances in Anatomic Pathology* 2000;7:123-127. Available at: http://journals.lww.com/anatomicpathology/Fulltext/2000/07020/Thyroid_Transcription_Factor_1_is_a_Marker_of_Lung.7.aspx.
51. Guinee DG, Jr., Fishback NF, Koss MN, et al. The spectrum of immunohistochemical staining of small-cell lung carcinoma in specimens from transbronchial and open-lung biopsies. *Am J Clin Pathol* 1994;102:406-414. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7524299>.
52. Du L, Schageman JJ, Irnov, et al. MicroRNA expression distinguishes SCLC from NSCLC lung tumor cells and suggests a possible pathological relationship between SCLCs and NSCLCs. *J Exp Clin Cancer Res* 2010;29:75. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20624269>.
53. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 6th ed. New York: Springer-Verlag; 2002.
54. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. *Chest* 1986;89:225S-233S. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3514171>.
55. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997;111:1710-1717. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9187198>.
56. Mountain CF. Staging classification of lung cancer. A critical evaluation. *Clin Chest Med* 2002;23:103-121. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11901906>.
57. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17762336>.

58. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. *Chest* 2009;136:260-271. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19584208>.
59. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed. New York: Springer; 2010.
60. Rami-Porta R, Crowley JJ, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2009;15:4-9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19262443>.
61. Ou SH, Zell JA, Ziogas A, Anton-Culver H. Prognostic factors for survival of stage I nonsmall cell lung cancer patients : a populationbased analysis of 19,702 stage I patients in the California Cancer Registry from 1989 to 2003. *Cancer* 2007;110:1532-1541. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17702091>.
62. Raz DJ, Zell JA, Ou SH, et al. Natural history of stage I non-small cell lung cancer: implications for early detection. *Chest* 2007;132:193-199. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17505036>.
63. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16014883>.
64. Sequist LV, Martins RG, Spigel D, et al. First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2008;26:2442-2449. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18458038>.
65. Simon GR, Sharma S, Cantor A, et al. ERCC1 expression is a predictor of survival in resected patients with non-small cell lung cancer. *Chest* 2005;127:978-983. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15764785>.
66. Olaussen KA, Dunant A, Fouret P, et al. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:983-991. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16957145>.
67. Bepler G, Kusmartseva I, Sharma S, et al. RRM1 modulated in vitro and in vivo efficacy of gemcitabine and platinum in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4731-4737. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16966686>.
68. Tsao MS, Aviel-Ronen S, Ding K, et al. Prognostic and predictive importance of p53 and RAS for adjuvant chemotherapy in non smallcell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5240-5247. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18024870>.
69. Bepler G, Sharma S, Cantor A, et al. RRM1 and PTEN as prognostic parameters for overall and disease-free survival in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:1878-1885. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15143080>.
70. Zheng Z, Chen T, Li X, et al. DNA synthesis and repair genes RRM1 and ERCC1 in lung cancer. *N Engl J Med* 2007;356:800-808. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17314339>.
71. Bepler G, Li X, Schell M, et al. Predictive value of RRM1 and ERCC1 protein levels in a prospective community-based trial of gemcitabine/carboplatin (GC) vs gemcitabine (G) alone [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26 (Suppl 15):Abstract 8033. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/8033.
72. Reynolds C, Obasaju C, Schell MJ, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine-based chemotherapy with in situ RRM1 and ERCC1 protein levels for response prediction in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5808-5815. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19884554>.
73. Hirsch FR, Bunn PA, Jr. EGFR testing in lung cancer is ready for prime time. *Lancet Oncol* 2009;10:432-433. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19410185>.
74. Riely GJ, Politi KA, Miller VA, Pao W. Update on epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:7232-7241. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17189394>.
75. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15737014>.
76. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17020982>.

77. Onitsuka T, Uramoto H, Nose N, et al. Acquired resistance to gefitinib: the contribution of mechanisms other than the T790M, MET, and HGF status. *Lung Cancer* 2010;68:198-203. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19589612>.

78. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16638863>.

79. Dacic S. EGFR assays in lung cancer. *Adv Anat Pathol* 2008;15:241-247. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18580100>.

80. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20472851>.

81. Eberhard DA, Giaccone G, Johnson BE. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18281673>.

82. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17785543>.

83. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20100955>.

84. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19671843>.

85. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of nonsmall-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*

2004;350:2129-2139. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15118073>.

86. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15118125>.

87. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19667264>.

88. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20183914>.

89. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19671850>.

90. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20179225>.

91. Rodig SJ, Shapiro GI. Crizotinib, a small-molecule dual inhibitor of the c-Met and ALK receptor tyrosine kinases. *Curr Opin Investig Drugs* 2010;11:1477-1490. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21154129>.

92. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20979473>.

93. Zhang S, Wang F, Keats F. AP26113, a potent ALK inhibitor, overcomes mutations in EML4-ALK that confer resistance to PF-02341066 (PF1066). [abstract]. Presented at the Proceedings of the 101st Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; Washington, DC. LB-298. abstract.

94. Cheng M, Ott GR. Anaplastic lymphoma kinase as a therapeutic target in anaplastic large cell lymphoma, non-small cell lung cancer and neuroblastoma. *Anticancer Agents Med Chem*

2010;10:236-249. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20406193>.

95. Rodenhuis S, van de Wetering ML, Mooi WJ, et al. Mutational activation of the K-ras oncogene. A possible pathogenetic factor in adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 1987;317:929-935. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3041218>.

96. Slebos RJ, Hruban RH, Dalesio O, et al. Relationship between Kras oncogene activation and smoking in adenocarcinoma of the human lung. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:1024-1027. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2072410>.

97. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1654209>.

98. Brissenden JE, Caras I, Thelander L, Francke U. The structural gene for the M1 subunit of ribonucleotide reductase maps to chromosome 11, band p15, in human and to chromosome 7 in mouse. *Exp Cell Res* 1988;174:302-308. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3275546>.

99. Pitterle DM, Kim YC, Jolicoeur EM, et al. Lung cancer and the human gene for ribonucleotide reductase subunit M1 (RRM1). *Mamm Genome* 1999;10:916-922. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10441745>.

100. Boffa DJ, Allen MS, Grab JD, et al. Data from The Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery database: the surgical management of primary lung tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:247-254. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18242243>.

101. Scott WJ, Howington J, Feigenberg S, et al. Treatment of nonsmall cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:234S-242S. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17873171>.

102. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18261918>.

103. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17229574>.

104. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995;60:615-622; discussion 622-613. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7677489>.

105. Koike T, Yamato Y, Yoshiya K, et al. Intentional limited pulmonary resection for peripheral T1 N0 M0 small-sized lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:924-928. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12698157>.

106. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20065181>.

107. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16488712>.

108. Allen MS, Darling GE, Decker PA, et al. Number of lymph nodes harvested from a mediastinal lymphadenectomy: Results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial [abstract]. *J Clin Oncol* 2007;25 (Suppl 18):Abstract 7555. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/7555.

109. Darling GE, Allen MS, Decker PA, et al. Number of lymph nodes harvested from a mediastinal lymphadenectomy: Results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 Trial. *Chest* 2010. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20829340>.

110. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19357537>.

111. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19324119>.
112. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19632716>.
113. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17374834>.
114. Cerfolio RJ, Bryant AS. Survival of patients with unsuspected N2 (stage IIIA) non-small-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2008;86:362-366; discussion 366-367. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640297>.
115. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19467798>.
116. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20381815>.
117. Evans 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 e991-992. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20304144>.
118. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19619768>.
119. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17141515>.
120. Weder W, Collaud 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20416887>.
121. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19664843>.
122. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19502079>.
123. Swanson SJ, Batirel HF. Video-assisted thoracic surgery (VATS) resection for lung cancer. *Surg Clin North Am* 2002;82:541-559. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12371584>.
124. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18222205>.
125. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18222201>.
126. 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: Technology and Techniques in Cardiothoracic and Vascular Surgery* 2007;2:261-292 210.1097/IMI.1090b1013e3181662c3181666a. Available at: http://journals.lww.com/innovjournal/Fulltext/2007/11000/Video_Assisted_Thoracic_Surgery_in_Lung_Cancer.1.aspx.
127. Alam N, Flores RM. Video-assisted thoracic surgery (VATS) lobectomy: the evidence base. *JSLs* 2007;11:368-374. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17931521>.
128. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17532379>.

129. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19022040>.

130. Atkins BZ, Harpole DH, Jr., Mangum JH, et al. Pulmonary segmentectomy by thoracotomy or thoracoscopy: reduced hospital length of stay with a minimally-invasive approach. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1107-1112; discussion 1112-1103. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17888955>.

131. Swanson SJ, Herndon JE, 2nd, D'Amico TA, et al. Video-assisted thoracic surgery lobectomy: report of CALGB 39802--a prospective, multi-institution feasibility study. *J Clin Oncol* 2007;25:4993-4997. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17971599>.

132. Ohtsuka T, Nomori H, Horio H, et al. Is major pulmonary resection by video-assisted thoracic surgery an adequate procedure in clinical stage I lung cancer? *Chest* 2004;125:1742-1746. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15136385>.

133. McKenna RJ, Jr. New approaches to the minimally invasive treatment of lung cancer. *Cancer J* 2005;11:73-76. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15831227>.

134. Demmy TL, Nwogu C. Is video-assisted thoracic surgery lobectomy better? Quality of life considerations. *Ann Thorac Surg* 2008;85:S719-728. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18222204>.

135. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18154816>.

136. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19619789>.

137. Paul S, Altorki NK, Sheng S, et al. Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity than open lobectomy: a propensitymatched analysis from the STS database. *J Thorac*

Cardiovasc Surg 2010;139:366-378. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20106398>.

138. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12048091>.

139. Roviato G, Varoli F, Vergani C, et al. Long-term survival after videothoracoscopic lobectomy for stage I lung cancer. *Chest* 2004;126:725-732. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15364748>.

140. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17670176>.

141. Demmy TL, Plante AJ, Nwogu CE, et al. Discharge independence with minimally invasive lobectomy. *Am J Surg* 2004;188:698-702. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15619486>.

142. Demmy TL. VATS lobectomy for frail or complex patients. *Chest Meeting Abstracts* 2003;124:234S. Available at: <http://meeting.chestpubs.org/cgi/reprint/124/4/234S.pdf>.

143. Nicastrì 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18329487>.

144. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17383320>.

145. Effects of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung. The Lung Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1986;315:1377-1381. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2877397>.

146. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

pubmed/11071672.

147. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18439766>.

148. Bradley JD, Paulus R, Graham MV, 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 longterm results of the Radiation Therapy Oncology Group--RTOG 9705. *J Clin Oncol* 2005;23:3480-3487. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15908657>.

149. 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 Thorac Oncol* 2007;2:287-292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17409799>.

150. Jaklitsch MT, Herndon JE, 2nd, DeCamp MM, Jr., et al. Nodal downstaging predicts survival following induction chemotherapy for stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer in CALGB protocol #8935. *J Surg Oncol* 2006;94:599-606. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17039491>.

151. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol* 1995;13:1880-1892. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7636530>.

152. Albain KS, Swann RS, Rusch VR, et al. Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA(pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC): Outcomes update of North American Intergroup 0139 (RTOG 9309) [abstract]. *J Clin Oncol* 2005;23 (Suppl 16):Abstract 7014. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/23/16_suppl/7014.

153. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17235046>.

154. Cerfolio 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19233668>.

155. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15942564>.

156. Sonett 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; discussion 1206. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15464470>.

157. Bradley J, Graham MV, Winter K, et al. Toxicity and outcome results of RTOG 9311: a phase I-II dose-escalation study using threedimensional conformal radiotherapy in patients with inoperable nonsmall-cell lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:318-328. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15667949>.

158. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16168827>.

159. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17363189>.

160. Wang L, Correa CR, Zhao L, et al. The effect of radiation dose and chemotherapy on overall

survival in 237 patients with Stage III nonsmall-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:1383-1390. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18929449>.

161. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12243807>.

162. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16730134>.

163. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20457350>.

164. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20368547>.

165. ICRU. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Report 62) (Supplement to ICRU Report 50). Bethesda, MD: ICRU; 1999.

166. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18793953>.

167. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17551299>.

168. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17984185>.

169. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19167118>.

170. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19183471>.

171. Kelsey 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16682136>.

172. 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* 2010. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20934273>.

173. Kong FM, Pan C, Eisbruch A, Ten Haken RK. Physical models and simpler dosimetric descriptors of radiation late toxicity. *Semin Radiat Oncol* 2007;17:108-120. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17395041>.

174. Graham MV, Purdy JA, Emami B, et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:323-329. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10487552>.

175. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16647222>.

176. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11597805>.

177. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15703313>.

178. 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 (3DCRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:1399-1407. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16997503>.

179. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18950881>.

180. Hall WH, Guiou M, Lee NY, et al. Development and validation of a standardized method for contouring the brachial plexus: preliminary dosimetric analysis among patients treated with IMRT for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:1362-1367. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18448267>.

181. Rice DC, Smythe WR, Liao Z, et al. Dose-dependent pulmonary toxicity after postoperative intensity-modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:350-357. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17467922>.

182. Komaki R, Liao Z, Liu H, et al. Fatal pneumonitis associated with intensity-modulated radiation therapy for mesothelioma: in regard to Allen et al. (*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:640-645). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:1595-1596; author reply 1596. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17126220>.

183. Allen AM, Czerminska M, Janne PA, et al. Fatal pneumonitis associated with intensity-modulated radiation therapy for mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:640-645. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16751058>.

184. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19100641>.

185. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19515503>.

186. 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 III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1087-1096. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16682145>.

187. Cox JD, Sejjal S, Komaki R, et al. Proton therapy with concurrent chemotherapy can reduce toxicity and allow higher radiation doses in advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008;3:S303-S304. Available at: <http://journals.lww.com/jto/toc/2008/11001>.

188. Bush DA, Slater JD, Shin BB, et al. Hypofractionated proton beam radiotherapy for stage I lung cancer. *Chest* 2004;126:1198-1203. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15486383>.

189. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16458447>.

190. Grutters JP, Kessels AG, Pijls-Johannesma M, et al. Comparison of the effectiveness of radiotherapy with photons, protons and carbonions for non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Radiother Oncol* 2010;95:32-40. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19733410>.

191. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17089851>.

192. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20117285>.

193. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19414667>.

194. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA* 2010;303:1070-1076. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20233825>.

195. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19800181>.

196. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19251380>.

197. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18455322>.

198. Guckenberger M, Wulf J, Mueller G, et al. Dose-response relationship for image-guided stereotactic body radiotherapy of pulmonary tumors: relevance of 4D dose calculation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:47-54. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18977095>.

199. Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, et al. Impact of introducing stereotactic lung radiotherapy for elderly patients with stage I nonsmall-cell lung cancer: a population-based time-trend analysis. *J Clin Oncol* 2010;28:5153-5159. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21041709>.

200. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16475150>.

201. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18954709>.

202. Takeda A, Sanuki N, Kunieda E, et al. Stereotactic body radiotherapy for 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18990507>.

203. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19633473>.

204. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19577855>.

205. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17603311>.

206. Decker RH, Tanoue LT, Colasanto JM, et al. Evaluation and definitive management of medically inoperable early stage non-smallcell lung cancer. Part 2: newer treatment modalities. *Oncology (Williston Park)* 2006;20:899-905; discussion 905-898, 913. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16922260>.

207. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18565793>.

208. Simon CJ, Dupuy DE, DiPetrillo TA, et al. Pulmonary radiofrequency ablation: long-term safety and efficacy in 153 patients. *Radiology* 2007;243:268-275. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17392258>.

209. Hu C, Chang EL, Hassenbusch SJ, 3rd, et al. Nonsmall cell lung cancer presenting with synchronous solitary brain metastasis. *Cancer* 2006;106:1998-2004. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16572401>.

210. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19960230>.

211. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19960231>.

212. Mintz A, Perry J, Spithoff K, et al. Management of single brain metastasis: a practice guideline. *Curr Oncol* 2007;14:131-143. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17710205>.

213. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2405271>.

214. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19960227>.

215. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16757720>.

216. Kim JE, Lee DH, Choi Y, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors as a first-line therapy for never-smokers with adenocarcinoma of the lung having asymptomatic synchronous brain metastasis. *Lung Cancer* 2009;65:351-354. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19157632>.

217. Olson JJ, Paleologos NA, Gaspar LE, et al. The role of emerging and investigational therapies

for metastatic brain tumors: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline of selected topics. *J Neurooncol* 2010;96:115-142. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19957013>.

218. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19960229>.

219. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19957016>.

220. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17401015>.

221. 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 Phys* 2007;68:1388-1395. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17674975>.

222. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19801201>.

223. Marsh JC, Gielda 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20671962>.

224. Gore EM, Bae K, Wong SJ, et al. Phase III comparison of prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer: primary analysis of Radiation Therapy Oncology Group Study RTOG 0214. *J Clin Oncol* 2010. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21135270>.

225. 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* 2010. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21135267>.

226. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14736927>.

227. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15972865>.

228. Douillard 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945766>.

229. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20351327>.

230. 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 non-small cell lung carcinoma: a modified phase I/II trial. *Cancer* 2001;92:1213-1223. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11571735>.

231. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561343>.

232. Azzoli CG, Baker S, Jr, Temin S, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin*

Oncol 2009;JCO.2009.2023.5622. Available at: <http://jco.ascopubs.org/cgi/content/abstract/JCO.2009.23.5622v2>.

233. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in Addition to Supportive Care Improves Survival in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data From 16 Randomized Controlled Trials. *J Clin Oncol* 2008;26:4617-4625. Available at: <http://jco.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/28/4617>.

234. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8100290>.

235. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7580546>.

236. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine* 2010;363:733-742. Available at: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1000678>.

237. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3767508>.

238. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19933916>.

239. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19933915>.

240. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18506026>.

241. 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: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/22/14_suppl/7019.

242. 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 Oncol 2006;24 (Suppl 18):Abstract 7007. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/24/18_suppl/7007.

243. Strauss GM, Herndon JE, 2nd, Maddaus MA, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB nonsmall-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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18809614>.

244. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17079694>.

245. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2169587>.

246. Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients. J Natl Cancer Inst 1991;83:417-423. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1847977>.

247. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1310160>.

248. 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:

249. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8780630>.

250. Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT, 3rd, et al. Concurrent cisplatin, etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-smallcell lung cancer: a Southwest Oncology Group phase II study, SWOG 9019. J Clin Oncol 2002;20:3454-3460. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12177106>.

251. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16087941>.

252. Vokes EE, Herndon JE, 2nd, Crawford J, et al. Randomized phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage IIIB non-small-cell lung cancer: cancer and leukemia group B study 9431. J Clin Oncol 2002;20:4191-4198. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12377962>.

253. Gandara DR, Chansky K, Albain KS, et al. Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-smallcell lung cancer: phase II Southwest Oncology Group Study S9504. J Clin Oncol 2003;21:2004-2010. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12743155>.

254. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17026812>.

255. 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 non-small cell lung cancer (NSCLC): HOG LUN 01-24/USO-023 [abstract]. J Clin Oncol 2007;25 (Suppl 18):Abstract 7512. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/7512.

256. 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: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/7519.

257. Huber RM, Flentje M, Schmidt M, et al. Simultaneous chemoradiotherapy compared with radiotherapy alone after induction chemotherapy in inoperable stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer: study CTRT99/97 by the Bronchial Carcinoma Therapy Group. J Clin Oncol 2006;24:4397-4404. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16983107>.

258. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12837811>.

259. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14581415>.

260. Zatloukal P, Petruzella 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15364136>.

261. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus

gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2008;26:3543-3551. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18506025>.

262. 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 Oncology Group trial. J Clin Oncol 2001;19:3210-3218. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11432888>.

263. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11784875>.

264. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12879472>.

265. 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 nonsmall-cell lung cancer: a randomised multicentre trial of the British Thoracic Oncology Group (BTOG1). Ann Oncol 2006;17:1111-1119. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16603599>.

266. 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 in advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2009;27:3217-3224. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19433683>.

267. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15741225>.

268. Rizvi NA, Riely GJ, Azzoli CG, et al. Phase I/II trial of weekly intravenous 130-nm albumin-

bound paclitaxel as initial chemotherapy in patients with stage IV non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2008;26:639-643. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18235124>.

269. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16740598>.

270. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15217970>.

271. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15886311>.

272. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17167137>.

273. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17285735>.

274. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatinpaclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med 2009;361:947-957. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19692680>.

275. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19224850>.

276. Gridelli C, Ciardiello F, Feld R, et al. International multicenter randomized phase III study of first-line erlotinib (E) followed by secondline cisplatin plus gemcitabine (CG) versus first-line CG followed by second-line E in advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC): The TORCH trial [abstract]. J Clin Oncol 2010;28 (Suppl 15):Abstract 7508. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/7508.

http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/7508.

277. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19410716>.

278. 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: <http://jco.ascopubs.org/cgi/content/abstract/27/20/3284>.

279. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21041704>.

280. 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: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/7507.

281. Stinchcombe TE, Socinski MA. Treatment paradigms for advanced stage non-small cell lung cancer in the era of multiple lines of therapy. J Thorac Oncol 2009;4:243-250. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19179904>.

282. Fidias P, Novello S. Strategies for prolonged therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2010. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21041704>.

283. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20493771>.

284. 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, doubleblind, phase 3 study. Lancet 2009;374:1432-1440. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19767093>.

285. Janne PA, Wang XF, Socinski MA, et al. Randomized phase II trial of erlotinib (E) alone or in combination with carboplatin/paclitaxel (CP) in never or light former smokers with advanced lung adenocarcinoma: CALGB 30406 [abstract]. J Clin Oncol 2010;28 (Suppl 15):Abstract 7503. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/7503.

286. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3669696>.

287. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14688703>.

288. Tournoy KG, Maddens S, Gosselin R, et al. Integrated FDGPET/ 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17687098>.

289. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16580440>.

290. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8136168>.

291. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8553299>.

292. McLoud TC, Bourgouin 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1732943>.

293. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8416552>.

294. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1609375>.

295. Chin R, Jr., Ward R, Keyes JW, et al. Mediastinal staging of nonsmall-cell lung cancer with positron emission tomography. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:2090-2096. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8520780>.

296. Kernstine KH, Trapp JF, Croft DR, et al. Comparison of positron emission tomography (PET) and computed tomography (CT) to identify N2 and N3 disease in non small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 1998;17:458. Available at:

297. Kernstine KH, Stanford W, Mullan BF, et al. PET, CT, and MRI with Combindex for mediastinal staging in non-small cell lung carcinoma. Ann Thorac Surg 1999;68:1022-1028. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10510001>.

298. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16849747>.

299. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16733150>.

300. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10911007>.

301. 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: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/17525.
302. Maziak DE, Darling GE, Incullet 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19581636>.
303. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19571281>.
304. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19118231>.
305. Vilmann 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16116534>.
306. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16963667>.
307. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19590457>.
308. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19096305>.
309. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19395972>.
310. Mayr NA, Hussey DH, Yuh WT. Cost-effectiveness of highcontrast-dose MR screening of asymptomatic brain metastasis. AJNR Am J Neuroradiol 1995;16:215-217. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7755752>.
311. Rusch VW, Kraut MJ, Crowley J, et al. 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: http://www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=23&abstractID=103854.
312. Barnes JB, Johnson SB, Dahiya RS, et al. Concomitant weekly cisplatin and thoracic radiotherapy for Pancoast tumors of the lung: pilot experience of the San Antonio Cancer Institute. Am J Clin Oncol 2002;25:90-92. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11823705>.
313. 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 (Intergroup Trial 0160). J Thorac Cardiovasc Surg 2001;121:472-483. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11241082>.
314. Pourel N, Santelmo N, Naafa N, et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus 3D-conformal radiotherapy followed by surgery for stage IIB (superior sulcus 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18367406>.
315. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16126398>.
316. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18249000>.
317. Oliaro A, Filosso PL, Cavallo A, et al. The significance of intrapulmonary metastasis in non-small cell lung cancer: upstaging or downstaging? A re-appraisal for the next TNM staging system. Eur J Cardiothorac Surg 2008;34:438-443; discussion 443. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18367406>.

[gov/pubmed/18502660](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18502660).

318. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7054602>.

319. 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.

320. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/216532>.

321. Burt M, Wronski M, Arbit E, Galicich JH. Resection of brain metastases from non-small-cell lung carcinoma. Results of therapy. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Thoracic Surgical Staff. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103:399-410; discussion 410-391. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1312184>.

322. Mehta MP, Tsao MN, Whelan TJ, et al. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:37-46. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16111570>.

323. Alexander E, 3rd, Moriarty TM, Davis RB, et al. Stereotactic radiosurgery for the definitive, noninvasive treatment of brain metastases. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:34-40. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7666461>.

324. Raviv G, Klein E, Yellin A, et al. Surgical treatment of solitary adrenal metastases from lung carcinoma. *J Surg Oncol* 1990;43:123-124. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1689433>.

325. Reyes L, Parvez Z, Nemoto T, et al. Adrenalectomy for adrenal metastasis from lung carcinoma. *J Surg Oncol* 1990;44:32-34. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2342373>.

326. Quoix EA, Oster J, Westeel V, et al. Weekly paclitaxel combined with monthly carboplatin versus single-agent therapy in patients age 70 to 89: IFCT-0501 randomized phase III study in

advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28 (Suppl 18):Abstract 2. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/18_suppl/2.

327. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1312587>.

328. Bonomi P, Faber L. Neoadjuvant chemoradiation therapy in nonsmall cell lung cancer: The Rush University experience. *Lung Cancer* 1993;9:383-390. Available at:

329. Rusch VW, Albain KS, Crowley JJ, et al. Surgical resection of stage IIIA 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8380477>.

330. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8043059>.

331. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8158698>.

332. 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: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/23/16_suppl/LBA7012.

333. 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 III trial [abstract]. *J Clin Oncol* 2007;25 (Suppl 18):Abstract 7520. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/7520.

334. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9690404>.

335. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16769986>.

336. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2462389>.

337. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17416863>.

338. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15197804>.

339. 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: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/9133.

340. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20573926>.

341. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18428421>.

342. Lee SY, Kim MJ, Jin G, et al. Somatic mutations in epidermal growth factor receptor signaling pathway genes in non-small cell lung cancers. J Thorac Oncol 2010;5:1734-1740. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20881644>.

343. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20686429>.

344. Socinski MA, Langer CJ, Huang JE, et al. Safety of bevacizumab in patients with non-small-cell lung cancer and brain metastases. J Clin Oncol 2009;27:5255-5261. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19738122>.

345. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15169807>.

346. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. J Clin Oncol 2009;27:1227-1234. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19188680>.

347. Mezger J, von Pawel J, Reck M. Bevacizumab (Bv) single-agent maintenance following Bv-based chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Results from an exploratory analysis of the AVAIL study [abstract]. J Clin Oncol 2009;27 (Suppl 15):Abstract e19001. Available at: <http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/27/15S/e19001>.

348. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, et al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2007;99:847-857. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17551145>.

349. 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-smallcell lung cancer. J Clin Oncol 2002;20:1335-1343. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11870177>.

350. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19470938>.

351. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17785570>.

352. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. J Clin Oncol 2009;27:1999-2006. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19289619>.

353. Nguyen KS, Kobayashi S, Costa DB. Acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-smallcell lung cancers dependent on the epidermal growth factor receptor pathway. Clin Lung Cancer 2009;10:281-289. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19632948>.

354. Gazdar AF. Activating and resistance mutations of EGFR in nonsmall-cell lung cancer: role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. Oncogene 2009;28 Suppl 1:S24-31. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19680293>.

355. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10856094>.

356. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-smallcell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. J Clin Oncol 2000;18:2095-2103. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10811675>.

[pubmed/10811675](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10811675).

357. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15117980>.

358. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16014882>.

359. Demarinis F, Paul S, Hanna N, et al. Survival update for the phase III study of pemetrexed vs docetaxel in non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract]. J Clin Oncol 2006;24 (Suppl 18):Abstract 7133. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/24/18_suppl/7133.

360. Ramlau R, Gervais R, Krzakowski M, et al. Phase III study comparing oral topotecan to intravenous docetaxel in patients with pretreated advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2006;24:2800-2807. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16682727>.

中国版补充参考文献

[a]. Yi-Long Wu et al, Epidermal growth factor receptor mutations and their correlation with gefitinib therapy in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis based on updated individual patient data from six medical centers in mainland China. J Thorac Oncol. 2007; 2: 430-439. ※

[b]. Takehito Shukuya, et al. Efficacy of gefitinib for non-adenocarcinoma non-small-cell lung cancer patients harboring epidermal growth factor receptor mutations: A pooled analysis of published reports. Cancer Sci, doi: 10.1111/j.1349-7006.2011.01887.x, 2011. ※

NCCN Asia liaison:

EMD Scientific Communication Group



Beijing:

16th Floor, Tong Guang Building, 12 Nong Zhan Nan Li, Chaoyang District,

Beijing 100125, China

Tel: 86-10-65389428/29/38 Fax: 86-10-65389047

Hong Kong:

Unit 4002B, 40th Floor, Metroplaza Tower 2, 223 Hing Fong Road, Kwai Fong, NT,

Hong Kong

Tel: 852-36901213 Fax: 852-36901219

Shanghai Office:

Room 2901~2903, Junling Plaza, 500 Chengdu Road (N), Huangpu District, Shanghai, 200003

Tel: 86-21-63279901/02/03/05/06 Fax: 86-21-63279968

Taipei:

3F.-2, No.25, Sec. 4, Xinyi Rd., Da-an District,

Taipei City 106, Taiwan

Tel: 886-2-27050579 FAX: 886-2-27050879

北京:

北京市朝阳区农展南里12号通广大厦16层

电话: 86-10-65389428/29/38

传真: 86-10-65389047

邮编: 100125

香港:

香港新界葵兴芳路223号新都会广场第二座40楼4002B室

电话: 852-36901213

传真: 852-36901219

上海:

上海市黄浦区成都北路500号峻岭广场29楼2901~03室

电话: 86-21-63279901/02/03/05/06

传真: 86-21-63279968

邮编: 200003

台北:

台北市大安区106信义路4段25号3F.-2

电话: 886-2-27050579

传真: 886-2-27050879

