



National Comprehensive
Cancer Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

非小细胞肺癌

版本 3.2023 — 2023 年 4 月 13 日

NCCN.org

NCCN Guidelines for Patients® 可于网址 www.nccn.org/patients 获取

续



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

***Douglas E. Wood, MD/Vice Chair ¶**
Fred Hutchinson Cancer Center

Dara L. Aisner, MD, PhD ≠
University of Colorado Cancer Center

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

Jessica R. Bauman, MD ‡ †
Fox Chase Cancer Center

Ankit Bharat, MD ¶
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center
of Northwestern University

Debora S. Bruno, MD, MS †
Case Comprehensive Cancer Center/
University Hospitals Seidman Cancer Center
and Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute

Joe Y. Chang, MD, PhD §
The University of Texas
MD Anderson Cancer Center

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

Malcolm DeCamp, MD ¶
University of Wisconsin Carbone Cancer Center

Thomas J. Dilling, MD, MS §
Moffitt Cancer Center

Jonathan Dowell, MD †
UT Southwestern Simmons
Comprehensive Cancer Center

Gregory A. Durm, MD †
Indiana University Melvin and Bren Simon
Comprehensive Cancer Center

Scott Gettinger, MD † ‡
Yale Cancer Center/Smilow Cancer Hospital

Travis E. Grotz, MD ¶
Mayo Clinic Comprehensive Cancer Center

Matthew A. Gubens, MD, MS †
UCSF Helen Diller Family
Comprehensive Cancer Center

Aparna Hegde, MD †
O'Neal Comprehensive Cancer Center at UAB

Rudy P. Lackner, MD ¶
Fred & Pamela Buffett Cancer Center

Michael Lanuti, MD ¶
Massachusetts General Hospital Cancer Center

Jules Lin, MD ¶
University of Michigan Rogel Cancer Center

Billy W. Loo, Jr., MD, PhD §
Stanford Cancer Institute

Christine M. Lovly, MD, PhD †
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Fabien Maldonado, MD £
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Erminia Massarelli, MD, PhD, MS †
City of Hope National Medical Center

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

Thomas Ng, MD ¶
The University of Tennessee
Health Science Center

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

Sandip P. Patel, MD ‡ † ‡
UC San Diego Moores Cancer Center

Tejas Patil, MD †
University of Colorado Cancer Center

Patricio M. Polanco, MD ¶
UT Southwestern Simmons Comprehensive
Cancer Center

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

Jonathan Riess, MD ‡
UC Davis Comprehensive Cancer Center

Steven E. Schild, MD §
Mayo Clinic Comprehensive Cancer Center

Theresa A. Shapiro, MD, PhD ¥ ‡
The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins

Aditi P. Singh, MD †
Abramson Cancer Center at the
University of Pennsylvania

James Stevenson, MD †
Case Comprehensive Cancer Center/
University Hospitals Seidman Cancer Center
and Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute

Alda Tam, MD ϕ
The University of Texas
MD Anderson Cancer Center

Tawee Tanvetyanon, MD, MPH †
Moffitt Cancer Center

Jane Yanagawa, MD ¶
UCLA Jonsson Comprehensive Cancer Center

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

Edwin Yau, MD, PhD †
Roswell Park Comprehensive Cancer Center

NCCN

Kristina Gregory, RN, MSN, OCN
Miranda Hughes, PhD

‡ 血液科/血液肿瘤科	¶ 外科/肿瘤外科
‡ 内科	ϕ 诊断/介入放射科
† 肿瘤内科	£ 肺科
≠ 病理科	* 讨论部分编委会
¥ 患者权益代表	
§ 放射肿瘤学/放射治疗	

续

NCCN Guidelines 专家组披露信息



[NCCN 非小细胞肺癌专家组成员指南更新概要](#)

[肺癌的预防和筛查 \(PREV-1\)](#)

[临床表现和风险评估 \(DIAG-1\)](#)

[初始评估和临床分期 \(NSCL-1\)](#)

[评估与治疗:](#)

• [IA 期 \(T1abc,N0\) \(NSCL-2\)](#)

• [IB 期 \(周围型 T2aN0\), I 期 \(中央型, T1abc-T2aN0\), II 期 \(T1abc-2abN1; T2bN0\), IIB 期 \(T3N0\) 和 IIIA 期 \(T3N1\) \(NSCL-3\)](#)

• [IIB 期 \(T3 浸润, N0\) 和 IIIA 期 \(T4 扩散, N0-1; T3.N1; T4.N0-1\) \(NSCL-5\)](#)

• [IIIA 期 \(T1-2,N2\); IIIB 期 \(T3,N2\); 分散的肺结节 \(IIB、IIIA、IV 期\) \(NSCL-8\)](#)

• [多发性肺癌 \(N0-1\) \(NSCL-11\)](#)

• [IIIB 期 \(T1-2,N3\); IIIC 期 \(T3,N3\) \(NSCL-12\)](#)

• [IIIB 期 \(T4,N2\); IIIC 期 \(T4,N3\); IVA, M1a 期: 胸膜或心包积液 \(NSCL-13\)](#)

• [IVA 期, M1b \(NSCL-14\)](#)

[根治性治疗结束后监测 \(NSCL-16\)](#)

[复发和转移的治疗 \(NSCL-17\)](#)

[晚期或转移性疾病的全身治疗 \(NSCL-18\)](#)

[病理学检查原则 \(NSCL-A\)](#)

[全身治疗原则 \(NSCL-B\)](#)

[放射治疗原则 \(NSCL-C\)](#)

[图像引导热消融原则 \(NSCL-D\)](#)

[围手术期全身治疗 \(NSCL-E\)](#)

[合并放化疗方案 \(NSCL-F\)](#)

[癌症生存关怀 \(NSCL-G\)](#)

[分子和生物标志物分析原则 \(NSCL-H\)](#)

[确定转移性 NSCLC 患者新疗法的新兴生物标志物 \(NSCL-I\)](#)

[晚期或转移性疾病的分子和生物标志物定向治疗 \(NSCL-J\)](#)

[晚期或转移性疾病的全身治疗 \(NSCL-K\)](#)

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

寻找 NCCN 成员组织:

<https://www.nccn.org/home/member-institutions>。

NCCN 证据和共识分类: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

请参见 [NCCN 对证据和共识的分类](#)。

NCCN 首选分类:

所有建议均视为合理。

见 [NCCN 首选分类](#)

[分期 \(ST-1\)](#)

[缩略语 \(ABBR-1\)](#)

本 NCCN Guidelines® 是作者依据他们对当前所认可治疗方法的观点, 对证据和共识所作的陈述。如需参考或应用 NCCN Guidelines, 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, 以确定患者所需的护理和治疗。National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 对于指南内容、使用或应用不做任何表述或担保, 对于其任何方式的应用或使用不承担任何责任。本 NCCN Guidelines 的版权归 National Comprehensive Cancer Network® 所有。保留所有权利。未经 NCCN 明确书面许可, 不得以任何形式对 NCCN Guidelines 及其插图进行复制。©2023。



所有 NCCN 指南中的术语都在积极修改,以推进公平、包容和代表性的目标。

非小细胞肺癌 NCCN Guidelines 2023 年第 3 版相比 2023 年第 2 版的更新包括:

[MS-1](#)

- 更新了讨论,以反映算法的变化。

非小细胞肺癌 NCCN Guidelines 2023 年第 2 版相比 2023 年第 1 版的更新包括:

[NSCL-4](#)

- 在 II、IIIA 和 IIIB (T3、N2) 期中新增了帕博利珠单抗。

[NSCL-4A](#)

- 新增脚注 u:适用于肿瘤为 *EGFR* 外显子 19 缺失或外显子 21 L858R 突变或 *ALK* 重排阴性且既往接受过辅助化疗的患者。PD-L1 <1% 患者的获益尚不清楚。(也适用于 NSCL-6、NSCL-7、NSCL-10;以及 NSCL-E 2/3 上的文本)

[NSCL-E 2/3](#)

- 新增以下内容:
 - ▶ 帕博利珠单抗 200 mg 每 3 周一次,或 400 mg 每 6 周一次,最长 1 年
 - ▶ 帕博利珠单抗适用于可完全切除的 IIB–IIIA 期、IIIB (T3, N2) 期或高危 IIA 期 NSCLC、且 *EGFR* 外显子 19 缺失或外显子 21 L858R 突变或 *ALK* 重排阴性、且既往接受过辅助化疗、且无免疫检查点抑制剂禁忌症的患者。
 - ▶ 新增脚注 *:PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的禁忌症可能包括活动性或有既往记录的自身免疫性疾病和/或目前正在使用免疫抑制剂;已证明一些致癌驱动因素(即 *EGFR* 外显子 19 缺失或外显子 21 L858R、*ALK* 重排)与 PD-1/PD-L1 抑制剂的获益较少有关。

[NSCL-E 3/3](#)

- O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022;23:1274-1286.

非小细胞肺癌 NCCN Guidelines 2023 年第 1 版相比 2022 年第 6 版的更新包括:

[DIAG-A 1/3](#)

- 修改第 1 条:临床高度怀疑 IA+或 II 期肺癌的患者(根据危险因素和影像学表现)术前无需活检。
 - ▶ 新增了子条目 3:术前活检可能对适合接受术前全身治疗的临床 IB 或更高期患者有用。
- 新增了第 2 条:术前支气管镜检查也可能是组织诊断和/或纵隔分期(支气管内超声 [EBUS])的首选方法。
- 修改了第 3 条:如果既往未行支气管镜检查进行诊断或分期,则应在计划的手术切除期间行支气管镜检查首选,而不是作为一个单独程序。
- 修改了第 4 条:对于大多数临床 I 期或 II 期肺癌患者,建议手术切除之前进行侵入性纵隔分期(NSCL-2)。对于接受 EBUS/超声内镜(EUS)分期的患者,这通常应该作为一个单独程序以进行评估。
 - ▶ 修改子条目 1:对于接受纵隔镜检查的患者,首选将侵入性纵隔分期(纵隔镜检查)作为计划切除术前的初始步骤(在同一麻醉过程中),而不是作为一个单独程序。对于接受支气管内超声(EBUS)/内镜超声(EUS)分期的患者,如果无法进行现场快速细胞学判读,则可能需要单独的程序进行评估。(修改了最后一句并移至第 4 条)
- 新增了脚注 1 的参考文献: IJsseldijk MA, et al. *J Thorac Oncol* 2019;14:583-595

**非小细胞肺癌 NCCN Guidelines 2023 年第 1 版相比 2022 年第 6 版的更新包括：****DIAG-A 2/3**

- 修改了第 2 条子条目 2:有关可疑 I 至 III 期肺癌的最佳诊断步骤决策,应由以胸部肿瘤实践为主的胸部放射科医生、介入放射科医生、和胸外科医生和肺科医生作出。多学科评估还应包括一名拥有先进支气管镜诊断技术专业经验的肺科医生或胸外科医生。

DIAG-A 3/3

- 第 1 子条目;修改了第 3 菱形标记第一分条:必要时,EBUS 可进入 2R/2L、3P、4R/4L、7、10R/10L、11-13 和其他肺门淋巴结区。

NSCL-1

- 修改脚注 f:对于 IIIB 和 III 期肺癌通常考虑一种以上治疗方式(手术、放疗或全身化疗治疗)的患者,应进行多学科综合评估。

NSCL-2

- 修改了脚注 i:当周围型实体肿瘤(肺外三分之一) $<4\text{ cm}$ 且纯非实体瘤 $<3\text{ cm}$,CT 和 PET 检查淋巴结阴性时,纵隔淋巴结阳性的可能性较低。因此,在这些情况下,治疗前切除未病理学纵隔评估是可选的。对于中央型肿瘤,建议行侵入性纵隔分期。
- 新增脚注 j:对于身体状况不适合手术的患者,虽然通常首选纵隔活检,但在选定患者中,风险可能大于获益。

NSCL-3

- 治疗前评估
 - ▶ 新增:围手术期治疗评估(也适用于 NSCL-5、NSCL-8)
- 初始治疗
 - ▶ 手术修改:手术探查和切除 + 纵隔淋巴结清扫或术前全身治疗后的全身淋巴结取样(如果有计划)。(也适用于 NSCL-7、NSCL-9、NSCL-10)
- 脚注移至 NSCL-E:手术评估后,有可能接受辅助化疗的患者可用诱导全身治疗作为替代方案。(也适用于 NSCL-7、NSCL-9 和 NSCL-10)
- 修改了脚注至移至 NSCL-E:检测 PD-L1 状态、EGFR 突变和 ALK 重排(II-III A、IIIB 期 [T3,N2]) 和手术组织或活检的 PD-L1 状态(II-III A 期)。分子和生物标志物分析原则(NSCL-H)。(也适用于 NSCL-6、NSCL-7)
- 修改了脚注 r:高危因素的例子可能包括低分化肿瘤(包括肺神经内分泌肿瘤[不包括分化良好的神经内分泌肿瘤])、血管浸润、楔形切除、肿瘤 $>4\text{ cm}$ 、脏层胸膜受累和淋巴结状态不明(Nx)。确定辅助化疗治疗时,这些因素单独一个可能不是指征,但应予考虑。(也适用于 NSCL-4A)
- 删除脚注:不推荐德瓦鲁单抗用于根治性手术切除后的患者。(也适用于 NSCL-6、NSCL-7、NSCL-9、NSCL-12、NSCL-13)

**非小细胞肺癌 NCCN Guidelines 2023 年第 1 版相比 2022 年第 6 版的更新包括：****NSCL-4**

• 辅助治疗措辞修改

▶ IB 期 (T2a, N0)

◊ 对于高危患者, 化疗, 和继以奥希替尼 (*EGFR* 外显子 19 缺失或外显子 21 L858R)

▶ IIA 期 (T2b, N0)

◊ 对于高危患者, 化疗, 和继以阿特珠单抗或奥希替尼 (*EGFR* 外显子 19 缺失或外显子 21 L858R)

▶ IIB 期 (T1abc-T2a, N1 和 T3, N0; T2b, N1), IIIA 期 (T1-2, N2; T3, N1), IIIB 期 (T3, N2); 阴性切缘

◊ 化疗 (1 类) 和继以阿特珠单抗或奥希替尼 (*EGFR* 外显子 19 缺失或外显子 21 L858R)**NSCL-4A**• 修改了脚注 w: 适用于 PD-L1 $\geq 1\%$ NSCLC 且 *EGFR* 外显子 19 缺失或外显子 21 L858R 突变或 *ALK* 重排阴性且既往接受过辅助化疗的患者。(也适用于 NSCL-6、NSCL-7; 以及 NSCL-E 2/3 上的文本)**NSCL-6**

• 辅助治疗措辞修改

▶ 手术 + 化疗, 和继以阿特珠单抗或奥希替尼

NSCL-7

• 辅助治疗措辞修改

▶ 化疗, 和继以阿特珠单抗或奥希替尼

NSCL-9

• T1-2、T3 (除浸润性), N2 淋巴结阳性, M0

• 诱导全身化疗治疗 \pm RT**NSCL-10**

• 辅助治疗措辞修改

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

◊ 新增: 化疗, 继以阿特珠单抗或奥希替尼

• 新增脚注 u 和 w:

NSCL-11

• 澄清了疑似或确诊多发性肺癌

• 新增了临床表现后的多学科综合评估, 并与肺癌筛查指南相关联

• 将基于症状的管理替换为以下内容:

▶ 疾病稳定或生长非常缓慢

▶ 主要结节有生长证据

• 新增脚注 bb: 多学科综合评估, 包括胸放射科、肺科、胸外科、肿瘤内科和放射肿瘤科。

• 修改脚注 cc: 可以观察到发展为症状性风险较低的病灶 (如生长缓慢的亚实性小结节)。但是, 如果病灶显示生长加速或实性成分增加或 FDG 摄取增加, 即使很小发展为有症状或出现症状的风险增加 (如亚实性结节即使在很小时生长加速或实性成分增加或 FDG 吸收增加), 也应考虑治疗。

NSCL-14

• 确认的有限转移灶更改为确认的有限进展

• 多发转移灶更改为多发病灶

• 修改了脚注 ff: 包括特定 M1c 期且转移灶数量和体积有限的患者, 这些患者应接受根治性局部治疗。有限数量尚无定论, 但临床试验已包括 3 至 5 处转移灶。临床试验包括多达 3 至 5 个进展部位。

续

更新



非小细胞肺癌 NCCN Guidelines 2023 年第 1 版相比 2022 年第 6 版的更新包括：

NSCL-21

- 有限转移灶更改为有限进展 (也适用于 NSCL-22、NSCL-27、NSCL-28、NSCL-30)
- 修改了脚注 uu: 有限数量尚无定论, 但临床试验已包括 3 至 5 处转移灶。临床试验包括多达 3 至 5 个进展部位。(也适用于 NSCL-22、NSCL-27、NSCL-28、NSCL-30)
- 修改了脚注 vv: 进展时考虑行活检以排除 SCLC 转化 (约 6%) 并评估耐药机制 (也适用于 NSCL-22)

NSCL-24

- 新增脚注 ccc: 如果患者既往接受过莫博替尼, 则可以使用 Amivantamab-vmjw, 反之亦然, 因为这些药物具有不同的作用机制。

NSCL-25

- 新增了阿达格拉西布 (Adagrasib) 作为后续治疗选择。
- 新增脚注 fff: 如果既往未接受过 KRAS G12C 靶向治疗, 则可以在至少一线治疗 (或二线及以上) 后使用索托拉西布或阿达格拉西布。
- 新增了脚注 ggg: 阿达格拉西布和索托拉西布具有相似的作用机制, 不建议在疾病进展时在这两种药物之间切换。

NSCL-30

- 后续治疗
 - ▶ 脑
 - ◇ 恩曲替尼 (如果既往接受过克唑替尼或塞色瑞替尼治疗) 或劳拉替尼 (如果既往未接受过)

NSCL-31

- 一线治疗
 - ▶ 腺癌 (NSCL-K 1/5) 或鳞状细胞癌 (NSCL-K 2/5) 的全身治疗
 - ◇ 从“某些情况下有用”更改为“其他推荐”

NSCL-A 2/4

- NSCLC 分类
 - ▶ 第 1 条; 修改了第 4 子条: 大细胞癌: 未分化 NSCC, 缺乏小细胞癌、腺癌或鳞状细胞癌的细胞学、结构及组化特征。诊断需要对切除肿瘤进行充分采样并进行免疫组织化学染色, 以排除腺癌 (TTF-1, napsin A) 和鳞状细胞 (p40, p63)。不能根据非切除或细胞学标本做出此诊断和。

NSCL-B 2/4

- 切缘和淋巴结评估
 - ▶ 修改了第 5 条: 病理 II 期临床 IB 期或以上或存在高危因素的患者应转诊至肿瘤内科进行评估。

NSCL-C 1/11

- 一般原则
 - ▶ 新增了第 5 条: 高度适形放疗, 例如 IMRT 或质子治疗, 应在既往放疗的背景下使用, 并可能采用超分割, 以降低毒性风险。

NSCL-C 3/11

- 早期 NSCLC
 - ▶ 修改了第 4 条: 对于接受手术治疗的患者, 不建议行术后放疗 (PORT), 除非切缘阳性或分期上升至 N2 (对于分期上升至 N2 的患者, 请参见本节中的局部晚期 NSCLC)



非小细胞肺癌 NCCN Guidelines 2023 年第 1 版相比 2022 年第 6 版的更新包括：

NSCL-C 4/11

• 局部晚期 NSCLC

- ▶ 修改了第 4 条：术前全身化疗治疗和术后放疗是可切除 IIIA 期 NSCLC 疾病另一种患者的一种选择（最低限度的 N2 且可肺叶切除治疗）
- ▶ 修改了第 5 条：术前同步化疗/放疗是可切除 IIIA 期 NSCLC 患者的另一种选择，（最低限度的 N2 且可肺叶切除治疗）推荐用于可切除肺上沟肿瘤。
- ▶ 修改了第 8 条：在临床 I/II 期，手术时分期上升至 N2+ 且病灶完全切除的患者中，两项随机研究并未显示 PORT 的总体生存获益，尽管局部控制得到显著改善。在非随机分析中，作为术后化疗的辅助手段，PORT 似乎能显著提高生存率。虽然无公认的最佳顺序，但术后放疗通常在辅助，或对于（是后给予）选定高危 N2 病灶患者，例如囊外扩散、多站受累、淋巴结清扫/取样不充分和/或拒绝或不耐受辅助全身治疗，通常在术后化疗后考虑 PORT 对切缘阳性者行同步化疗。为了最大限度地减少潜在的肺和心脏毒性，首选高度适形放疗技术，例如 IMRT 或质子治疗。
- ▶ 删除条目：不推荐 PORT 用于病理 N0-1 期疾病患者，因其与死亡率增加相关，至少在使用较早期的 RT 技术时如此。

NSCL-C 5/11

• 常规分割放疗治疗局部晚期 NSCLC

- ▶ 第 1 条；修改了第 2 子条：欧洲正在进行的 LungART 和 PORT-C 试验为 PORT 技术提供了有用指南。首选高度适形技术以最大限度地减少肺部和心脏剂量。

NSCL-C 10/11

• 新增了参考文献 61 和 62：

Le Pechoux C, et al. Postoperative radiotherapy versus no postoperative radiotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer and proven mediastinal N2 involvement (Lung ART): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022;23:104-114.

Hui Z, et al. Effect of postoperative radiotherapy for patients with pIIIA-N2 non-small cell lung cancer after complete resection and adjuvant chemotherapy: the phase 3 PORT-C randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2021;7:1178-1185.

• 移除参考文献：

Kunitoh H, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiotherapy followed by surgical resection in patients with superior sulcus non-small-cell lung cancers: report of Japan Clinical Oncology Group trial 9806. *J Clin Oncol* 2008;26:644-649.

Francis S, et al. Sequencing of postoperative radiotherapy and chemotherapy for locally advanced or incompletely resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:333-341.

NSCL-E 1/3

• 标题从新辅助与辅助治疗全身治疗方案更改为围手术期全身治疗

• 本页包含新辅助全身治疗

- 新增了第 1 条：应对所有患者进行术前治疗评估，对于肿瘤 ≥ 4 cm 或淋巴结阳性且无免疫检查点抑制剂禁忌症的患者，应重点考虑纳武单抗 + 化疗。否则，对于不适合免疫检查点抑制剂的患者，请参考新辅助全身治疗。
- 建议根据患者是否适合免疫检查点抑制剂列出
- 新增脚注*：PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的禁忌症可能包括活动性或有既往记录的自身免疫性疾病和/或目前正在使用免疫抑制剂；已证明一些致癌驱动因素（即 EGFR 外显子 19 缺失或 L858R、ALK 重排）与 PD-1/PD-L1 抑制剂的获益较少有关。



非小细胞肺癌 NCCN Guidelines 2023 年第 1 版相比 2022 年第 6 版的更新包括：

NSCL-E 2/3

- 本页包含辅助全身治疗
- 既往辅助全身治疗后的全身治疗
 - ▶ 奥希替尼或阿特珠单抗的标准扩展至包括 IIIB 期 (T3, N2)

NSCL-G

- 免疫接种
 - ▶ 新增了第 4 和 5 子条
 - ◇ 按照 CDC 的指导接种 COVID 疫苗
 - ◇ 肝炎疫苗接种

NSCL-H 2/7

- 检测方法
 - ▶ 第 1 个菱形标记下的新条目：最常见的基于 NGS 的广泛基因组检测方法可有效利用有限的活检组织，同时最大限度地利用诊断基因组信息。NCCN 承认，许多目前可用于对 NSCLC 进行完全基因分型的基于 NGS 的检测方法超过了 CPT 编码规范使用的 50 个基因极限阈值；因此，对于大于 50 个基因的基因组，遵循这些建议可能是可行的。单一检测或有限数量检测的组合可能是合适的。
 - ▶ 修改第 2 个菱形标记：如果可行，推荐此时通过广泛的基于专家组的方法进行检测，最常用 NGS。对于广泛检测无可识别的驱动癌基因的患者（尤其是从不吸烟的患者），考虑基于 RNA 的 NGS（如果尚未进行），以最大程度检测融合事件。
 - ▶ 修改第 3 个菱形标记：实时聚合酶链反应 (PCR) 可高度针对性地使用（针对特定突变）。采用这种技术时，只能评估测定方法所针对的那些特定改变，并且必须考虑特定测定方法检测范围之外的突变可能性。
 - ▶ 修改了第 7 个菱形标记，增加了句子：荧光原位杂交 (FISH) 分析用于拷贝数、扩增以及结构改变（如基因重排）等许多分析检查。在某些情况下，FISH 可能对基因扩增事件具有更好的敏感性。
 - ▶ 增加了新章节：标本选择
 - ◇ 使用组织和外周血的检测平台是可用的
 - ◇ 使用组织样本进行检测需要采集合适的样本
 - 使用 NSCLC 肿瘤组织检测到的改变可以最直接地归因于肿瘤
 - 如果测定方法存在与数量不足相关的技术故障，则可能需要考虑替代检测方式。
 - ◇ 使用外周血的检测（最常见的是基于血浆的游离细胞/循环肿瘤 [cf/ct] DNA 检测）可以与基于组织的检测结合使用，以实现推荐生物标志物的基因分型。
 - 许多（但不是全部）cfDNA 检测采用了基于 NGS 的技术。下面进一步阐述了 cfDNA 检测的技术优势和局限性

**非小细胞肺癌 NCCN Guidelines 2023 年第 1 版相比 2022 年第 6 版的更新包括：****NSCL-H 3/7**• **EGFR 基因突变**

- ▶ 第 5 菱形标记;第 1 分条;修改了第 2 子条:EGFRex20 插入/重复与针对 EGFRex20 事件设计的特异性靶向后续治疗药物的反应性相关。临床研究中最常见的 EGFRex20 插入/重复是 insASV、insSVD 和 insNPH,尽管包括广泛的其他改变。目前尚无证据表明特定改变类型会影响对这类靶向治疗激酶抑制剂的反应概率。

NSCL-H 4/7• **BRAF 点突变**

- ▶ 修改第 1 个菱形标记: BRAF 突变可见于 NSCLC。特定突变的出现导致氨基酸 600 位改变 (最常见的是 p.V600E, 但很少有 p.V600K、p.V600D 或其他变化), 与对口服 BRAF 和 MEK 抑制剂联合治疗的反应性相关。

NSCL-H 5/7• **KRAS 点突变**

- ▶ 移除菱形标记: KRAS 突变与对 EGFR TKI 治疗的反应性降低有关。
- 增加了 ERBB2 (Erb-B2 受体酪氨酸激酶 2) /HER2 基因突变的新章节。

NSCL-H 6/7

- 删除条目: 在无法在治疗开始前合力完成所有生物标志物完整评估的情况下, 若有病灶可进行采样和检测, 可考虑在一线治疗期间进展时重复广泛检测或选定生物标志物检测。
- 第 3 条; 新增了第 1 子条: 对于任何接受靶向治疗进展的患者, 组织学转化 (例如小细胞) 是一种可能的耐药机制。应考虑对进展性病变进行组织活检, 以评估形态学和生物标志物分析。
- 第 3 条; 第 2 子条; 修改了第 1 菱形标记: 对于已经接受 EGFR TKI 治疗、具有潜在 EGFR 敏感突变患者, 合适的检测最低限度应包括高敏感性 p.T790M 评估; 无 p.T790M 证据时, 检测其他可能耐药机制 (MET 扩增、ERBB2 扩增) 可用于指导患者接受其他治疗。存在 p.T790M 的患者可接受三代 EGFR TKI 治疗。
- 第 3 条; 第 2 子条; 修改了第 3 菱形标记, 增加了句子: 在这种情况下, 检测方法的选择会影响识别亚克隆事件的能力。

NSCL-H 7/7• **血浆游离细胞/循环肿瘤 DNA 检测:**

- 第 6 子条; 修改了第 2 菱形标记: 在初始诊断时, 如果在病理学确认 NSCLC 诊断后无足够材料进行分子分析, 则可以应该使用游离细胞/循环肿瘤 DNA 进行分析; 然而, 仅如果计划应该计划对所有未确定致癌驱动因素的患者进行基于组织的后续分析 (参见 NSCL-18, 了解有可用靶向治疗选择的致癌驱动基因)。
- 第 6 子条; 新增了第 4 个菱形标记: 在初始诊断环境中, 如果基于组织的及时检测的可行性不确定, 则同时进行 cfDNA 检测可能有助于生物标志物评估, 以选择治疗方法, 前提是上述限制考虑了阴性结果。

NSCL-J 1/6• **KRAS G12C 突变; 后续治疗**

- ▶ 新增了阿达格拉西布作为治疗选择

NSCL-J 5/6

- 新增参考文献 15: Janne PA, et al. Adagrasib in non-small-cell lung cancer harboring a KRAS G12C mutation. N Engl J Med 2022;387:120-131.



肺癌的预防和筛查

- 肺癌是一种独特的疾病, 因其主要致病因素是某个行业生产和推销的成瘾性产品。大约 85% 至 90% 的病例是由于主动吸烟或被动 (二手) 吸烟导致。降低肺癌死亡率需要有效的公共卫生政策, 以防止开始吸烟。美国食品药品监督管理局 (FDA) 监管烟草制品及其他控烟措施。
- 持续吸烟与第二原发性癌、治疗并发症、药物相互作用、其他烟草相关医疗状况、生活质量下降和生存期缩短有关。
- 普通外科医生关于主动吸烟 (http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/2004/pdfs/executivesummary.pdf) 和二手烟的报告表明, 两者均会引起肺癌。有证据表明, 与吸烟者共同生活相关的二手烟暴露会导致罹患肺癌的风险增加 20% 至 30% (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44324>)。应告知每个人有关吸烟和烟草烟雾暴露可对健康产生危害、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烟雾暴露。
- 肺癌的致癌物中还包括高度成瘾性物质 (尼古丁), 从而使这一问题更加复杂。降低肺癌死亡率需要广泛贯彻卫生保健研究和质量机构 (AHRQ) 指南 (<http://www.ahrq.gov/professionals/clinicians-providers/guidelines-recommendations/tobacco/index.html>) 以发现、劝告和治疗尼古丁成瘾患者。
- 吸烟者或有吸烟史者患肺癌的风险明显增高; 对于这些患者, 尚无可用的化学预防药物。如果可能, 应鼓励这些患者参加化学预防试验。
- 对于吸烟或既往吸烟的肺癌高危患者, 推荐采用低剂量 CT (LDCT) 进行肺癌筛查 (参见 [肺癌筛查 NCCN Guidelines](#))。
- 见 [戒烟 NCCN Guidelines](#)。

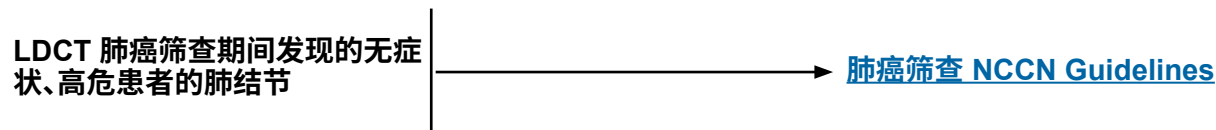
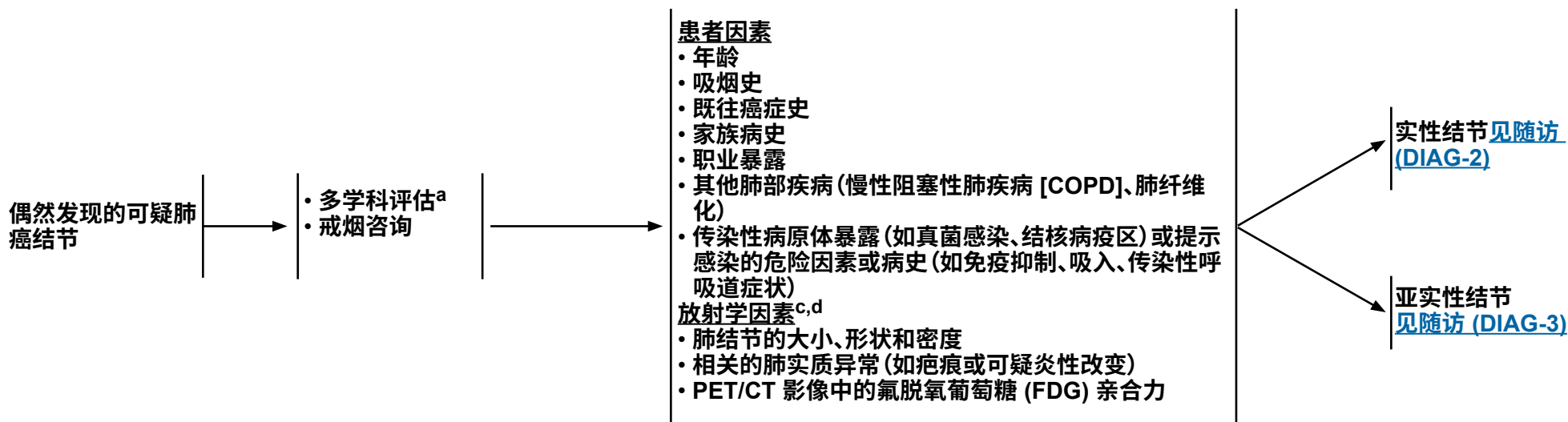
注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



临床表现

风险评估^b



^a 多学科评估 (包括胸外科医生、胸部放射科医生和肺科医生) 共同确定癌症诊断的可能性以及最佳诊断或随访策略。

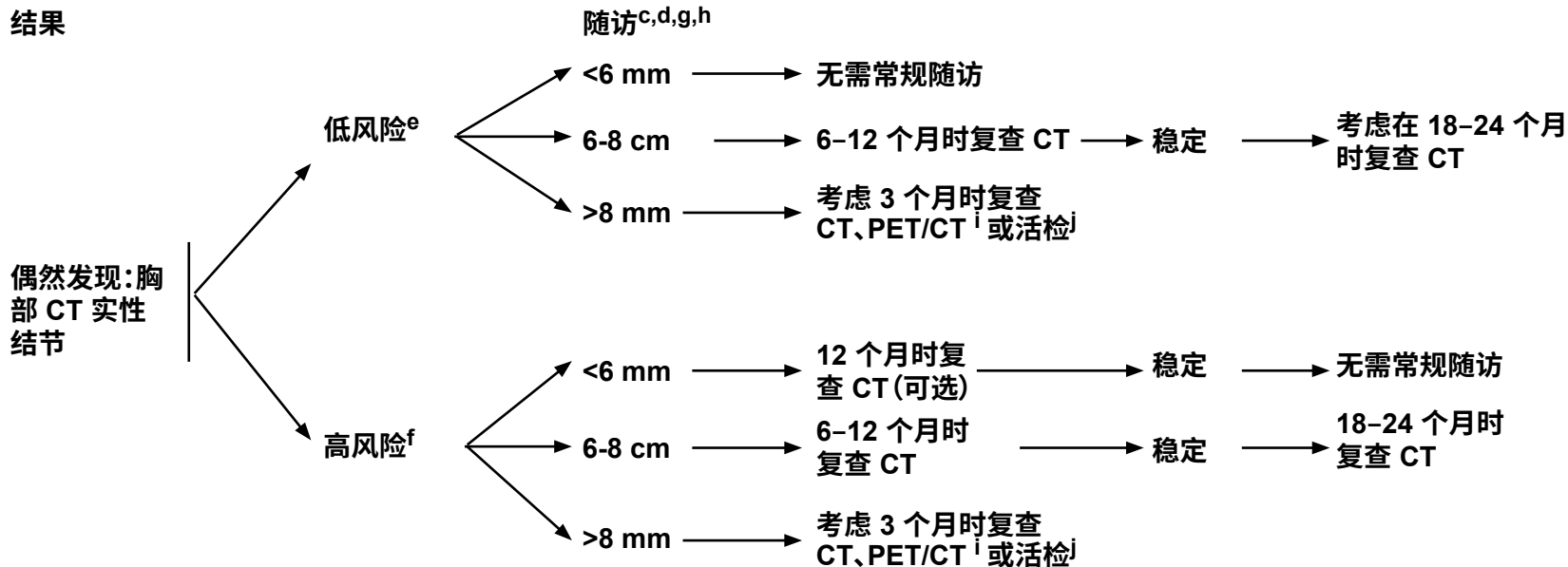
^b 风险计算可用于对患者个体和放射学因素进行量化,但不能代替拥有肺癌诊断丰富经验的多学科诊断团队的评估。

^c [诊断评估原则 \(DIAG-A 1/3\)](#)。

^d 最重要的放射学因素是与以前的影像学检查相比结节发生变化还是稳定。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



^c 诊断评估原则 (DIAG-A 1/3)。

^d 最重要的放射学因素是与以前的影像学检查相比结节发生变化还是稳定。

^e 低危 = 几乎不吸烟或无吸烟史或其他已知危险因素。

^f 高危 = 吸烟史或其他已知危险因素。已知的风险因素包括一级亲属有肺癌病史;石棉、氡或铀暴露。

^g 非实性(毛玻璃)结节可能需要更长时间随访,以排除惰性腺癌。

^h 改编自 Fleischner 学会指南: MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, et al. Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology* 2017;284:228-243. © Radiological Society of North America. Fleischner 学会指南不指导是否需要对比剂或 LDCT 是否合适。除非需要对比剂强化以获得更好的诊断分辨率,否则首选 LDCT。

ⁱ 行颅底至膝关节或全身 PET/CT 检查。PET 结果阳性定义为肺部结节的标准摄取值 (SUV) 大于基线纵隔血池。PET 扫描结果阳性可以是感染或炎症所致,包括无肺癌的局部感染和肺癌伴相关(如阻塞性)感染,以及肺癌相关炎症(如淋巴结、肺实质、胸膜)。PET 扫描假阴性可以是小结节、低细胞密度(非实质结节或肺内磨玻璃密度影 [GGO]) 或肿瘤的 FDG 亲合性低(如原位腺癌 [旧称支气管肺泡癌]、类癌)所致。

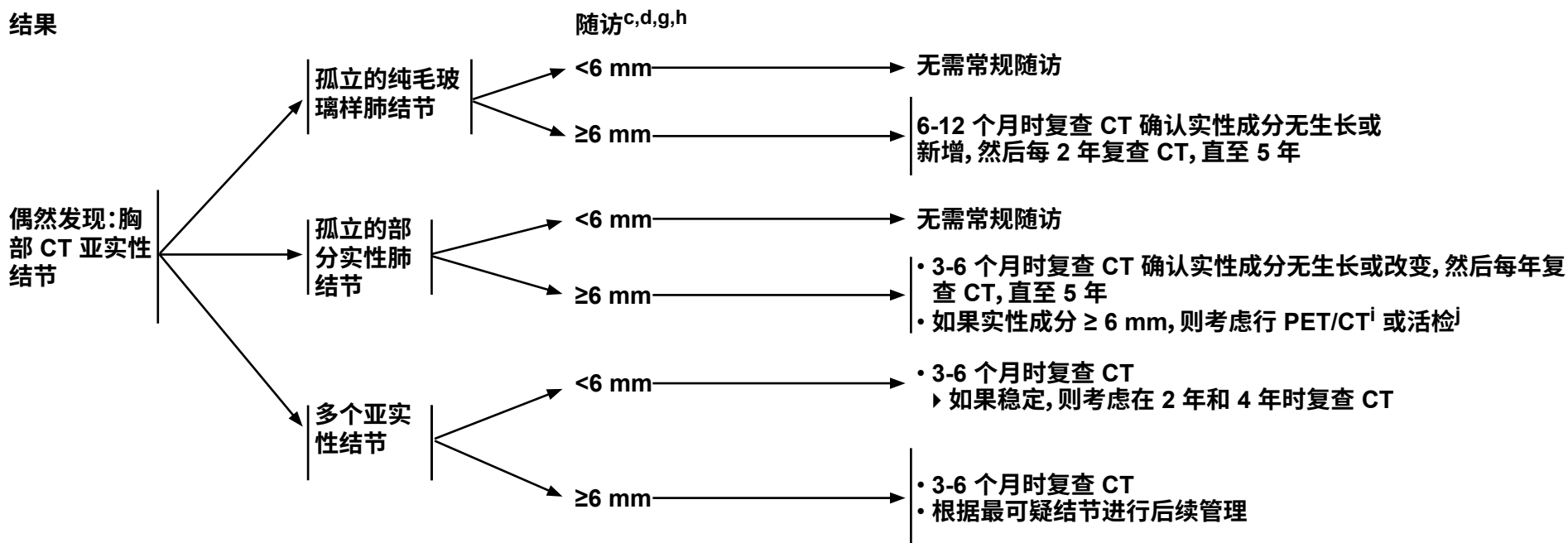
^j 若在无组织确认的情况下计划进行经验性治疗,要求进行多学科评估,至少包括介入放射学、胸外科和介入性肺病,以确定最安全、最有效的活检方法,或者就活检风险过高或难度过大以及患者无需组织确认就可以继续治疗的问题达成共识。(Ijsseldijk MA, et al. *J Thorac Oncol* 2019;14:583-595.)

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



结果



^c 诊断评估原则 (DIAG-A 1/3)。

^d 最重要的放射学因素是与以前的影像学检查相比结节发生变化还是稳定。

^g 非实性 (毛玻璃) 结节可能需要更长时间随访, 以排除惰性腺癌。

^h 改编自 Fleischner 学会指南: MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, et al. Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: From the Fleischner Society 2017. Radiology 2017;284:228-243. ©Radiological Society of North America. Fleischner 学会指南不指导是否需要对比剂或 LDCT 是否合适。除非需要造影剂强化以获得更好的诊断分辨率, 否则首选 LDCT。

ⁱ 行颅底至膝关节或全身 PET/CT 检查。PET 结果阳性定义为肺结节中的 SUV 大于基线纵隔血池。PET 扫描结果阳性可以是感染或炎症所致, 包括无肺癌的局部感染和肺癌伴相关 (如阻塞性) 感染, 以及肺癌相关炎症 (如淋巴结、肺实质、胸膜)。PET 扫描假阴性可以是小结节、低细胞密度 (非实性结节或 GGO) 或肿瘤的 FDG 亲合性低 (如原位腺癌 [旧称支气管肺泡癌]、类癌) 所致。

^j 若在无组织确认的情况下计划进行经验性治疗, 要求进行多学科评估, 至少包括介入放射学、胸外科和介入性肺病, 以确定最安全、最有效的方法, 或者就活检风险过高或难度过大以及患者无需组织确认就可以继续治疗的问题达成共识。(Ijsseldijk MA, et al. J Thorac Oncol 2019;14:583-595.)

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



诊断评估原则

- 临床高度怀疑 IA 期肺癌患者 (根据危险因素和影像学表现) 术前无需活检。
 - ▶ 活检增加时间成本、费用和程序风险, 治疗决策可能不需要。
 - ▶ 如果强烈怀疑非肺癌诊断, 术前活检可能是合理的, 并可用空芯针活检或细针穿刺 (FNA) 活检确诊。
 - ▶ 术前活检可能对适合接受术前全身治疗的临床 IB 或更高期患者有用。
 - ▶ 如果术中诊断看似困难或风险很高, 则行术前活检可能就是合适的。¹
 - ▶ 如果术前未获得组织诊断, 则在行肺叶切除、双叶切除或全肺切除术之前, 必须行术中诊断 (如楔形切除或针吸活检)。¹
- 术前支气管镜检查也可能是组织诊断和/或纵隔分期 (支气管内超声 [EBUS]) 的首选方法。
- 如果既往未行支气管镜检查进行诊断或分期, 则应在计划的手术切除期间行支气管镜检查, 而不是作为一个单独程序。
 - ▶ 手术切除前必须进行支气管镜检查 (NSCL-2)。
 - ▶ 手术前单独的支气管镜检查对治疗决策而言可能是不需要的, 而且会增加时间、成本和手术风险。
 - ▶ 如果中央型肺癌需要对活检、手术计划 (如潜在袖状切除) 或术前气道准备 (如阻塞性病变的取芯) 进行手术前评估, 术前气管镜检查可能是合适的。
 - ▶ 术前支气管镜检查也可能是组织诊断和/或纵隔分期 (EBUS) 的首选方法。
- 对于大多数临床 I 期或 II 期肺癌患者, 建议手术切除之前进行侵入性纵隔分期 (NSCL-2)。对于接受 EBUS/超声内镜 (EUS) 分期的患者, 这通常应该作为一个单独程序以进行病理评估。
 - ▶ 对于接受纵隔镜检查 having mediastinoscopy 的患者, 首选将侵入性纵隔分期 (纵隔镜检查) 作为计划切除术前的初始步骤 (在同一麻醉过程中), 而不是作为一个单独程序。
 - ▶ 单独的分期操作会增加时间、成本、治疗协调、不便以及额外麻醉风险。
 - ▶ 对于临床分期高度怀疑淋巴结为 N2 或 N3 或无法获得术中细胞学或冰冻切片者, 需要行术前侵入性纵隔分期。

¹ 患者要求在肺叶切除术、双肺叶切除术或全肺切除术前进行非小细胞肺癌 (NSCLC) 组织确认。若术前或术中组织诊断发现有风险或不可靠, 建议进行多学科评估, 至少包括介入放射学、胸外科和介入性肺病, 以确定最安全、最有效的活检方法, 或者就活检风险过高或难度过大以及患者无需组织确认就可以继续解剖切除的问题达成共识。(IJsseldijk MA, et al. J Thorac Oncol 2019;14:583-595.)

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



诊断评估原则

- 对于怀疑非小细胞肺癌 (NSCLC) 的患者, 多种技术可以获得组织诊断。
 - ▶ 应常规使用的诊断工具包括:
 - ◇ 痰细胞学检查
 - ◇ 支气管镜活检和经支气管针吸活检 (TBNA)
 - ◇ 影像引导经胸穿刺空芯针活检 (首选) 或 FNA
 - ◇ 胸腔穿刺术
 - ◇ 纵隔镜
 - ◇ 电视辅助胸腔镜手术 (VATS) 和开放手术活检
 - ▶ 为活检提供重要辅助策略的诊断工具包括:
 - ◇ EBUS 引导活检
 - ◇ EUS 引导活检
 - ◇ 导航支气管镜
 - ◇ 机器人支气管镜检查
- 对于患者个体, 首选诊断策略取决于肿瘤大小及部位、病灶位于纵隔还是远处、患者特征 (如肺的病理改变和/或其他重要并发症) 以及本地经验和专业知识。
 - ▶ 选择最佳诊断步骤时应考虑的因素包括:
 - ◇ 预期诊断率 (灵敏性)
 - ◇ 诊断准确性, 包括特异性, 尤其是阴性诊断检查的可靠性 (即真阴性)
 - ◇ 足够的组织样本量用于诊断和分子学检测
 - ◇ 手术侵入性和风险
 - ◇ 评估效率
 - 操作的路径和时序
 - 同步分期是有益的, 因其可避免额外活检或操作。最好对可达到最高分期的病理组织进行活检 (即活检可疑的转移灶或纵隔淋巴结, 而非肺部病灶)。因此临床高度怀疑侵袭性、晚期肿瘤时, 通常最好在诊断性活检部位前行 PET/CT 影像检查。
 - ◇ 可用的技术和专业知识
 - ◇ 从 PET/CT 影像获知的目标活检部位肿瘤活性
 - ▶ 有关可疑 I 至 III 期肺癌的最佳诊断步骤决策, 应由以胸部肿瘤实践为主的胸部放射科医生、介入放射科医生、胸外科医生和肺科医生 作出。多学科评估还应包括一名拥有先进支气管镜诊断技术专业经验的肺科医生或胸外科医生。

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



诊断评估原则

- ▶ 首次诊断检查首选创伤最小而效率最高的活检。
 - ◇ 中央型肿块和可疑气管内受累患者应行气管镜检查。
 - ◇ 周围型(肺外 1/3) 结节患者可能因导航气管镜、放射超声内镜(径向 EBUS) 或经胸针吸活检(TTNA) 获益。
 - ◇ 可疑结节患者应行 EBUS、EUS、导航支气管镜下或纵隔镜活检。
 - 必要时 EBUS 可进入 2R/2L、3P、4R/4L、7、10R/10L、11–13 和其他肺门淋巴结区。
 - 对于 EBUS-TBNA 阴性的临床(PET 和/或 CT) 阳性纵隔恶性肿瘤, 应在手术切除之前行后续纵隔镜检查。
 - 如果临床可疑, EUS 引导活检可进一步进入第 5、7、8 和 9 站淋巴结。
 - 如果临床可疑, TTNA 和前纵隔切开术(即 Chamberlain 手术) 可进一步进入前纵隔(5 和 6 站) 淋巴结。如果因邻近主动脉而无法进行 TTNA, 则也可以选择 VATS 活检。
 - ◇ EUS 也可为检查左侧肾上腺提供可靠方法。
 - ◇ 快速现场评价(ROSE)(如果可用) 有助于提高诊断和分子收率。
 - ◇ 肺癌伴胸腔积液患者应行胸腔穿刺术和细胞学检查。初次胸腔穿刺术细胞学检查结果阴性并不能排除胸膜受累。在根治性治疗前应该考虑再行胸腔穿刺和/或胸腔镜评估胸膜情况。
 - ◇ 对于怀疑孤立性转移疾病的患者, 如果可行, 应对该部位行组织学证实。
 - ◇ 对于怀疑转移性疾病的患者, 如果可行, 应对这些转移部位之一进行确认。
 - ◇ 基于临床高度怀疑可能存在多处转移灶的患者, 如果这些转移灶活检在技术上存在困难或风险很大, 则应行原发肺部病灶或纵隔淋巴结活检。

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

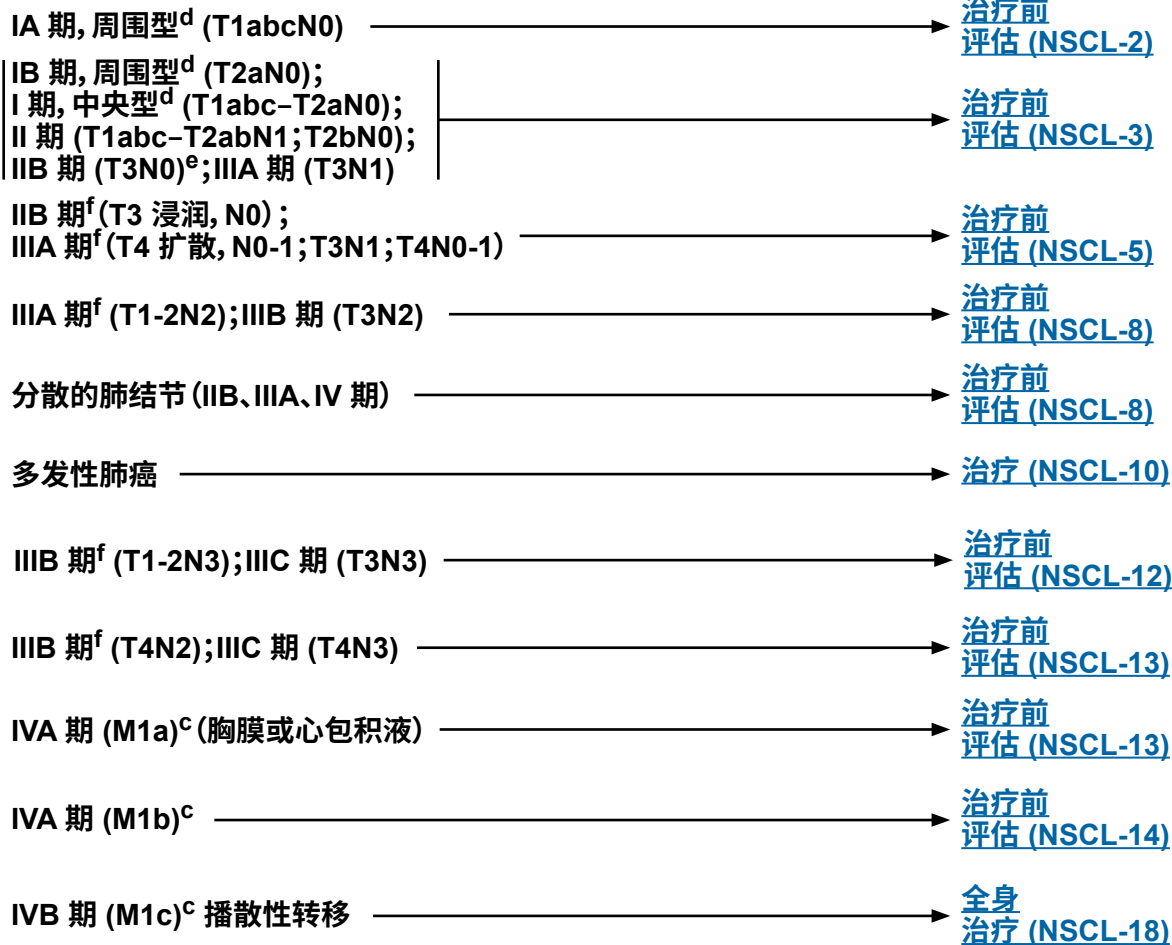
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



非小细胞肺癌的 初始评估 病理诊断

- NSCLC →
- 病理学审查^a
 - 病史与体检(包括体能状态 + 体重减轻)^b
 - 胸部和上腹部增强 CT, 包括肾上腺
 - CBC、血小板
 - 化学特征
 - 戒烟建议、咨询和药物治疗
 - ▶ 应用 5A 框架:
询问、建议、评估、帮助、安排
<http://www.ahrq.gov/clinic/tobacco/5steps.htm>
 - 综合姑息治疗^c
([姑息治疗 NCCN Guidelines](#))
 - 有关帮助对老年人进行 NSCLC 最佳评估和管理的工具, 见[老年人肿瘤学 NCCN Guidelines](#)

临床分期



^a 病理学检查原则 ([NSCL-A](#))。

^b 加强虚弱或老年患者评估可以更好预测各种治疗方式(尤其是手术)后的并发症。尚未建立首选的虚弱评估系统。

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

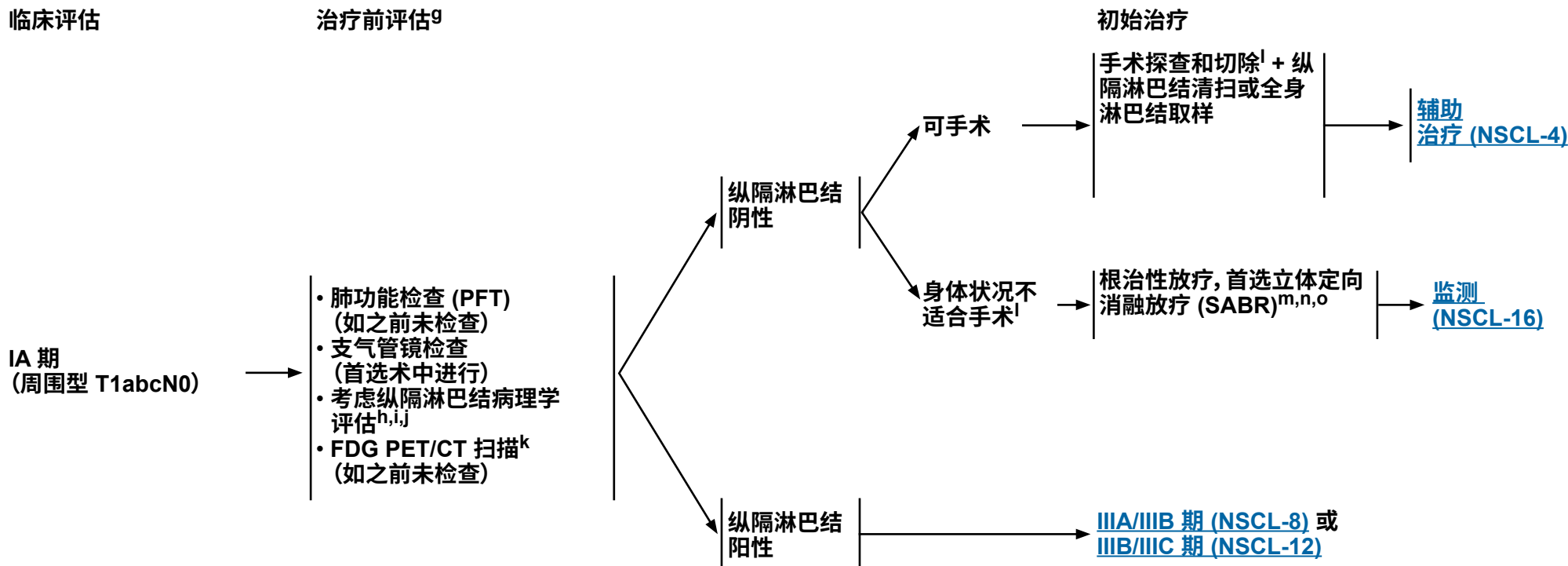
^d 基于胸部 CT: 周围型 = 肺外三分之一; 中央型 = 肺内三分之二。

^e T3N0 与大小或卫星结节有关。

^f 对于通常考虑一种以上治疗方式(手术、放疗 [RT] 或 全身治疗)的患者, 应进行多学科综合评估。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



^g 检查未按优先顺序列出, 而是依临床情况、机构程序和对资源的审慎使用而定。

^h 评估方法包括纵隔镜检查、纵隔切开术、EBUS、EUS 和 CT 引导下活检。对于 EBUS-TBNA 阴性的临床 (PET 和/或 CT) 阳性纵隔恶性肿瘤, 应在手术切除之前行后续纵隔镜检查。

ⁱ 当周围型肿瘤 (肺外三分之一) <3 cm, CT 和 PET 检查淋巴结阴性时, 纵隔淋巴结阳性的可能性较低。因此, 在这些情况下, 治疗前病理学纵隔评估是可选的。对于中央型肿瘤, 建议行侵入性纵隔分期。

^j 对于身体状况不适合手术的患者, 虽然通常首选纵隔活检, 但在选定患者中, 风险可能大于获益。

^k 行颅底至膝关节或全身 PET/CT 检查。对 PET/CT 扫描发现的远隔阳性病变需要病理学或其他影像学确认。如果 PET/CT 扫描纵隔淋巴结阳性, 则该淋巴结情况需要病理学证实。

^l 手术治疗原则 (NSCL-B)。

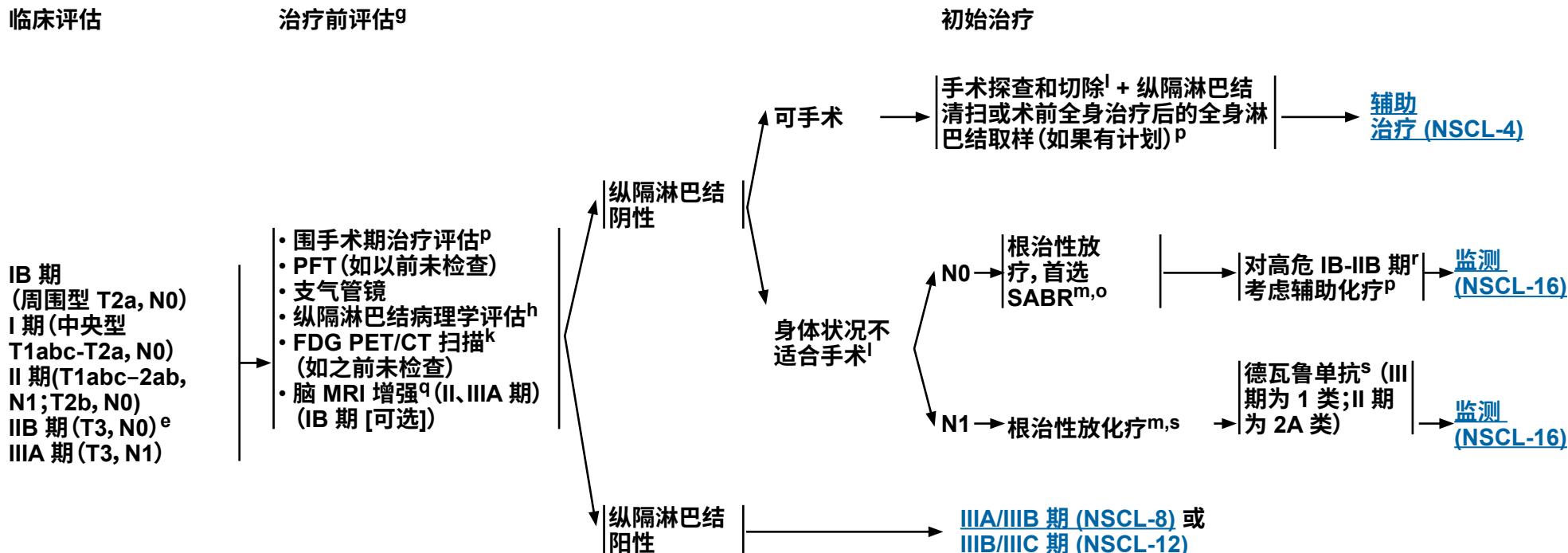
^m 放射治疗原则 (NSCL-C)。

ⁿ 图像引导热消融 (IGTA) 治疗 (例如, 冷冻、微波、射频) 是不接受 SABR 或根治性放疗的特定患者的一种选择。图像引导热消融治疗原则 (NSCL-D)。

^o 若在无组织确认的情况下计划进行经验性治疗, 要求进行多学科评估, 至少包括介入放射学、胸外科和介入性肺病, 以确定最安全、最有效的活检方法, 或者就活检风险过高或难度过大以及患者无需组织确认就可以继续治疗的问题达成共识。(Jsseldijk MA, et al. J Thorac Oncol 2019;14:583-595.)

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



^e T3N0 与大小或卫星结节有关。

^g 检查未按优先顺序列出, 而是依临床情况、机构程序和对资源的审慎使用而定。

^h 评估方法包括纵隔镜检查、纵隔切开术、EBUS、EUS 和 CT 引导下活检。对于 EBUS-TBNA 阴性的临床 (PET 和/或 CT) 阳性纵隔恶性肿瘤, 应在手术切除之前行后续纵隔镜检查。

^k 行颅底至膝关节或全身 PET/CT 检查。对 PET/CT 扫描发现的远隔阳性病变需要病理或其他影像学确认。如果 PET/CT 扫描纵隔淋巴结阳性, 则该淋巴结情况需要病理学证实。

^l [手术治疗原则 \(NSCL-B\)](#)。

^m [放射治疗原则 \(NSCL-C\)](#)。

^o 若在无组织确认的情况下计划进行经验性治疗, 要求进行多学科评估, 至少包括介入放射学、胸外科和介入性肺病, 以确定最安全、最有效的活检方法, 或者就活检风险过高或难度过大以及患者无需组织确认就可以继续治疗的问题达成共识。(Ijsseldijk MA, et al. J Thorac Oncol 2019;14:583-595.)

^p [围手术期全身治疗 \(NSCL-E\)](#)。

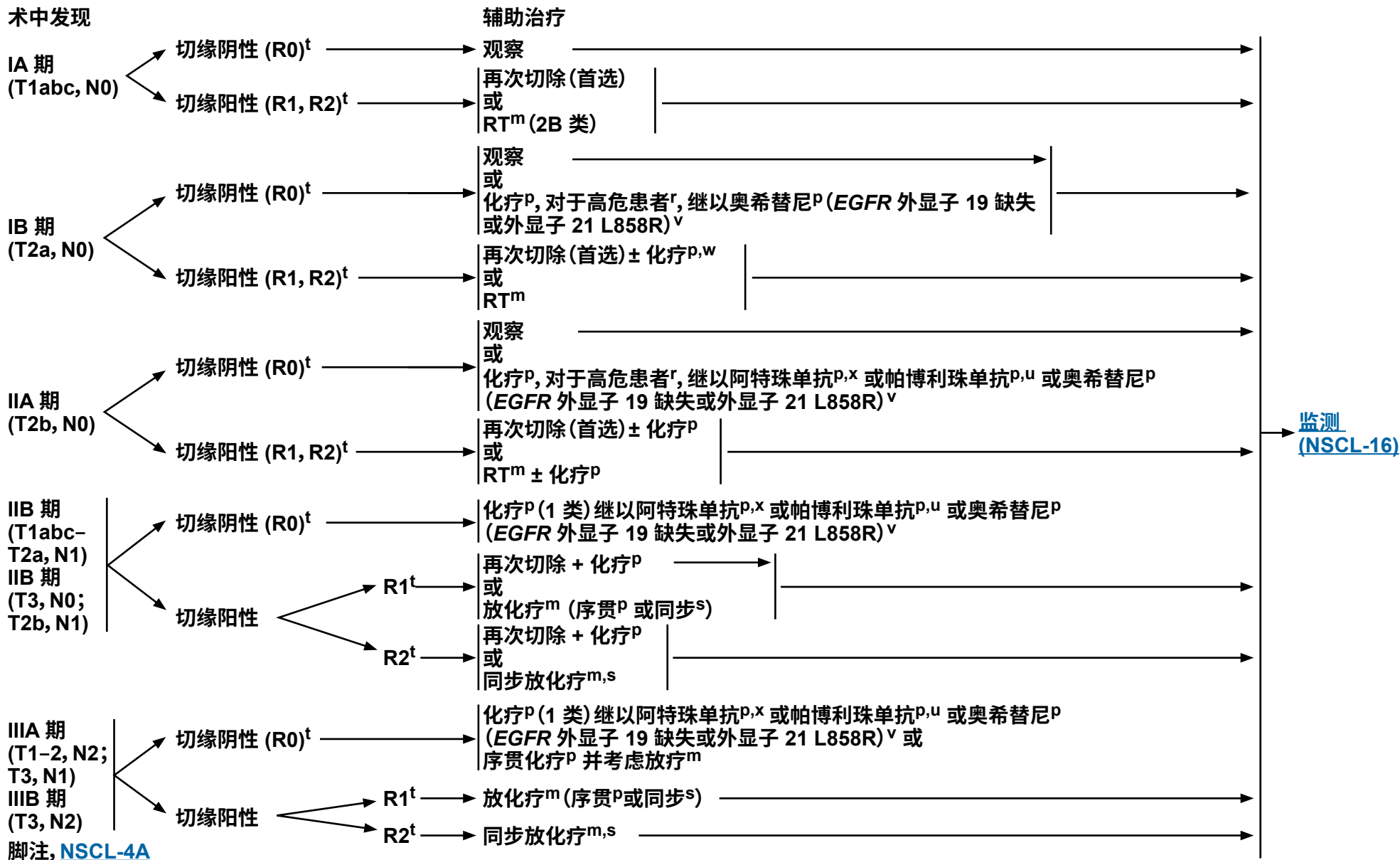
^q 如果无法行 MRI, 则行头部增强 CT。

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

^s [同步放化疗方案 \(NSCL-F\)](#)。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



脚注, [NSCL-4A](#)

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



脚注

^m [放射治疗原则 \(NSCL-C\)](#)。

^p [围手术期全身治疗 \(NSCL-E\)](#)。

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

^s [同步放化疗方案 \(NSCL-F\)](#)。

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

^u 适用于肿瘤为 *EGFR* 外显子 19 缺失或外显子 21 L858R 突变或 *ALK* 重排阴性且既往接受过辅助化疗的患者。PD-L1 <1% 患者的获益尚不清楚。

^v 适用于既往接受辅助化疗或无资格接受铂基化疗的 *EGFR* 外显子 19 缺失或外显子 21 L858R 突变患者。

^w 评估是否需要辅助化疗时, 肿瘤增大是重要评估变量。

^x 适用于 PD-L1 ≥1% 且 *EGFR* 外显子 19 缺失或外显子 21 L858R 突变或 *ALK* 重排阴性且既往接受过辅助化疗的患者

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



临床评估

治疗前评估

临床评估

IIB 期 (T3 浸润, N0), IIIA 期 (T4 扩散, N0-1; T3N1; T4N0-1)

- 围手术期治疗评估^p
- PFT (如以前未检查)
- 支气管镜
- 纵隔淋巴结病理学评估^h
- 脑部增强 MRI^q
- 脊柱 + 胸廓入口增强 MRI 检查邻近脊柱、锁骨下血管或臂丛神经的肺上沟病变
- FDG PET/CT 扫描^k (如之前未检查)

肺上沟肿瘤 → [治疗 \(NSCL-6\)](#)

胸壁 → [治疗 \(NSCL-7\)](#)

近端气道或纵隔 → [治疗 \(NSCL-7\)](#)

IIIA 期 (T4N0-1) → [治疗 \(NSCL-7\)](#)

无法切除的疾病 → [治疗 \(NSCL-7\)](#)

纵隔淋巴结阳性 → [IIIA/IIIB 期 \(NSCL-8\)](#)

转移性乳腺癌 → [有限转移灶的治疗 \(NSCL-14\)](#)
或
[远处转移灶的治疗 \(NSCL-17\)](#)

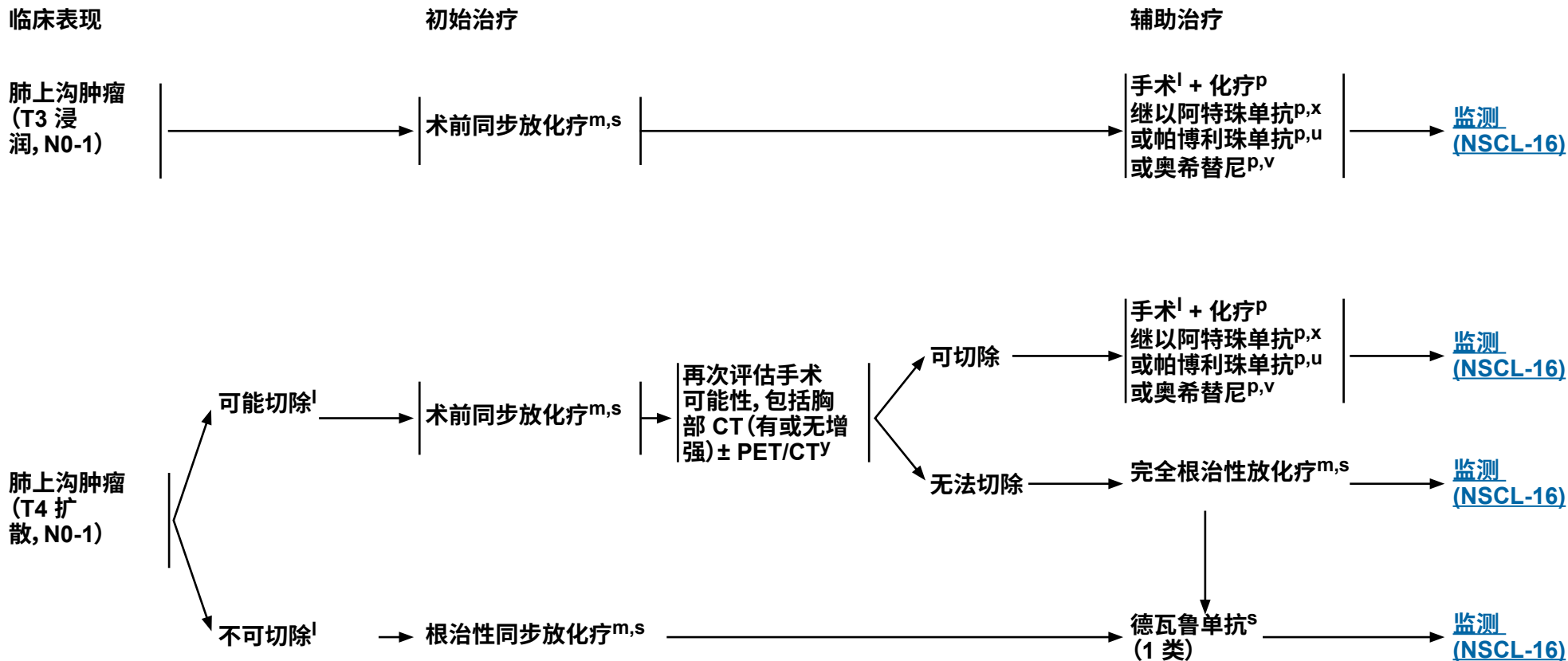
^h 评估方法包括纵隔镜检查、纵隔切开术、EBUS、EUS 和 CT 引导下活检。对于 EBUS-TBNA 阴性的临床 (PET 和/或 CT) 阳性纵隔恶性肿瘤, 应在手术切除之前行后续纵隔镜检查。

^k 行颅底至膝关节或全身 PET/CT 检查。对 PET/CT 扫描发现的远隔阳性病变需要病理或其他影像学确认。如果 PET/CT 扫描纵隔淋巴结阳性, 则该淋巴结情况需要病理学证实。

^p [围手术期全身治疗 \(NSCL-E\)](#)。

^q 如果无法行 MRI, 则行头部增强 CT。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



^l 手术治疗原则 (NSCL-B)。

^m 放射治疗原则 (NSCL-C)。

^p 围手术期全身治疗 (NSCL-E)。

^s 同步放化疗方案 (NSCL-F)。

^u 适用于肿瘤为 *EGFR* 外显子 19 缺失或外显子 21 L858R 突变或 *ALK* 重排阴性且既往接受过辅助化疗的患者。PD-L1 <1% 患者的获益尚不清楚。

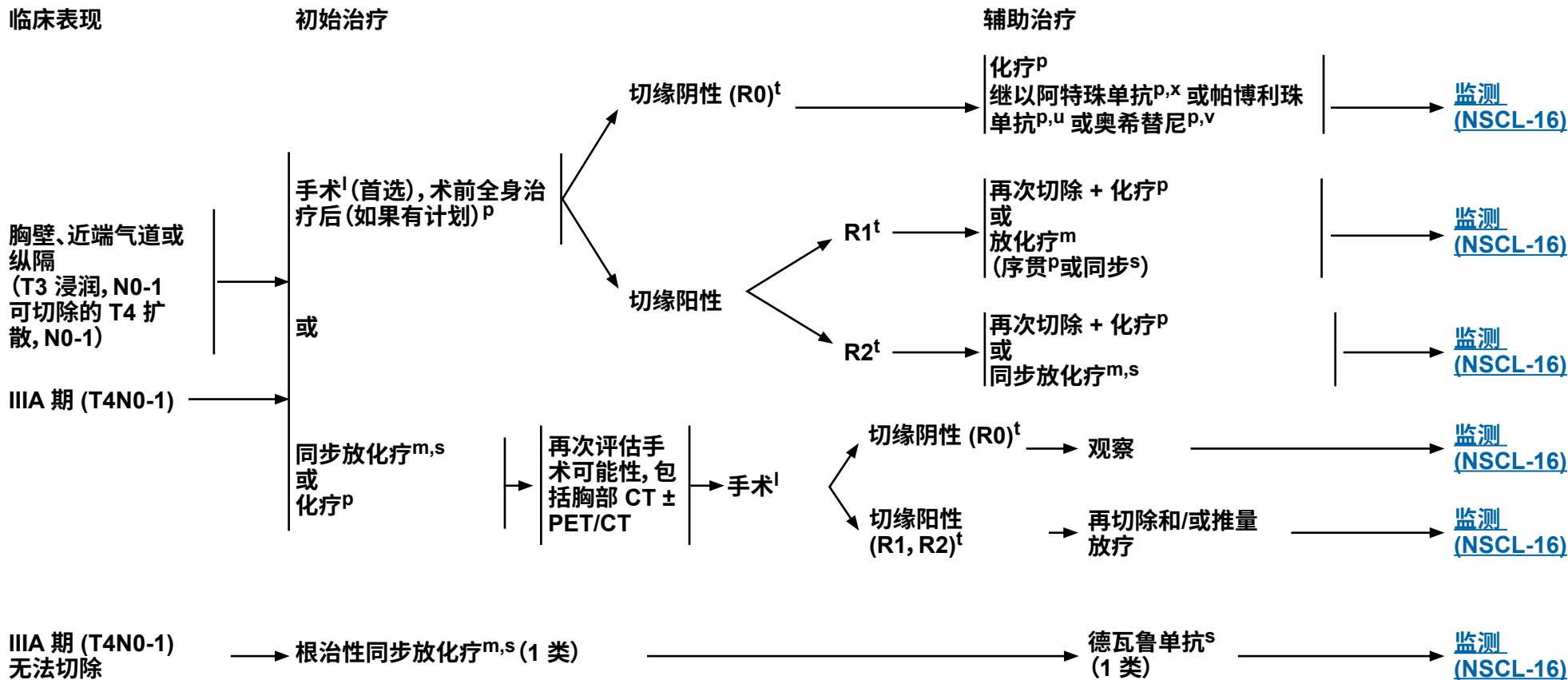
^v 适用于既往接受辅助化疗或无资格接受铂基化疗的 *EGFR* 外显子 19 缺失或外显子 21 L858R 突变患者。

^x 适用于 PD-L1 ≥1% 且 *EGFR* 外显子 19 缺失或外显子 21 L858R 突变或 *ALK* 重排阴性且既往接受过辅助化疗的患者。

^y 脊柱 + 胸廓入口增强 MRI 检查邻近脊柱、锁骨下血管或臂丛神经的肺上沟病变。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



^l 手术治疗原则 (NSCL-B)。

^m 放射治疗原则 (NSCL-C)。

^p 围手术期全身治疗 (NSCL-E)。

^s 同步放化疗方案 (NSCL-F)。

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

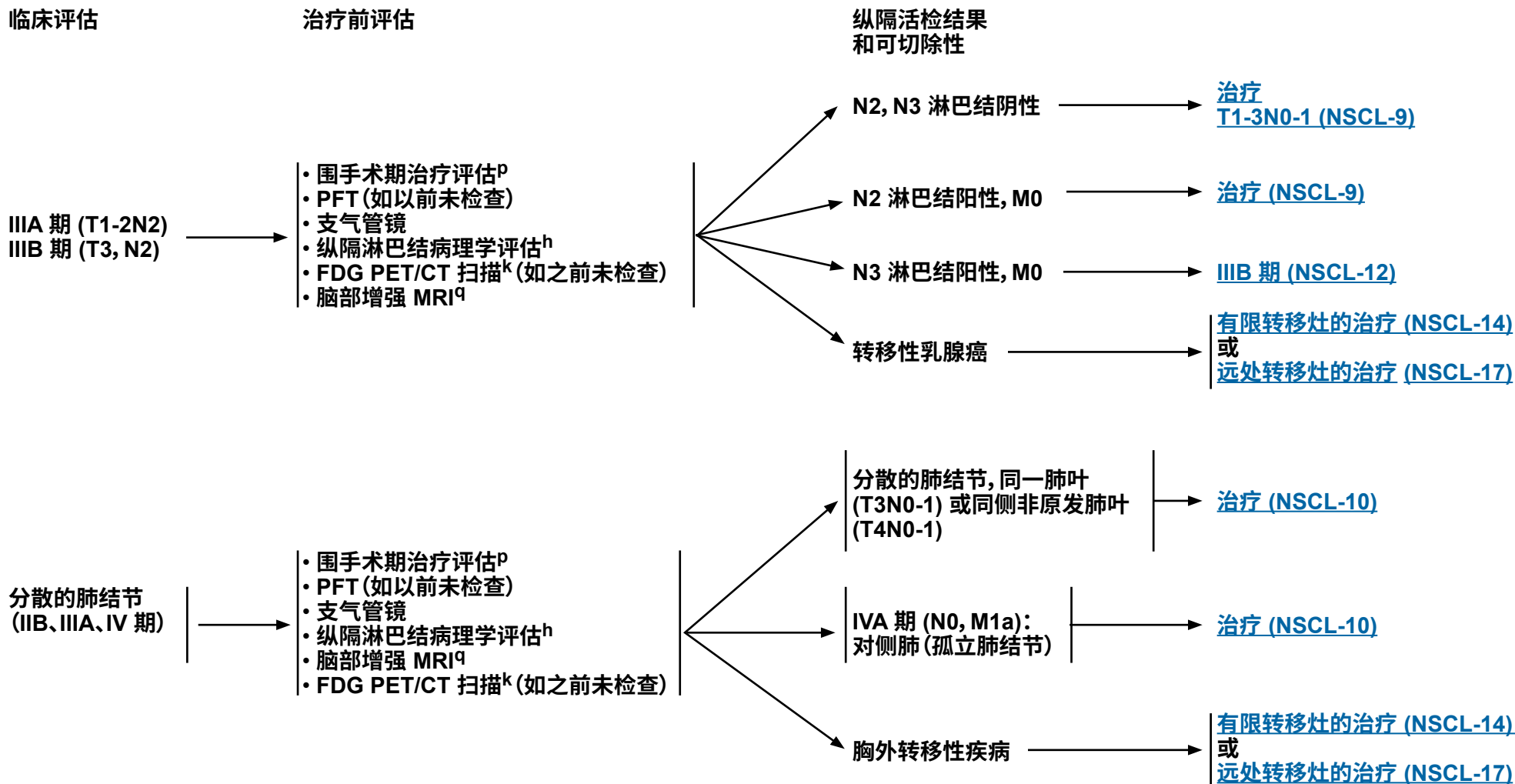
^u 适用于肿瘤为 EGFR 外显子 19 缺失或外显子 21 L858R 突变或 ALK 重排阴性且既往接受过辅助化疗的患者。PD-L1 <1% 患者的获益尚不清楚。

^v 适用于既往接受辅助化疗或无资格接受铂基化疗的 EGFR 外显子 19 缺失或外显子 21 L858R 突变患者。

^x 适用于 PD-L1 ≥1% 且 EGFR 外显子 19 缺失或外显子 21 L858R 突变或 ALK 重排阴性且既往接受过辅助化疗的患者。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



^h 评估方法包括纵隔镜检查、纵隔切开术、EBUS、EUS 和 CT 引导下活检。对于 EBUS-TBNA 阴性的临床 (PET 和/或 CT) 阳性纵隔恶性肿瘤, 应在手术切除之前行后续纵隔镜检查。

^k 行颅底至膝关节或全身 PET/CT 检查。对 PET/CT 扫描发现的远隔阳性病变需要病理或其他影像学确认。如果 PET/CT 扫描纵隔淋巴结阳性, 则该淋巴结情况需要病理学证实。

^P [围手术期全身治疗 \(NSCL-E\)](#)。

^q 如果无法行 MRI, 则行头部增强 CT。

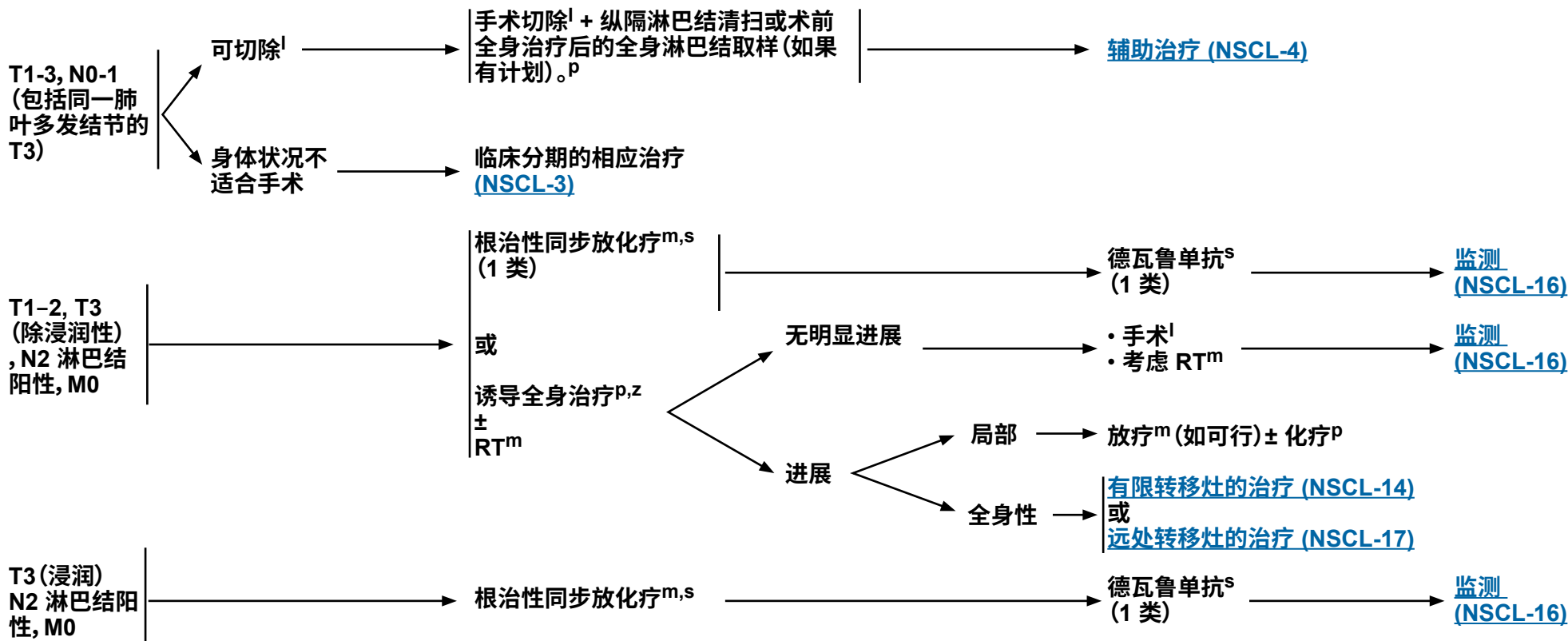
注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



纵隔活检结果

初始治疗

辅助治疗



^l 手术治疗原则 (NSCL-B)。

^m 放射治疗原则 (NSCL-C)。

^p 围手术期全身治疗 (NSCL-E)。

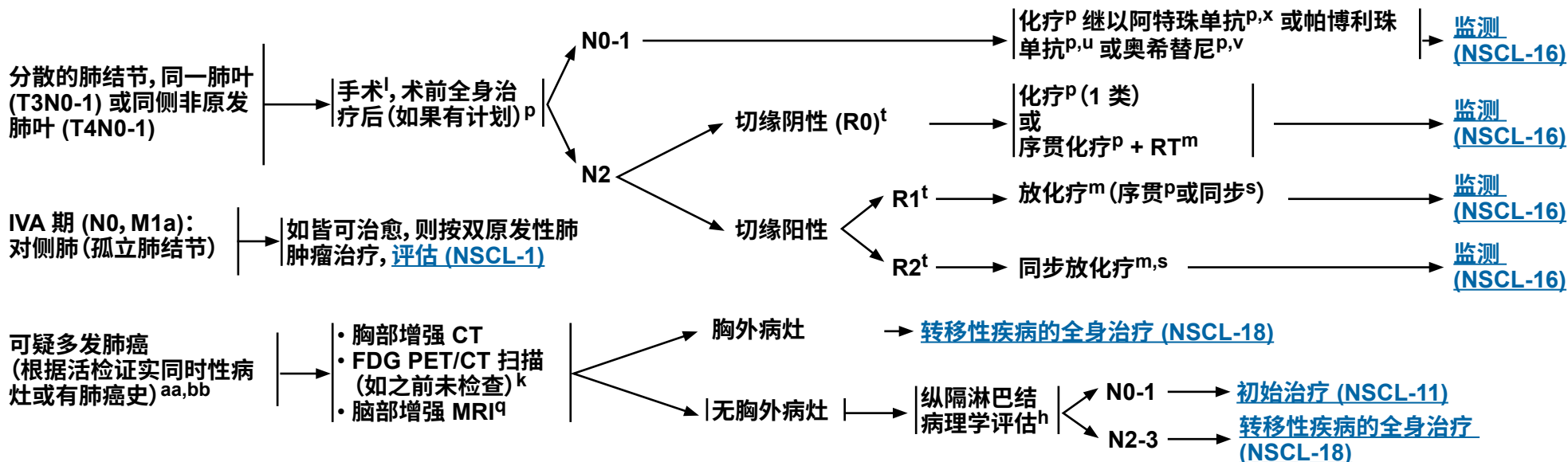
^s 同步放化疗方案 (NSCL-F)。

^z 胸部增强 CT 和/或 PET/CT 评估进展。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。

临床表现



^h 评估方法包括纵隔镜检查、纵隔切开术、EBUS、EUS 和 CT 引导下活检。对于 EBUS-TBNA 阴性的临床 (PET 和/或 CT) 阳性纵隔恶性肿瘤，应在手术切除之前行后续纵隔镜检查。

^k 行颅底至膝关节或全身 PET/CT 检查。对 PET/CT 扫描发现的远隔阳性病变需要病理或其他影像学确认。如果 PET/CT 扫描纵隔淋巴结阳性，则该淋巴结情况需要病理学证实。

^l [手术治疗原则 \(NSCL-B\)](#)。

^m [放射治疗原则 \(NSCL-C\)](#)。

^q 如果无法行 MRI，则行头部增强 CT。

^p [围手术期全身治疗 \(NSCL-E\)](#)。

^s [同步放化疗方案 \(NSCL-F\)](#)。

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

^u 适用于肿瘤为 *EGFR* 外显子 19 缺失或外显子 21 L858R 突变或 *ALK* 重排阴性且既往接受过辅助化疗的患者。PD-L1 <1% 患者的获益尚不清楚。

^v 适用于既往接受辅助化疗或无资格接受铂基化疗的 *EGFR* 外显子 19 缺失或外显子 21 L858R 突变患者

^x 适用于 PD-L1 ≥1% 且 *EGFR* 外显子 19 缺失或外显子 21 L858R 突变或 *ALK* 重排阴性且既往接受过辅助化疗的患者。

^{aa} 不同细胞类型 (例如鳞状细胞癌、腺癌) 的病灶通常是不同原发肿瘤。这种分析可能受到活检样本量较小的限制。但是，同一细胞类型的病灶并不一定是转移灶。可使用局部治疗的具有同期原发性肺癌临床、放射学或病理学特征的单个对侧肺结节 (例如，无病生存期长、毛玻璃样、组织学特征不同)，应考虑作为有资格接受局部治疗的可能的独立原发性癌症 ([NSCL-11](#))。多项研究表明，具有广泛基因覆盖的下一代测序 (NGS) 测试可以明确确定不同肺结节之间的克隆相关性。

^{bb} 关于亚实性肺结节的评估、检查和管理指南，见可疑肺癌结节的诊断性评估 ([DIAG-1](#))。

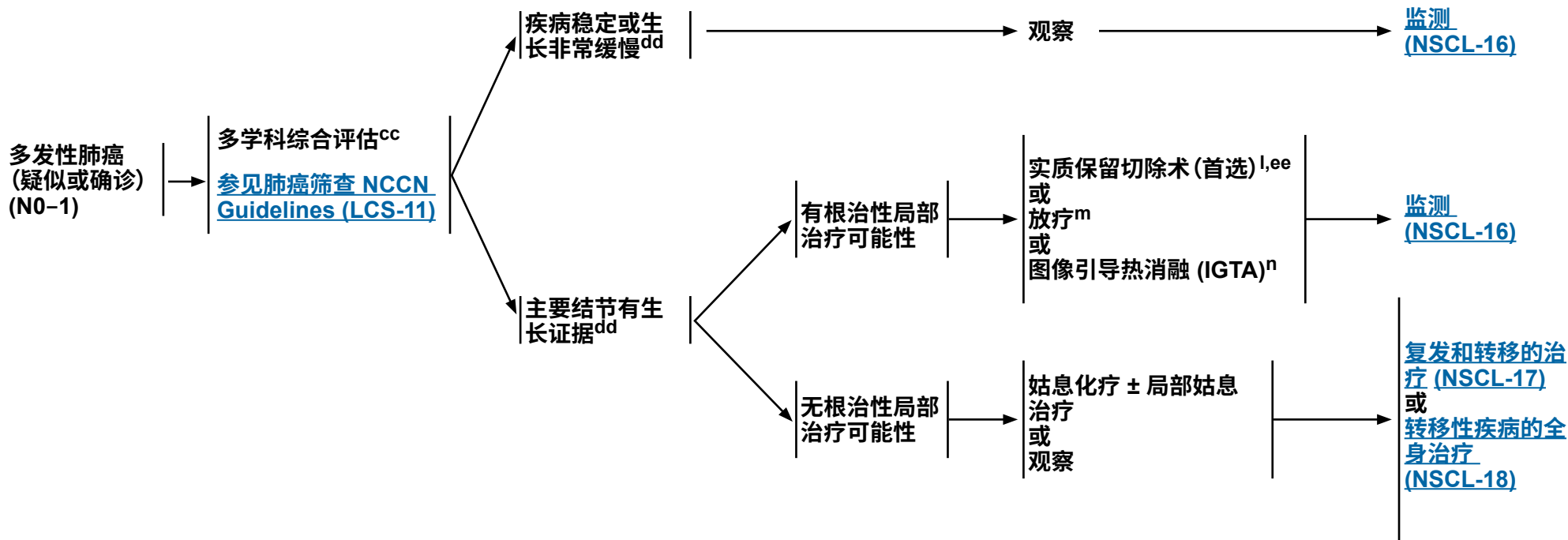
注：除非另有说明，所有推荐均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



临床表现

初始治疗



^l 手术治疗原则 (NSCL-B)。

^m 放射治疗原则 (NSCL-C)。

ⁿ IGTA 治疗 (例如, 冷冻、微波、射频) 是不接受 SABR 或根治性放疗的特定患者的一种选择。 [图像引导热消融治疗原则 \(NSCL-D\)](#)。

^{cc} 多学科综合评估, 包括胸放射科、肺科、胸外科、肿瘤内科和放射肿瘤科。

^{dd} 可以观察到发展为症状性风险较低的病灶 (如生长缓慢的亚实性小结节)。然而, 如果病灶表现为加速生长或实性成分增加或 FDG 摄取增加, 即使很小, 也应考虑治疗。

^{ee} 首选保留肺的切除术, 但肿瘤分布和机构专业经验应指导个体治疗计划。应在多学科环境 (即外科、放射肿瘤科、肿瘤内科、介入肿瘤科) 中对患者进行评估。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

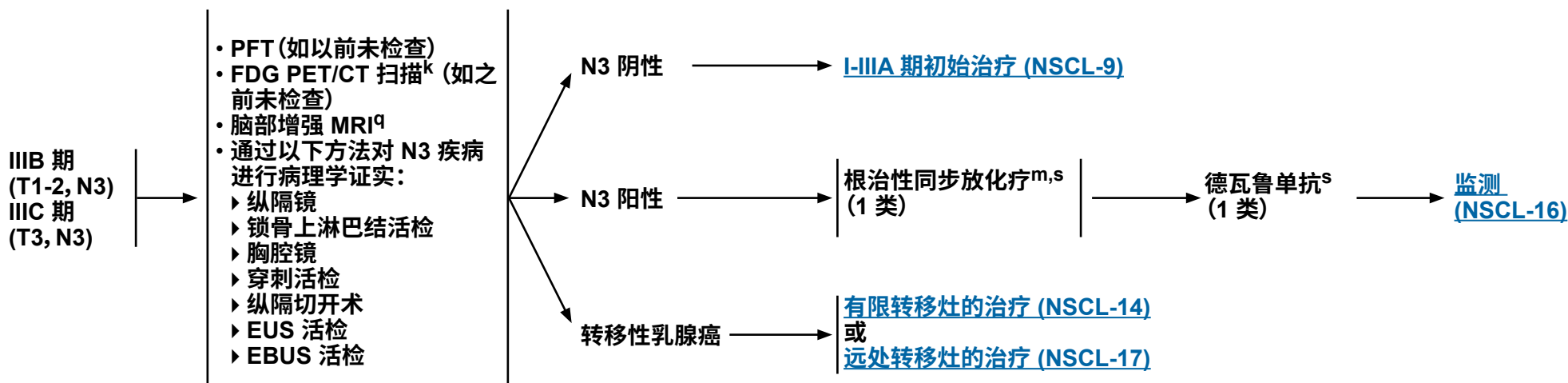
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



临床
评估

治疗前评估

初始治疗



^k 行颅底至膝关节或全身 PET/CT 检查。对 PET/CT 扫描发现的远隔阳性病变需要病理或其他影像学确认。如果 PET/CT 扫描纵膈淋巴结阳性，则该淋巴结情况需要病理学证实。

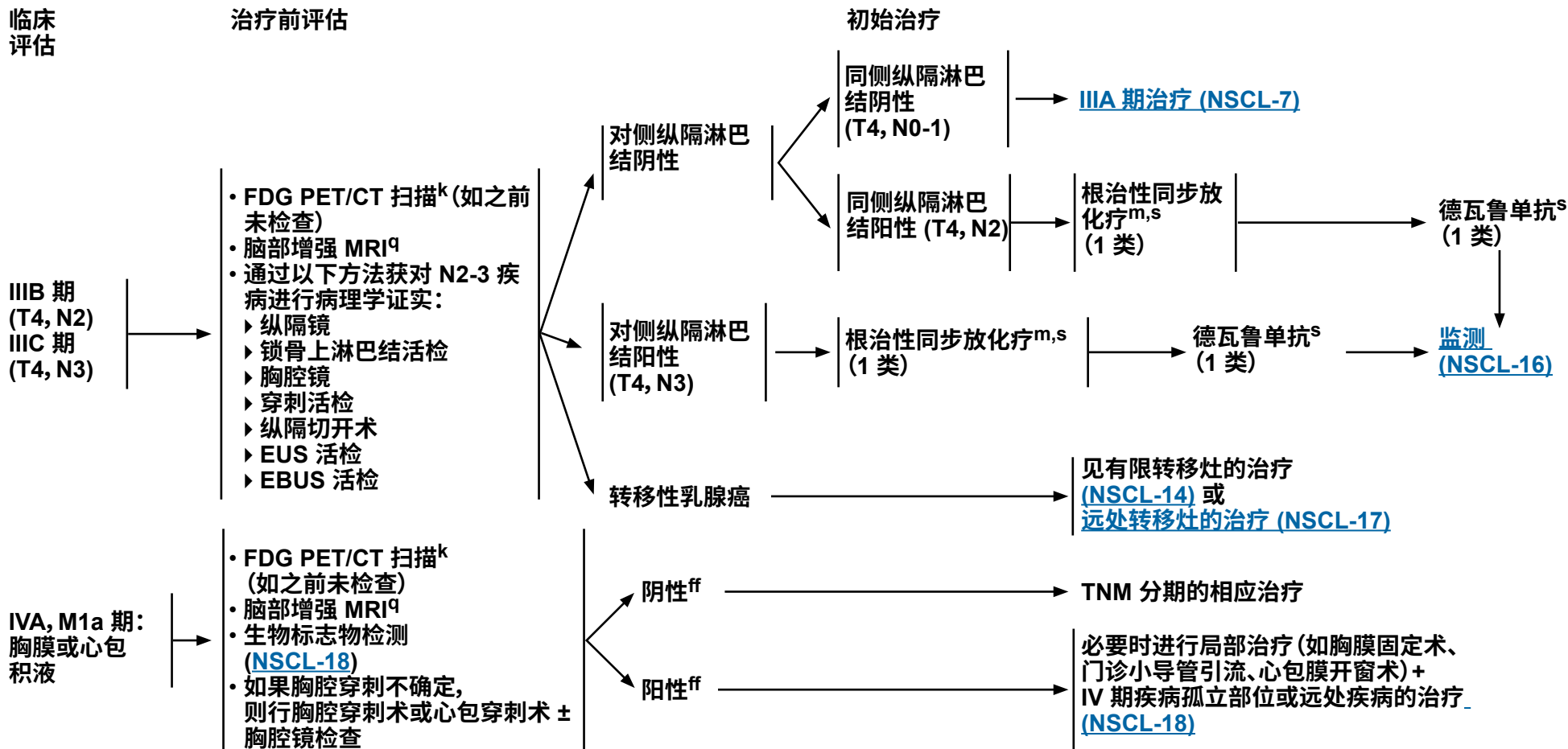
^m [放射治疗原则 \(NSCL-C\)](#)。

^q 如果无法行 MRI，则行头部增强 CT。

^s [同步放化疗方案 \(NSCL-F\)](#)。

注：除非另有说明，所有推荐均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



^k 行颅底至膝关节或全身 PET/CT 检查。对 PET/CT 扫描发现的远隔阳性病变需要病理或其他影像学确认。如果 PET/CT 扫描纵隔淋巴结阳性, 则该淋巴结情况需要病理学证实。

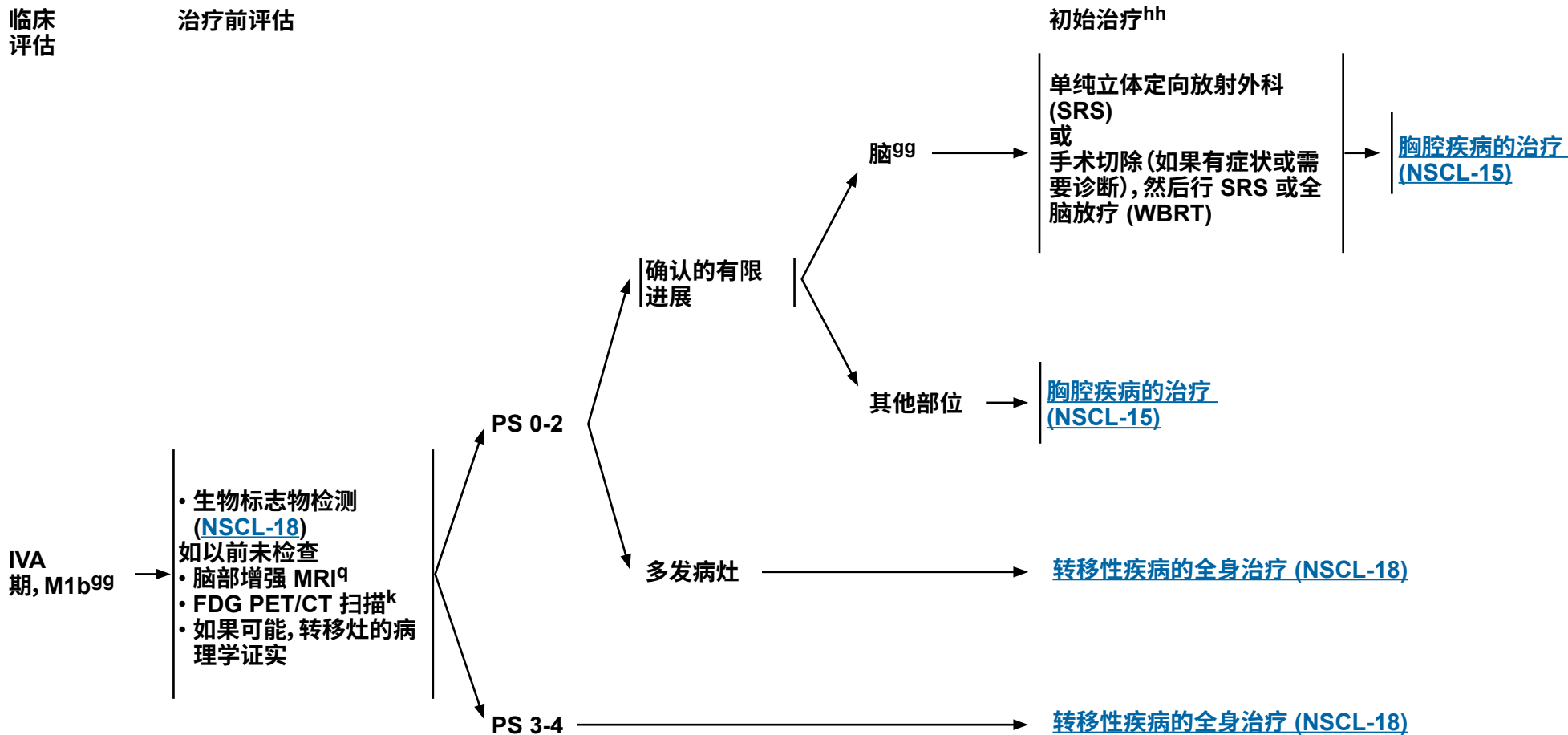
^m 放射治疗原则 (NSCL-C)。

^q 如果无法行 MRI, 则行头部增强 CT。

^s 同步放化疗方案 (NSCL-F)。

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

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



^k 行颅底至膝关节或全身 PET/CT 检查。对 PET/CT 扫描发现的远隔阳性病变需要病理或其他影像学确认。如果 PET/CT 扫描纵隔淋巴结阳性, 则该淋巴结情况需要病理学证实。

^q 如果无法行 MRI, 则行头部增强 CT。

^{gg} 包括特定 M1c 期且转移灶数量和体积有限的患者, 这些患者应接受根治性局部治疗。临床试验包括多达 3 至 5 个进展部位。

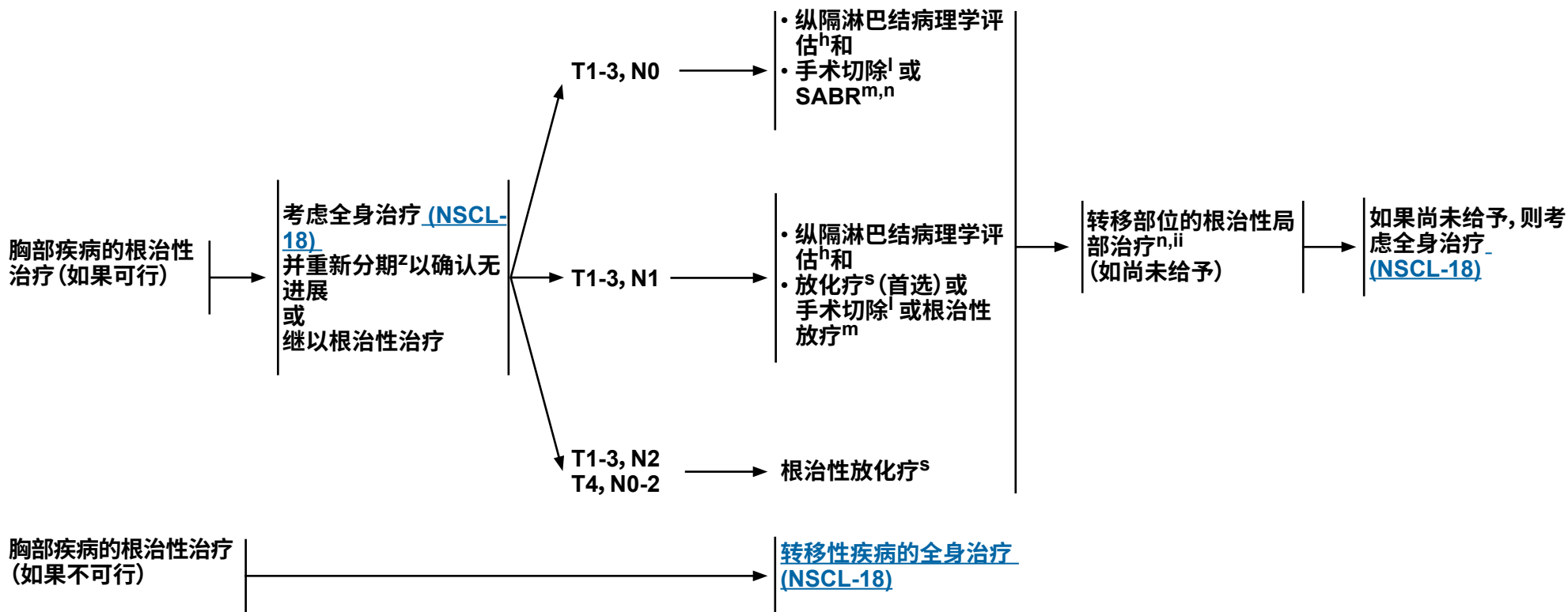
^{hh} [中枢神经系统癌症 NCCN Guidelines](#)。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



胸部疾病的治疗



^h 评估方法包括纵隔镜检查、纵隔切开术、EBUS、EUS 和 CT 引导下活检。对于 EBUS-TBNA 阴性的临床 (PET 和/或 CT) 阳性纵隔恶性肿瘤, 应在手术切除之前行后续纵隔镜检查。

^l [手术治疗原则 \(NSCL-B\)](#)。

^m [放射治疗原则 \(NSCL-C\)](#)。

ⁿ IGTA 治疗 (例如, 冷冻、微波、射频) 是不接受 SABR 或根治性放疗的特定患者的一种选择。 [图像引导热消融治疗原则 \(NSCL-D\)](#)。

^s [同步放化疗方案 \(NSCL-F\)](#)。

^z 胸部增强 CT 和/或 PET/CT 评估进展。

ⁱⁱ 通常为放疗 (包括 SABR) 或手术切除。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

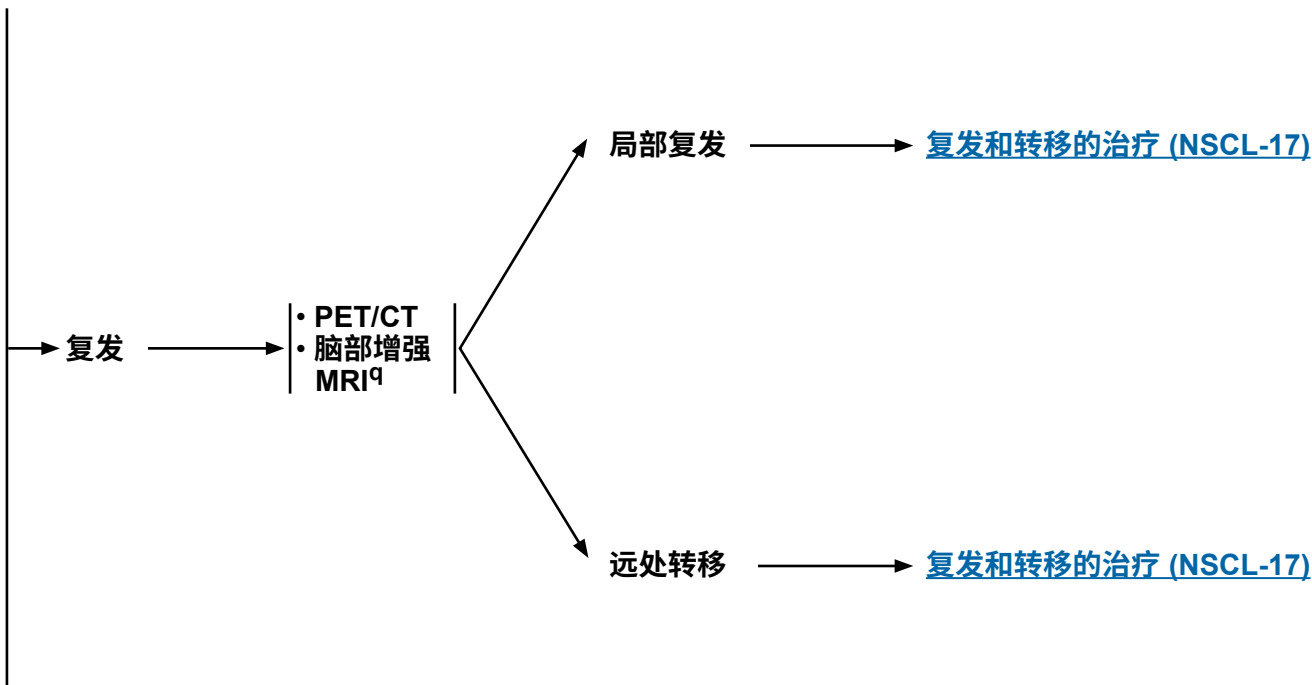
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



根治性治疗完成后的监测

无临床/影像学疾病证据

- I-II 期 (主要治疗包括手术 ± 化疗)
 - ▶ 病史和体检以及胸部 CT^{jj} ± 增强, 每 6 个月一次, 持续 2 至 3 年, 然后每年一次病史和体检以及低剂量非增强胸部 CT
- I-II 期 (主要治疗包括放疗) 或 III 期或 IV 期 (所有部位的寡转移灶均以根治性目标治疗)
 - ▶ 病史和体检以及胸部 CT^{jj} ± 增强, 每 3-6 个月一次, 持续 3 年; 然后病史和体检以及胸部 CT ± 增强, 每 6 个月一次, 持续 2 年; 然后每年一次病史和体检以及低剂量非增强胸部 CT
 - ◇ 残留病灶或新的影像学异常可能需要更频繁的影像学检查
- 戒烟建议、咨询和药物治疗
- 无常规 PET/CT^{kk} 或脑部 MRI 指征
- [癌症存活者护理 \(NSCL-G\)](#)



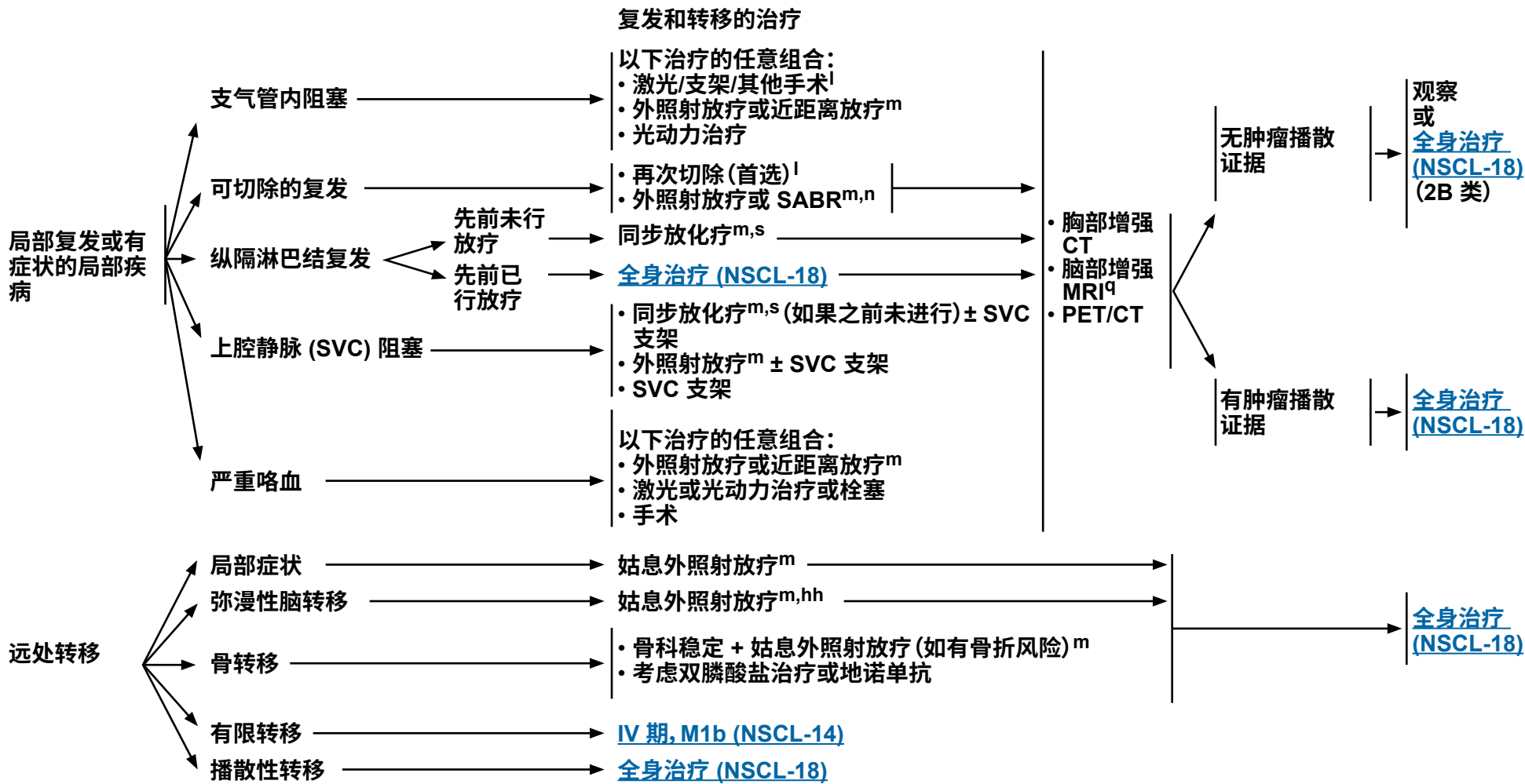
^q 如果无法行 MRI, 则行头部增强 CT。

^{jj} 指南参数中的 CT 扫描时机是临床决策。

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

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



^l 手术治疗原则 (NSCL-B)。

^m 放射治疗原则 (NSCL-C)。

ⁿ IGTA 治疗 (例如, 冷冻、微波、射频) 是不接受 SABR 或根治性放疗的特定患者的一种选择。图像引导热消融治疗原则 (NSCL-D)。

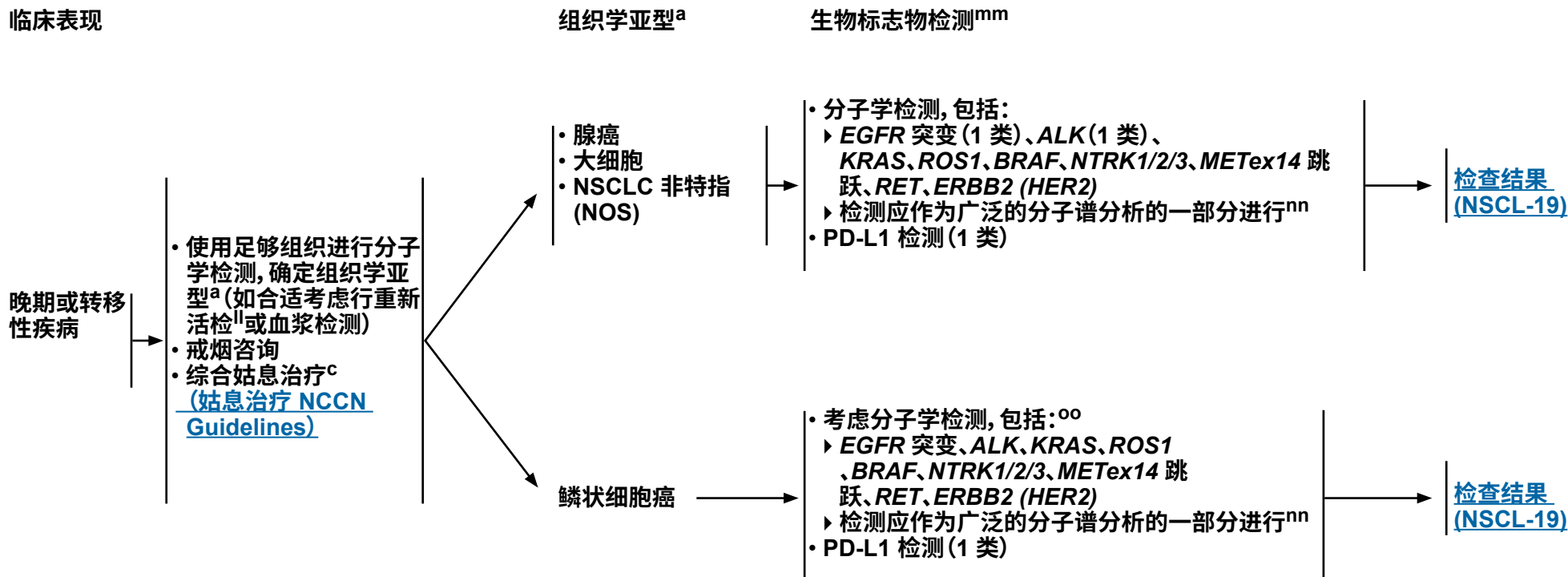
^q 如果无法行 MRI, 则行头部增强 CT。

^s 同步放化疗方案 (NSCL-F)。

^{hh} 中枢神经系统癌症 NCCN Guidelines。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



^a [病理学检查原则 \(NSCL-A\)](#)。

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

^{ll} 如果组织不足, 无法进行 EGFR、KRAS、ALK、ROS1、BRAF、NTRK1/2/3、MET、RET 和 ERBB2 (HER2) 所有检测, 则应进行重复活检和/或血浆检测。如果这些不可行, 则以可获得的结果为指导进行治疗; 如果未知, 则将这些患者视为无驱动癌基因的患者进行治疗。

^{mm} [分子和生物标志物分析原则 \(NSCL-H\)](#)。

ⁿⁿ NCCN NSCLC Guidelines 专家组强烈建议进行更广泛的分子谱分析, 以确定可能已有有效药物的罕见驱动基因突变, 或者适当建议患者参加临床试验。广泛的分子谱分析被定义为分子学检测, 可在单一测定方法或有限数量测定方法联用中鉴别 NSCL-19 中鉴别的所有生物标志物, 并最佳鉴别新兴生物标志物 (NSCL-I)。鉴于生物标志物同时出现的发生率较低, 分层测试方法是可以接受的。广泛的分子谱分析是改善 NSCLC 患者治疗的关键组成部分。[确定患者疗法的新兴生物标志物 \(NSCL-I\)](#)。

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

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

检测结果^{II,mm}

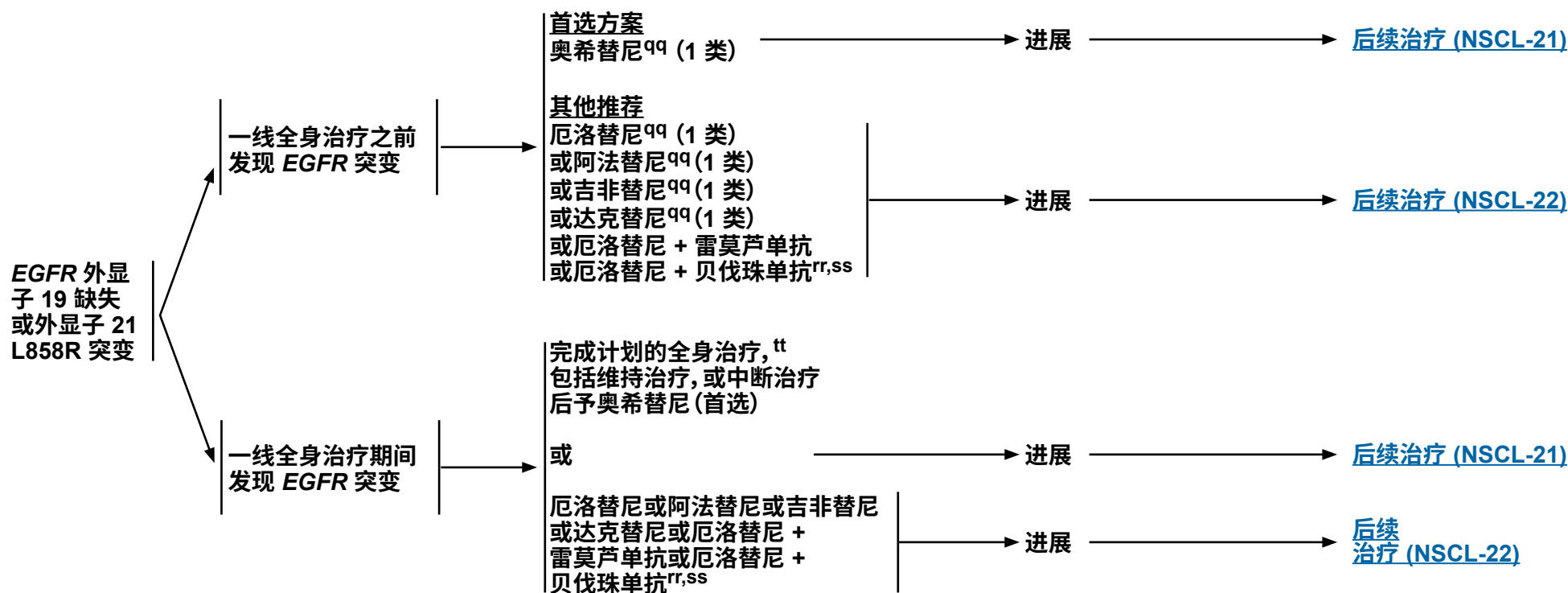
EGFR 外显子 19 缺失或外显子 21 L858R 突变阳性	NSCL-20
EGFR S768I、L861Q 和/或 G719X 突变阳性	NSCL-23
EGFR 外显子 20 插入突变阳性	NSCL-24
KRAS G12C 突变阳性	NSCL-25
ALK 重排阳性	NSCL-26
ROS1 重排阳性	NSCL-29
BRAF V600E 突变阳性	NSCL-31
NTRK1/2/3 基因融合阳性	NSCL-32
METex14 跳跃突变阳性	NSCL-33
RET 重排阳性	NSCL-34
ERBB2 (HER2) 突变阳性	NSCL-35
PD-L1 ≥1% 且上述可操作分子生物标志物阴性	NSCL-36
PD-L1 <1% 且上述可操作分子生物标志物阴性	NSCL-37

^{II} 如果组织不足,无法进行 EGFR、KRAS、ALK、ROS1、BRAF、NTRK1/2/3、MET、RET 和 ERBB2 (HER2) 所有检测,则应进行重复活检和/或血浆检测。如果这些不可行,则以可获得的结果为指导进行治疗;如果未知,则将这些患者视为无驱动癌基因的患者进行治疗。

^{mm} [分子和生物标志物分析原则 \(NSCL-H\)](#)。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。

**EGFR 外显子 19 缺失或外显子 21 L858R 突变^{mm}****一线治疗^{pp}**

^{mm} [分子和生物标志物分析原则 \(NSCL-H\)](#)。

^{pp} [晚期或转移性疾病的M分子和生物标志物定向治疗 \(NSCL-J\)](#)。

^{qq} 适用于体能状态 0-4 的患者。

^{rr} 贝伐珠单抗的治疗标准:非鳞状 NSCLC,近期无咯血史。

^{ss} FDA 批准的生物仿制药是贝伐珠单抗的合适替代品。

^{tt} 如果全身治疗方案包含免疫检查点抑制剂,则医生应注意此类药物的半衰期较长以及检查点抑制剂与奥希替尼联合使用时或在使用检查点抑制剂后报告的不良事件数
据。Schoenfeld AJ, et al. *Ann Oncol* 2019;30:839-844; Oshima Y, et al. *JAMA Oncol* 2018;4:1112-1115; Oxnard GR, et al. *Ann Oncol* 2020;31:507-516。

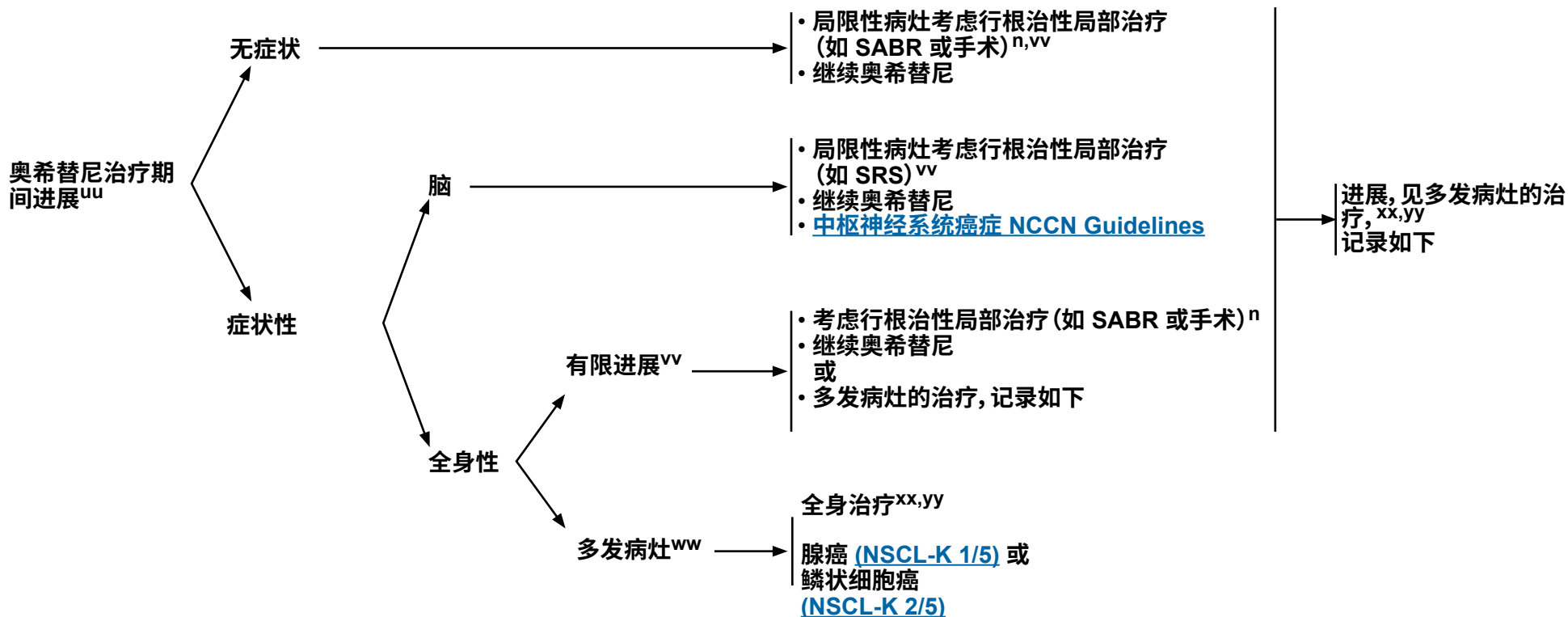
注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



EGFR 外显子 19 缺失或外显子 21 L858R 突变^{mm}

后续治疗^{pp}



ⁿ IGTA 治疗 (例如, 冷冻、微波、射频) 是不接受 SABR 或根治性放疗的特定患者的一种选择。 [图像引导热消融治疗原则 \(NSCL-D\)](#)。

^{mm} [分子和生物标志物分析原则 \(NSCL-H\)](#)。

^{pp} [晚期或转移性疾病的M分子和生物标志物定向治疗 \(NSCL-J\)](#)。

^{uu} 注意停用 TKI 的患者亚群会出现闪烁现象。如果发生复燃, 则重新启用 TKI。

^{vv} 临床试验包括多达 3 至 5 个进展部位。

^{ww} 进展时考虑行活检以排除 SCLC 转化 (约 6%) 并评估耐药机制。

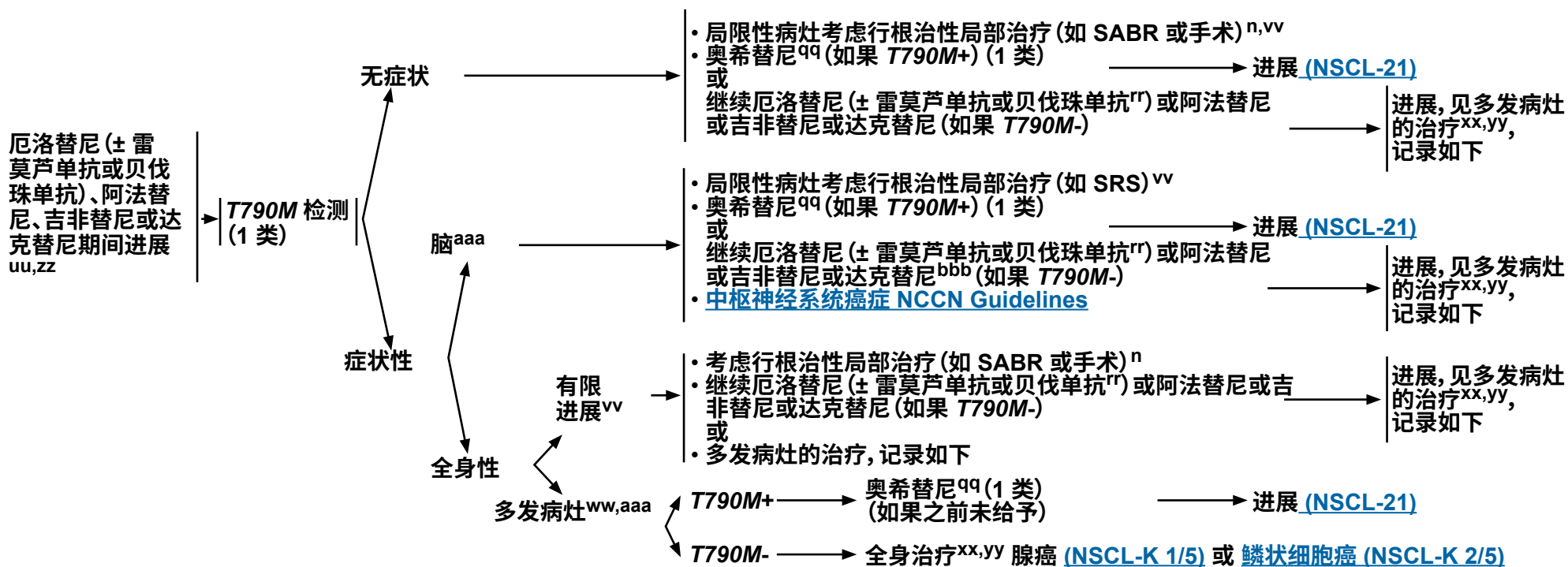
[分子和生物标志物分析原则 \(NSCL-H\) 小细胞肺癌 NCCN Guidelines](#)。

^{xx} 阿法替尼 + 西妥昔单抗可考虑用于 EGFR TKI 治疗期间疾病进展的患者。

^{yy} 二线治疗数据表明, 对于 EGFR 外显子 19 缺失或外显子 21 L858R、ALK+ NSCLC, PD-1/PD-L1 抑制剂单药治疗效果不佳, 无论 PD-L1 表达如何。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

EGFR 外显子 19 缺失或外显子 21 L858R 突变^{mm}后续治疗^{pp}

ⁿ IGTA 治疗 (例如, 冷冻、微波、射频) 是不接受 SABR 或根治性放疗的特定患者的一种选择。

图像引导热消融治疗原则 (NSCL-D)。

^{mm} 分子和生物标志物分析原则 (NSCL-H)。

^{pp} 晚期或转移性疾病的分子和生物标志物定向治疗 (NSCL-J)。

^{qq} 适用于体能状态 0-4 的患者。

^{rr} 贝伐珠单抗的治疗标准: 非鳞状 NSCLC, 近期无咯血史。

^{uu} 注意停用 TKI 的患者亚群会出现闪烁现象。如果发生复燃, 则重新启用 TKI。

^{vv} 临床试验包括多达 3 至 5 个进展部位。

^{ww} 进展时考虑行活检以排除 SCLC 转化 (约 6%) 并评估耐药机制

[小细胞肺癌 NCCN Guidelines](#)。

^{xx} 阿法替尼 + 西妥昔单抗可考虑用于 EGFR TKI 治疗期间疾病进展的患者。

^{yy} 二线治疗数据表明, 对于 EGFR 外显子 19 缺失或外显子 21 L858R、ALK+ NSCLC, PD-1/PD-L1 抑制剂单药治疗效果不佳, 无论 PD-L1 表达如何。

^{zz} 应在进展时考虑通过广泛的分子谱分析进行基于血浆或组织的检测, 检测 T790M 突变和其他基因组耐药机制。如果基于血浆的检测结果显示阴性, 则强烈建议使用重新活检材料进行基于组织的检测。执业医师可能会考虑在推荐血浆检测的同时安排活检。

^{aaa} 对于进行性 CNS 疾病或软脑膜疾病, 可考虑使用奥希替尼 (无论 T790M 状态如何)。BLOOM 研究中, 软脑膜疾病患者的奥希替尼的使用剂量为 160 mg 每天一次。

^{bbb} 在达克替尼的 III 期随机试验中, 脑转移患者不符合入组条件。发生脑转移情况下, 考虑其他选择。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



EGFR S768I、L861Q 和/或 G719X 突变^{mm}



^{mm} [分子和生物标志物分析原则 \(NSCL-H\)](#)。

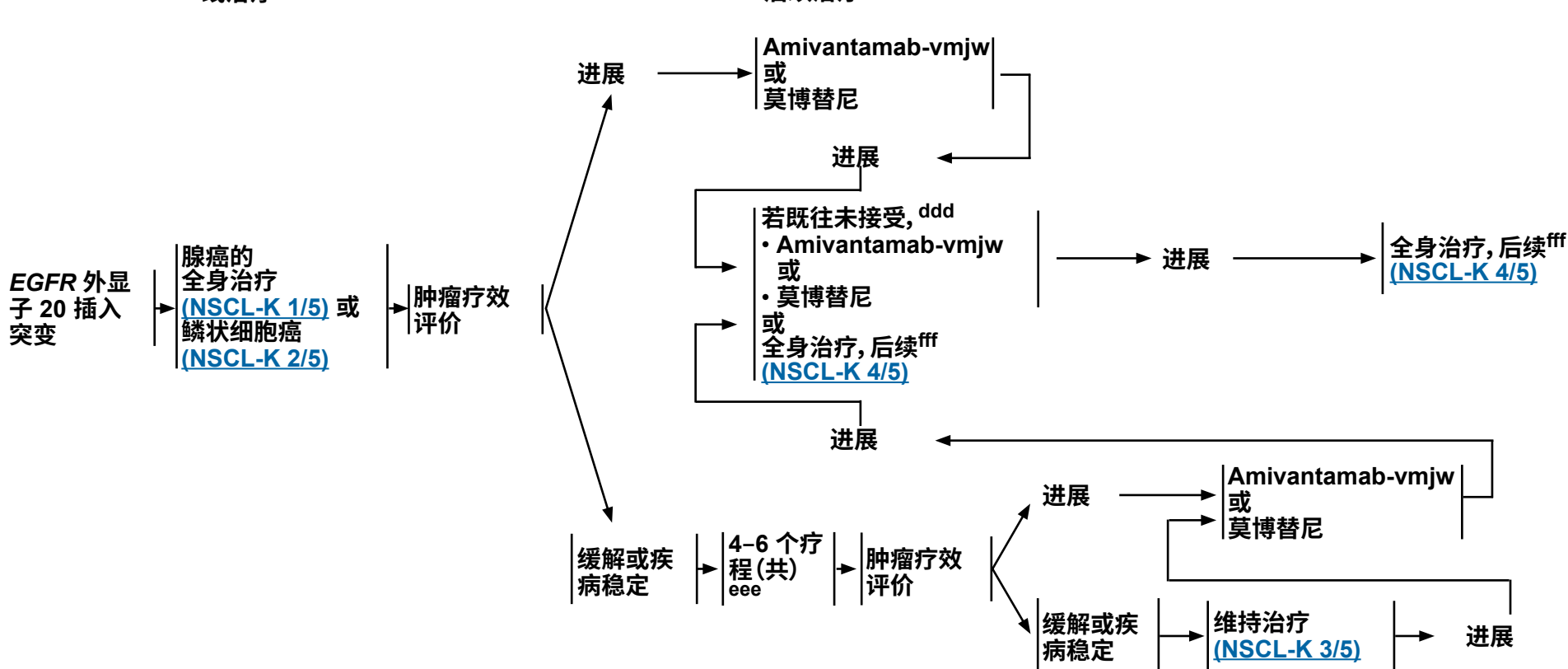
^{pp} [晚期或转移性疾病的分子和生物标志物定向治疗 \(NSCL-J\)](#)。

^{qq} 适用于体能状态 0-4 的患者。

^{tt} 如果全身治疗方案包含免疫检查点抑制剂, 则医生应注意此类药物的半衰期较长以及检查点抑制剂与奥希替尼联合使用时或在使用检查点抑制剂后报告的不良事件数。Schoenfeld AJ, et al. *Ann Oncol* 2019;30:839-844; Oshima Y, et al. *JAMA Oncol* 2018;4:1112-1115; Oxnard GR, et al. *Ann Oncol* 2020;31:507-516.

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

EGFR 外显子 20 插入突变^{mm}一线治疗^{ccc}

^{mm} [分子和生物标志物分析原则 \(NSCL-H\)](#)。

^{pp} [晚期或转移性疾病的分子和生物标志物定向治疗 \(NSCL-J\)](#)。

^{ccc} 初始治疗期间的监测:应在 2 周期后,然后每 2-4 个周期或有临床指征时使用 CT ± 增强对已知或高风险疾病部位进行疗效评估。指南参数中的 CT 扫描时机是临床决策。

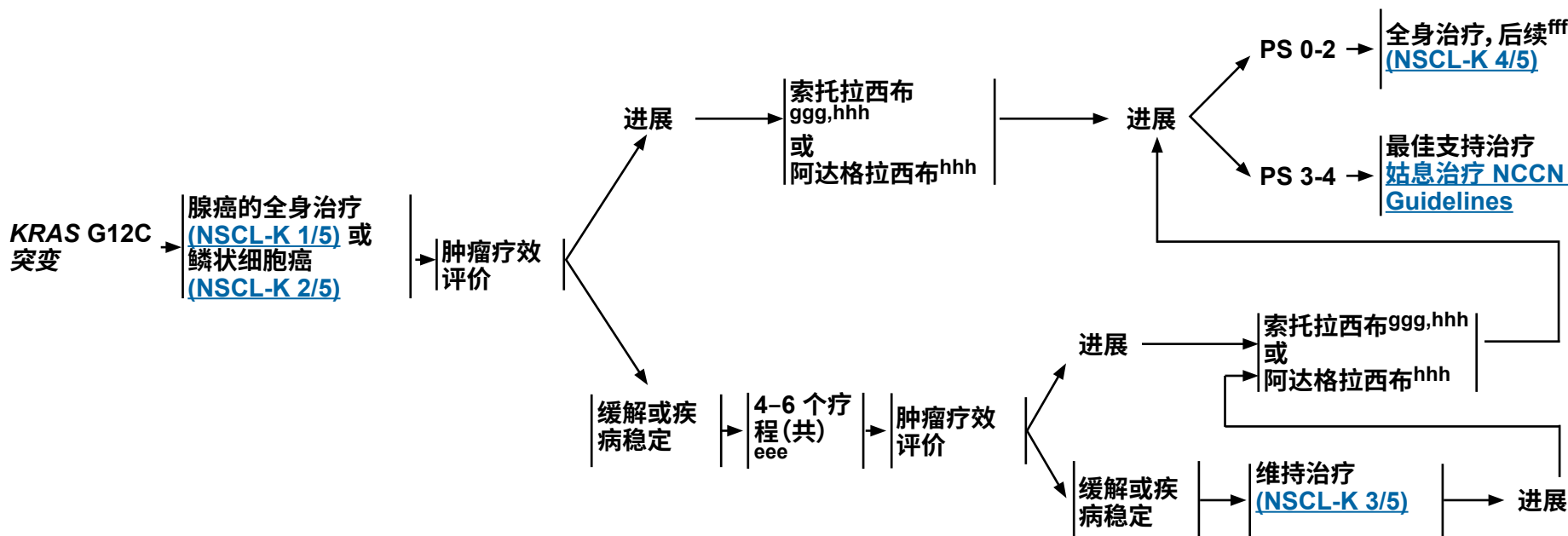
^{ddd} 如果患者既往接受过莫博替尼,则可以使用 Amivantamab-vmjw,反之亦然,因为这些药物具有不同的作用机制。

^{eee} 通常,在第 4 疗程初始全身治疗(即卡铂或顺铂)后进行维持治疗。但是,如果患者对治疗耐受性良好,则可以考虑继续治疗,共 6 个疗程。

^{fff} 后续治疗或维持治疗期间的监测:每 6-12 周使用 CT ± 增强对已知或高风险疾病部位进行疗效评估。指南参数中的 CT 扫描时机是临床决策。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。

KRAS G12C 突变^{mm}一线治疗^{ccc}后续治疗^{pp}

^{mm} [分子和生物标志物分析原则 \(NSCL-H\)](#)。

^{pp} [晚期或转移性疾病的分子和生物标志物定向治疗 \(NSCL-J\)](#)。

^{ccc} 初始治疗期间的监测:应在 2 周期后,然后每 2-4 个周期或有临床指征时使用 CT ± 增强对已知或高风险疾病部位进行疗效评估。指南参数中的 CT 扫描时机是临床决策。

^{eee} 通常,在第 4 疗程初始全身治疗(即卡铂或顺铂)后进行维持治疗。但是,如果患者对治疗耐受性良好,则可以考虑继续治疗,共 6 个疗程。

^{fff} 后续治疗或维持治疗期间的监测:每 6-12 周使用 CT ± 增强对已知或高风险疾病部位进行疗效评估。指南参数中的 CT 扫描时机是临床决策。

^{ggg} 如果既往未接受过 KRAS G12C 靶向治疗,则可以在至少一线治疗(或二线及以上)后使用索托拉西布或阿达格拉西布。

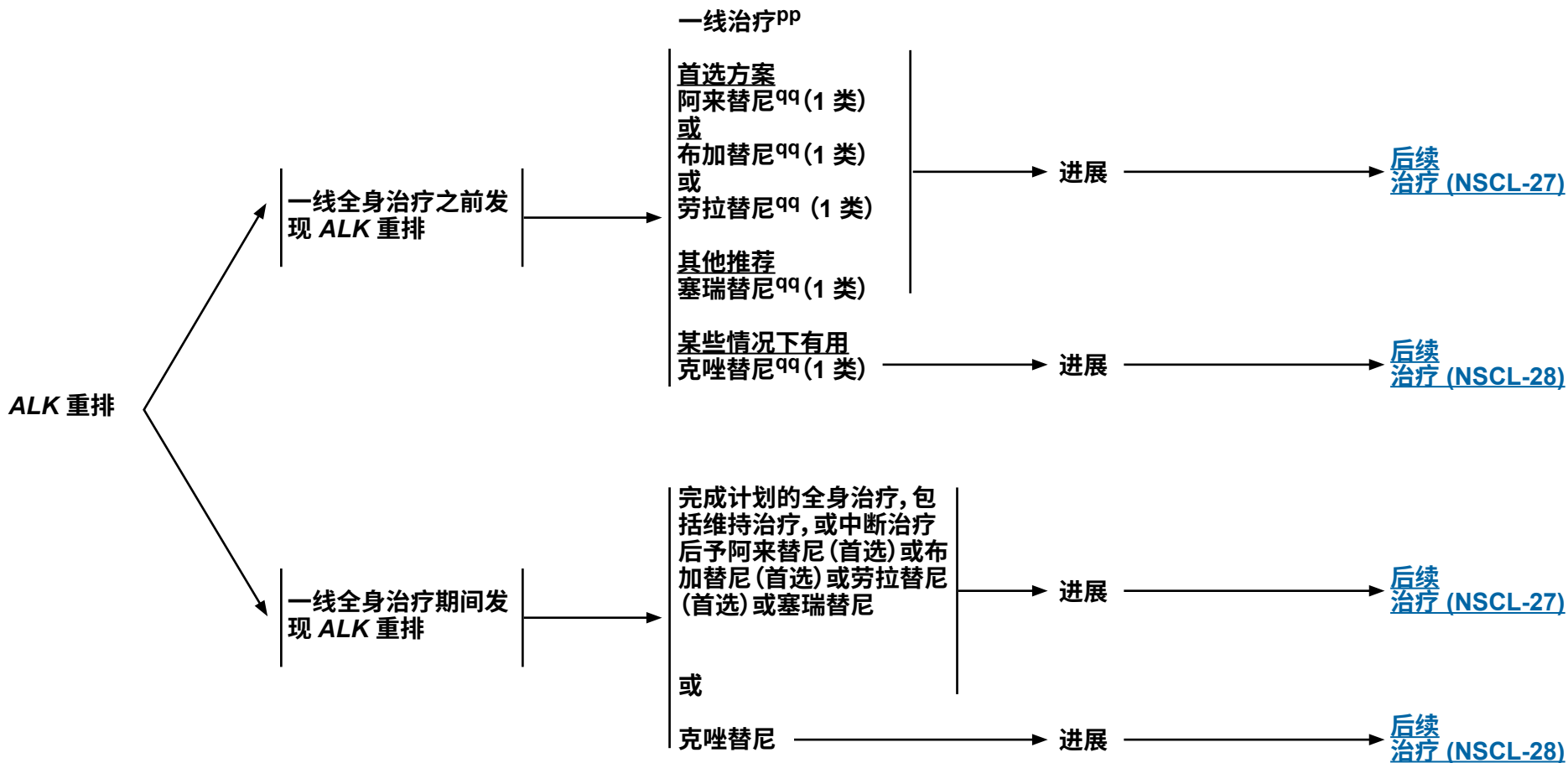
^{hhh} 阿达格拉西布和索托拉西布具有相似的作用机制,不建议在疾病进展时在这两种药物之间切换。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



ALK 重排^{mm}



^{mm} [分子和生物标志物分析原则 \(NSCL-H\)](#)。

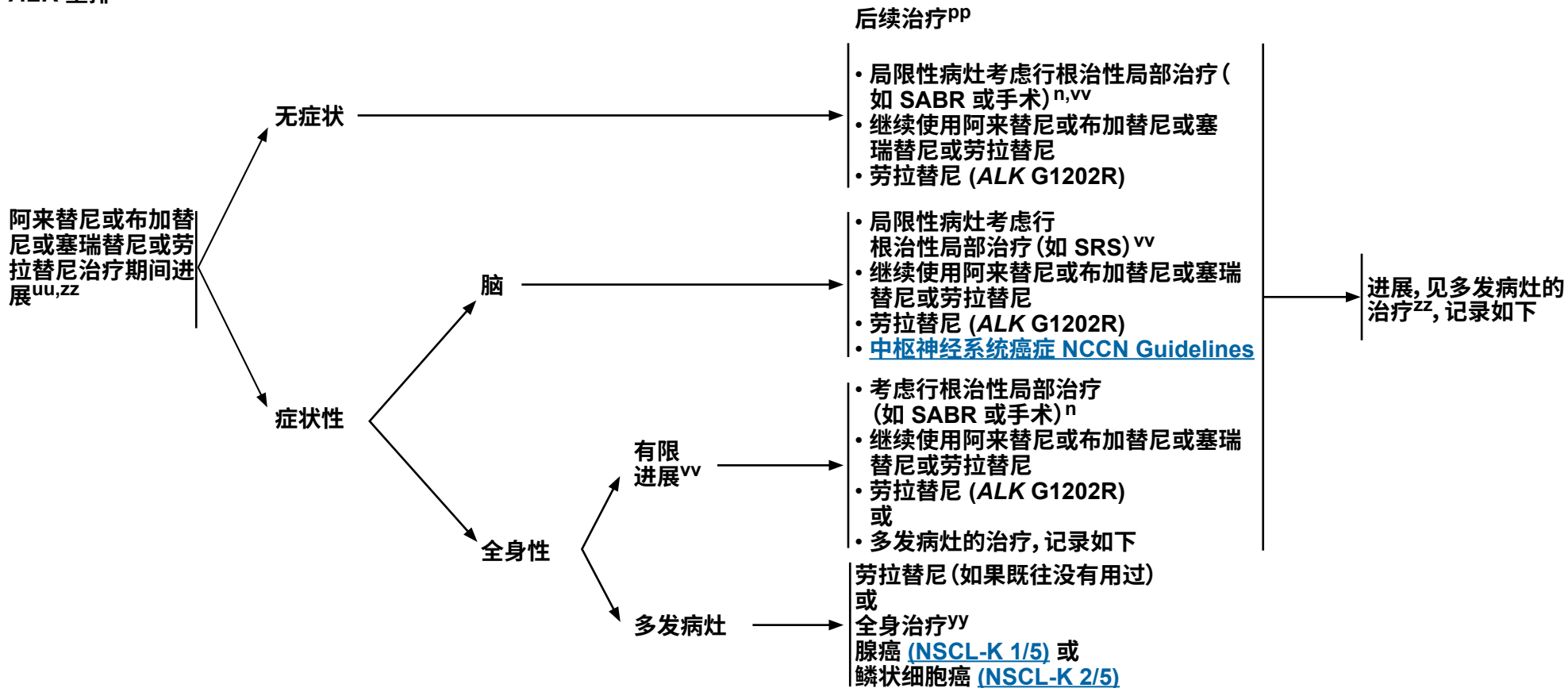
^{pp} [晚期或转移性疾病的分子和生物标志物定向治疗 \(NSCL-J\)](#)。

^{qq} 适用于体能状态 0-4 的患者。

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



ALK 重排^{mm}



ⁿ IGTA 治疗 (例如, 冷冻、微波、射频) 是不接受 SABR 或根治性放疗的特定患者的一种选择。[P图像引导热消融治疗原则 \(NSCL-D\)](#)。

^{mm} [分子和生物标志物分析原则 \(NSCL-H\)](#)。

^{PP} [晚期或转移性疾病的分子和生物标志物定向治疗 \(NSCL-J\)](#)。

^{uu} 注意停用 TKI 的患者亚群会出现闪烁现象。如果发生复燃, 则重新启用 TKI。

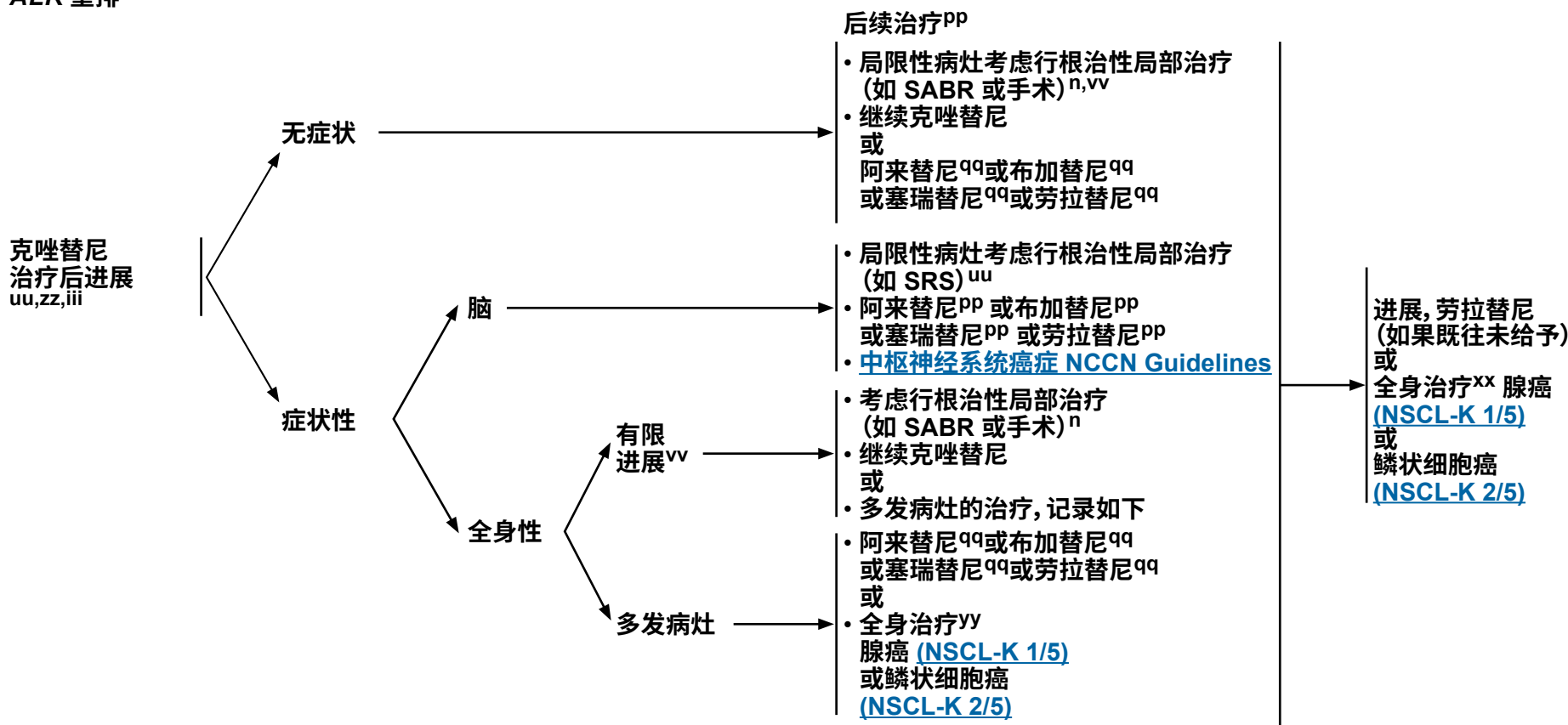
^{vv} 临床试验包括多达 3 至 5 个进展部位。

^{yy} 二线治疗数据表明, 对于 EGFR 外显子 19 缺失或外显子 21 L858R、ALK+ NSCLC, PD-1/PD-L1 抑制剂单药治疗效果不佳, 无论 PD-L1 表达如何。

^{zz} 应在进展时考虑通过广泛的分子谱分析进行基于血浆或组织的检测, 检测基因组耐药机制。如果基于血浆的检测结果显示阴性, 则强烈建议使用重新活检材料进行基于组织的检测。执业医师可能会考虑在推荐血浆检测的同时安排活检。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

ALK 重排^{mm}

ⁿ IGTA 治疗 (例如, 冷冻、微波、射频) 是不接受 SABR 或根治性放疗的特定患者的一种选择。[图像引导消融治疗原则 \(NSCL-D\)](#)。

^{mm} [分子和生物标志物分析原则 \(NSCL-H\)](#)。

^{pp} [晚期或转移性疾病的分子和生物标志物定向治疗 \(NSCL-J\)](#)。

^{qq} 适用于体能状态 0-4 的患者。

^{uu} 注意停用 TKI 的患者亚群会出现闪烁现象。如果发生复燃, 则重新启用 TKI。

^{vv} 临床试验包括多达 3 至 5 个进展部位。

^{yy} 二线治疗数据表明, 对于 *EGFR* 外显子 19 缺失或外显子 21 L858R、*ALK*+ NSCLC, PD-1/PD-L1 抑制剂单药治疗效果不佳, 无论 PD-L1 表达如何。

^{zz} 应在进展时考虑通过广泛的分子谱分析进行基于血浆或组织的检测, 检测基因组耐药机制。如果基于血浆的检测结果阴性, 则强烈建议使用重新活检材料进行基于组织的检测。执业医师可能会考虑在推荐血浆检测的同时安排活检。

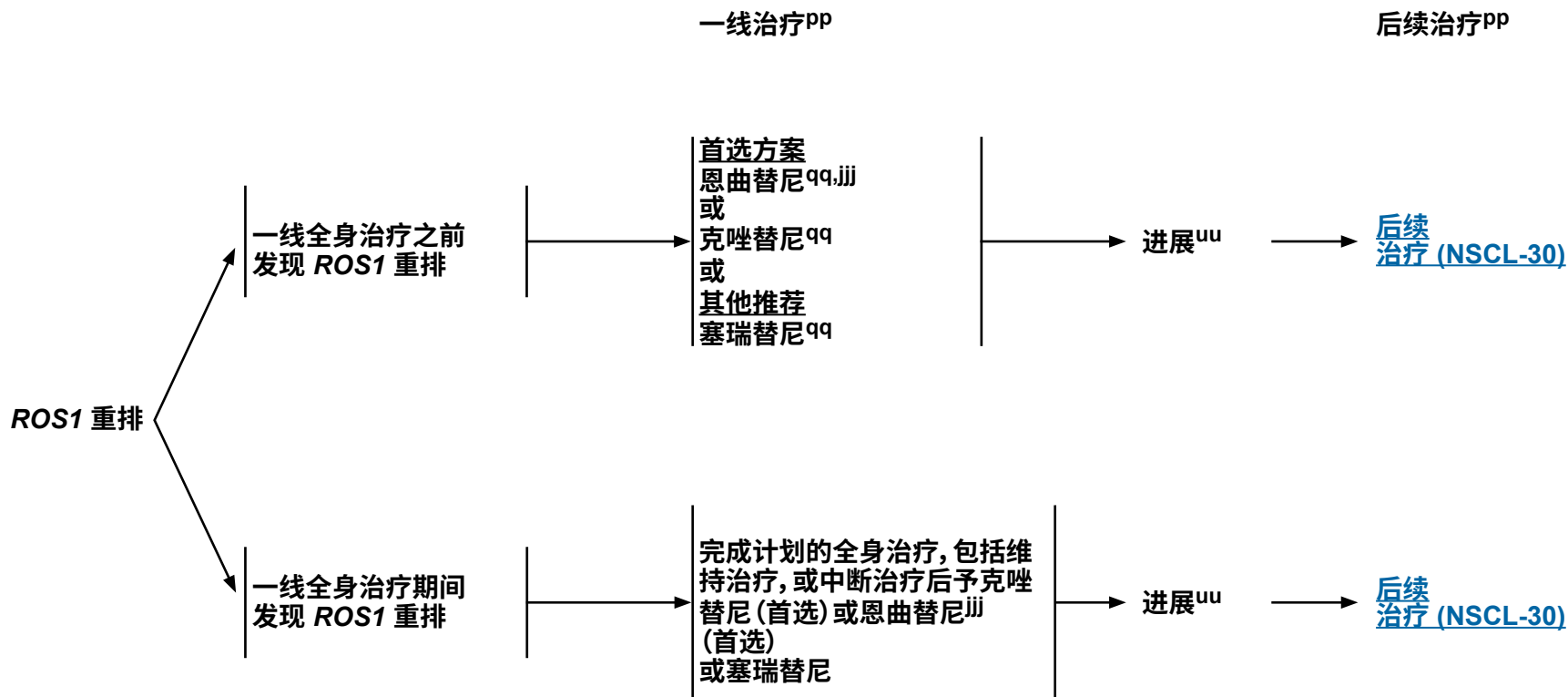
ⁱⁱⁱ 无法耐受克唑替尼的患者可改用塞瑞替尼、阿来替尼、布加替尼或劳拉替尼。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



ROS1 重排^{mm}



^{mm} [分子和生物标志物分析原则 \(NSCL-H\)](#)。

^{pp} [晚期或转移性疾病的分子和生物标志物定向治疗 \(NSCL-J\)](#)。

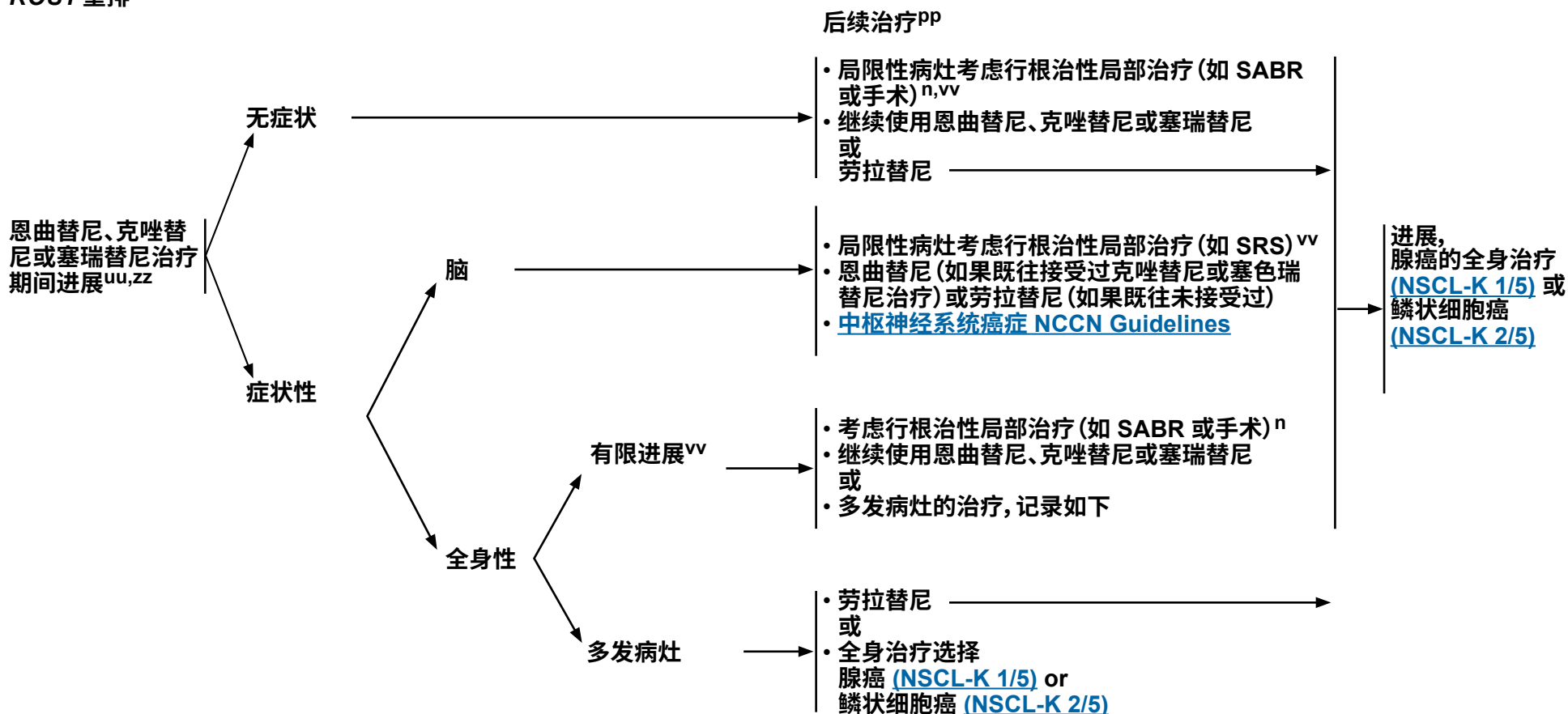
^{qq} 适用于体能状态 0-4 的患者。

^{uu} 注意停用 TKI 的患者亚群会出现闪烁现象。如果发生复燃, 则重新启用 TKI。

^{jjj} 恩曲替尼可能对脑转移患者更佳。

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

ROS1 重排^{mm}

ⁿ IGTA 治疗 (例如, 冷冻、微波、射频) 是不接受 SABR 或根治性放疗的特定患者的一种选择。 [图像引导热消融治疗原则 \(NSCL-D\)](#)。

^{mm} [分子和生物标志物分析原则 \(NSCL-H\)](#)。

^{pp} [晚期或转移性疾病的分子和生物标志物定向治疗 \(NSCL-J\)](#)。

^{uu} 注意停用 TKI 的患者亚群会出现闪烁现象。如果发生复燃, 则重新启用 TKI。

^{vv} 临床试验包括多达 3 至 5 个进展部位。

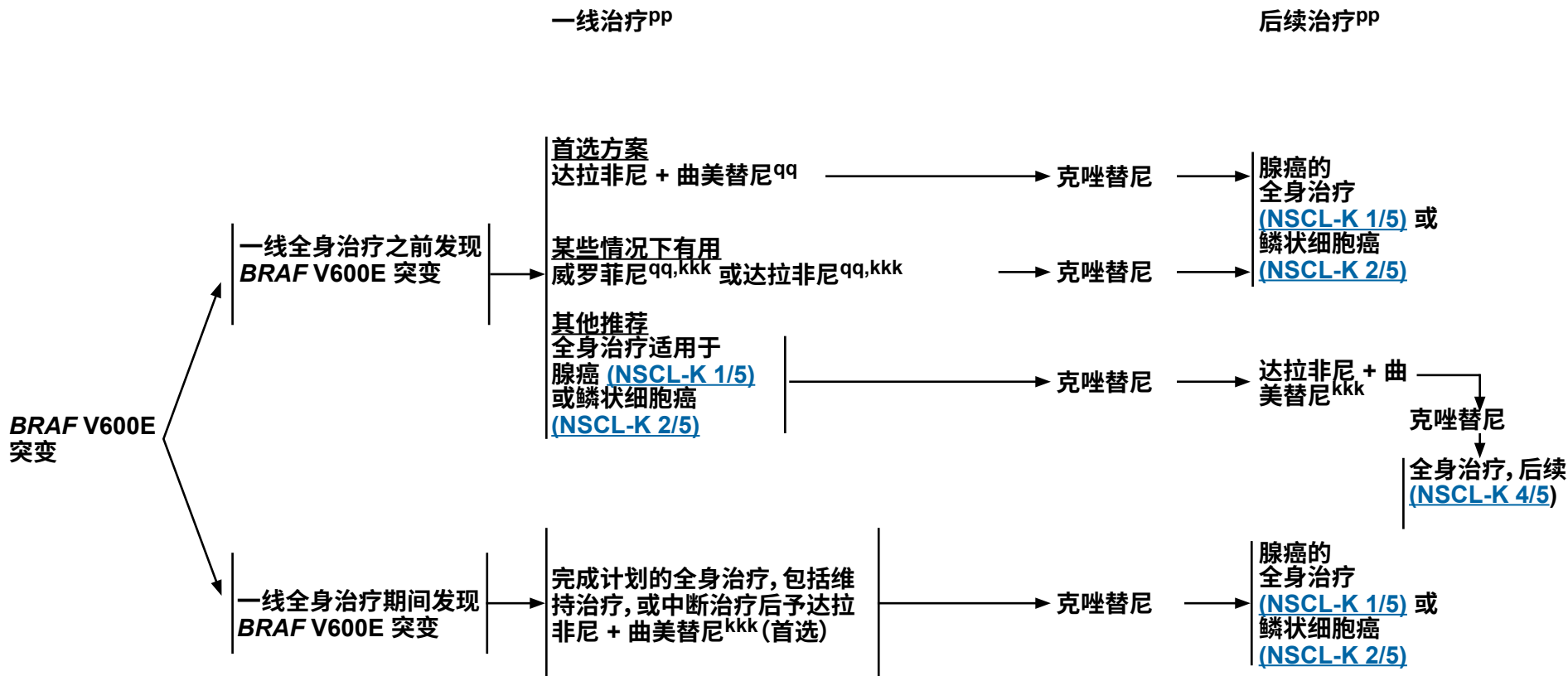
^{zz} 应在进展时考虑通过广泛的分子谱分析进行基于血浆或组织的检测, 检测基因组耐药机制。如果基于血浆的检测结果显示阴性, 则强烈建议使用重新活检材料进行基于组织的检测。执业医师可能会考虑在推荐血浆检测的同时安排活检。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



BRAF V600E 突变^{mm}



^{mm} [分子和生物标志物分析原则 \(NSCL-H\)](#)。

^{pp} [晚期或转移性疾病的分子和生物标志物定向治疗 \(NSCL-J\)](#)。

^{qq} 适用于体能状态 0-4 的患者。

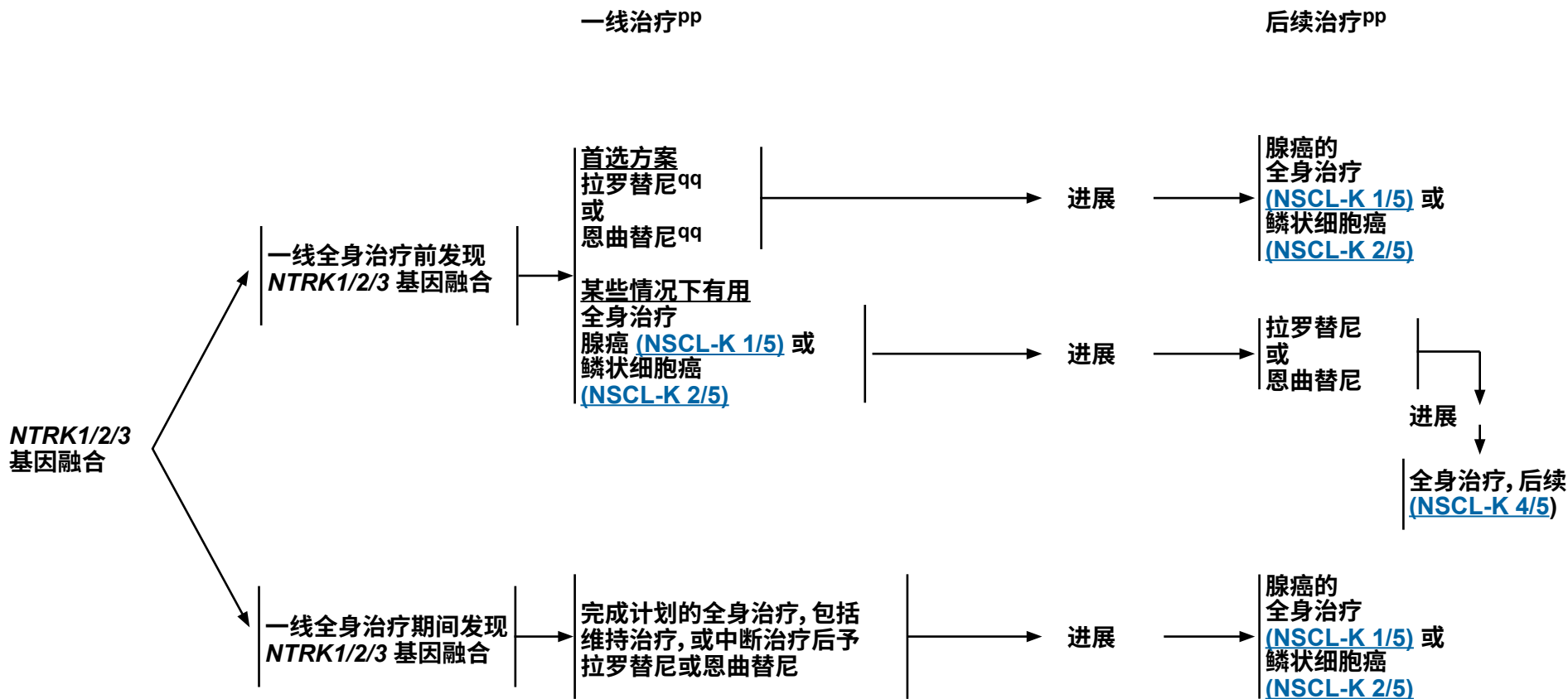
^{kkk} 如果无法耐受达拉非尼 + 曲美替尼联用, 则可选择威罗菲尼或达拉非尼单药治疗。

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



NTRK 基因融合^{mm}



^{mm} [分子和生物标志物分析原则 \(NSCLC-H\)](#)。

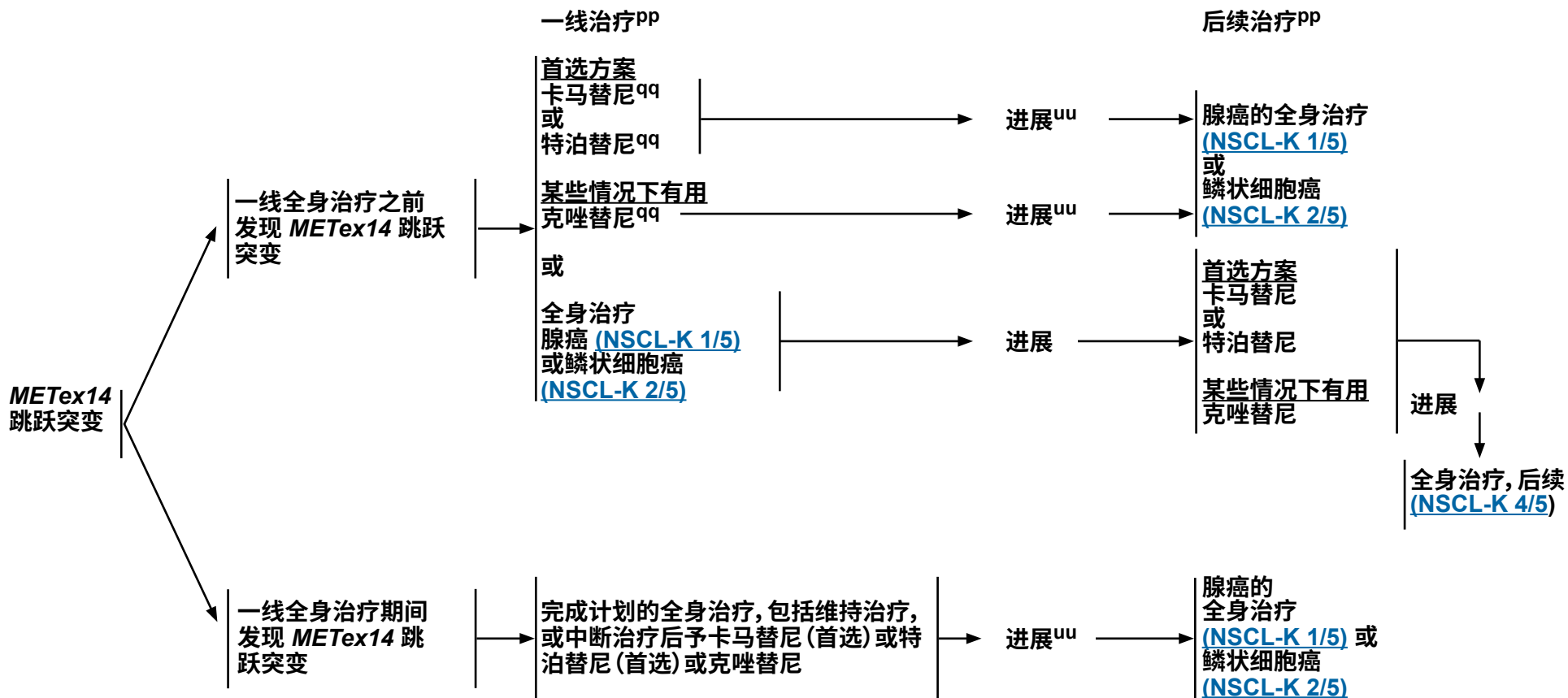
^{pp} [晚期或转移性疾病的分子和生物标志物定向治疗 \(NSCLC-J\)](#)。

^{qq} 适用于体能状态 0-4 的患者。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



METex14 跳跃突变^{mm}



^{mm} [分子和生物标志物分析原则 \(NSCL-H\)](#)。

^{pp} [晚期或转移性疾病的分子和生物标志物定向治疗 \(NSCL-J\)](#)。

^{qq} 适用于体能状态 0-4 的患者。

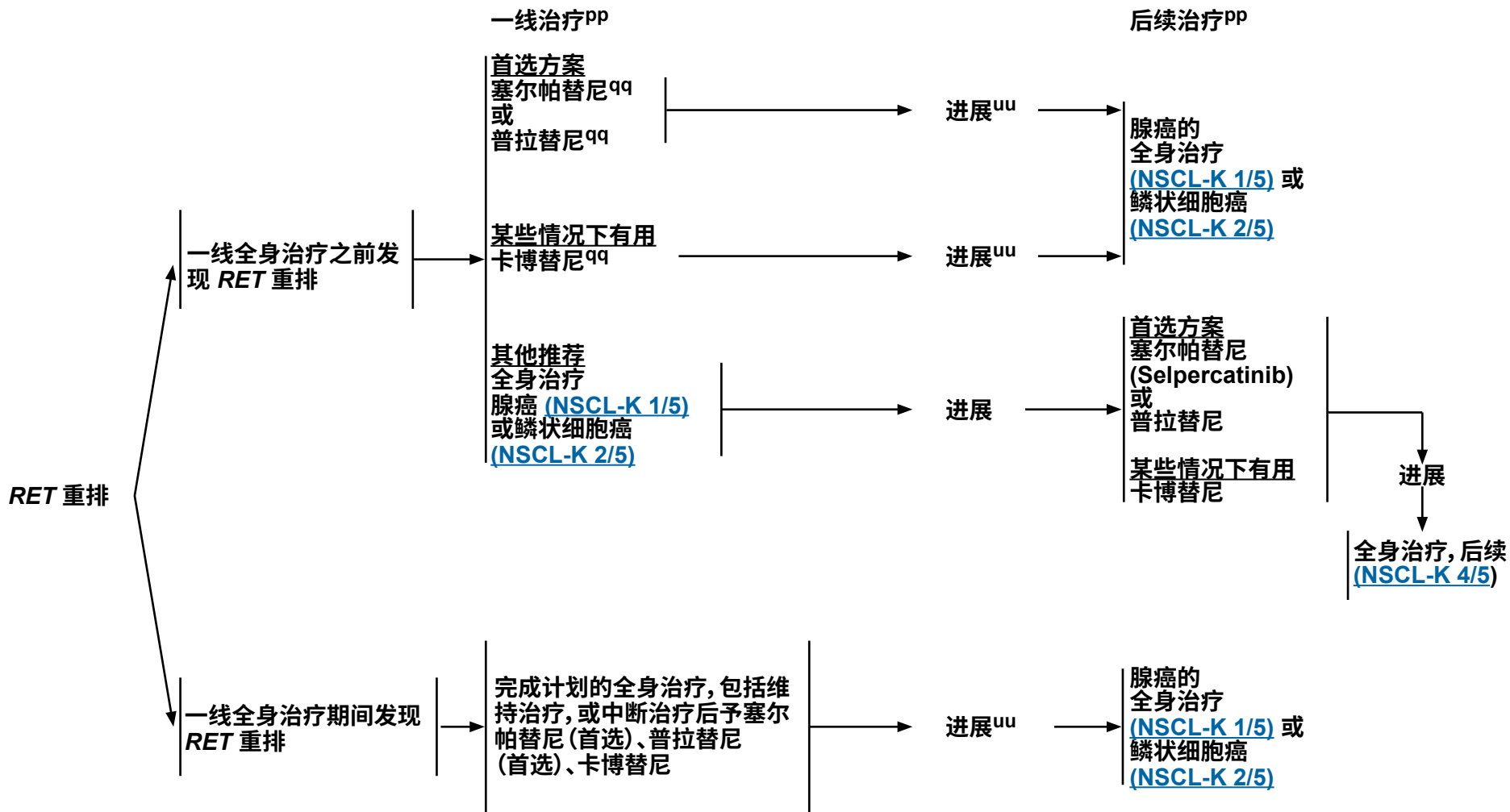
^{uu} 注意停用 TKI 的患者亚群会出现闪烁现象。如果发生复燃, 则重新启用 TKI。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



RET 重排^{mm}



^{mm} [分子和生物标志物分析原则 \(NSCLC-H\)](#)。

^{pp} [晚期或转移性疾病的分子和生物标志物定向治疗 \(NSCLC-J\)](#)。

^{qq} 适用于体能状态 0-4 的患者。

^{uu} 注意停用 TKI 的患者亚群会出现闪烁现象。如果发生复燃, 则重新启用 TKI。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

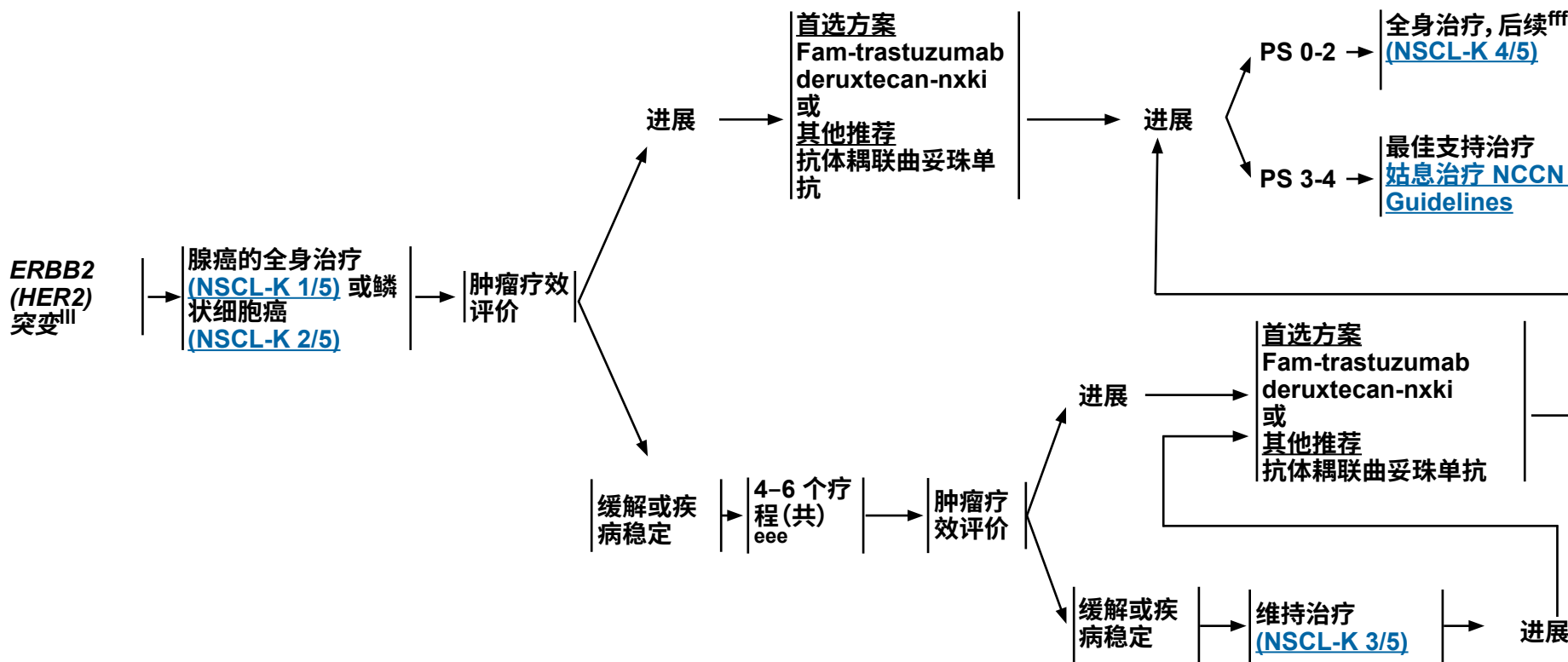
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



ERBB2 (HER2) 突变^{mm}

一线治疗^{ccc}

后续治疗^{pp}



^{mm} [分子和生物标志物分析原则 \(NSCL-H\)](#)。

^{pp} [晚期或转移性疾病的分子和生物标志物定向治疗 \(NSCL-J\)](#)。

^{ccc} 初始治疗期间的监测:应在 2 周期后,然后每 2-4 个周期或有临床指征时使用 CT ± 增强对已知或高风险疾病部位进行疗效评估。指南参数中的 CT 扫描时机是临床决策。

^{eee} 通常,在第 4 疗程初始全身治疗(即卡铂或顺铂)后进行维持治疗。但是,如果患者对治疗耐受性良好,则可以考虑继续治疗,共 6 个疗程。

^{fff} 后续治疗或维持治疗期间的监测:每 6-12 周使用 CT ± 增强对已知或高风险疾病部位进行疗效评估。指南参数中的 CT 扫描时机是临床决策。

^{lll} 对于致癌或可能致癌的 HER2 突变,请参阅 oncokb.org 上的定义。

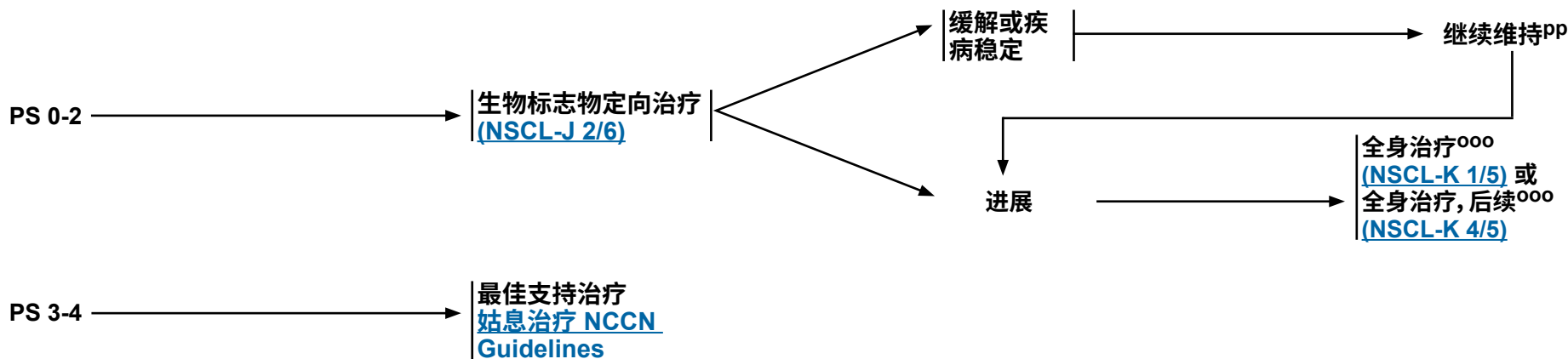
注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



PD-L1 阳性 (≥1%)^{mm}
且可操作分子生物标志物阴性^{mmm}

一线治疗^{pp,nnn}



^{mm} [分子和生物标志物分析原则 \(NSCL-H\)](#)。

^{pp} [晚期或转移性疾病的分子和生物标志物定向治疗 \(NSCL-J\)](#)。

^{mmm} PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的禁忌症可能包括活动性或有既往记录的自身免疫性疾病和/或目前正在使用免疫抑制剂; 已证明一些致癌驱动因素(即 *EGFR* 外显子 19 缺失或 *L858R*、*ALK* 重排)与 PD-1/PD-L1 抑制剂的获益较少有关。若有禁忌症, 参阅 [NSCL-K 1/5 \(腺癌\)](#) 或 [NSCL-K 2/5 \(鳞状细胞癌\)](#)。

ⁿⁿⁿ 对于需要紧急开始治疗但尚未进行分子学检测的患者, 考虑将免疫治疗持续一个周期, 除非确认不存在驱动突变。

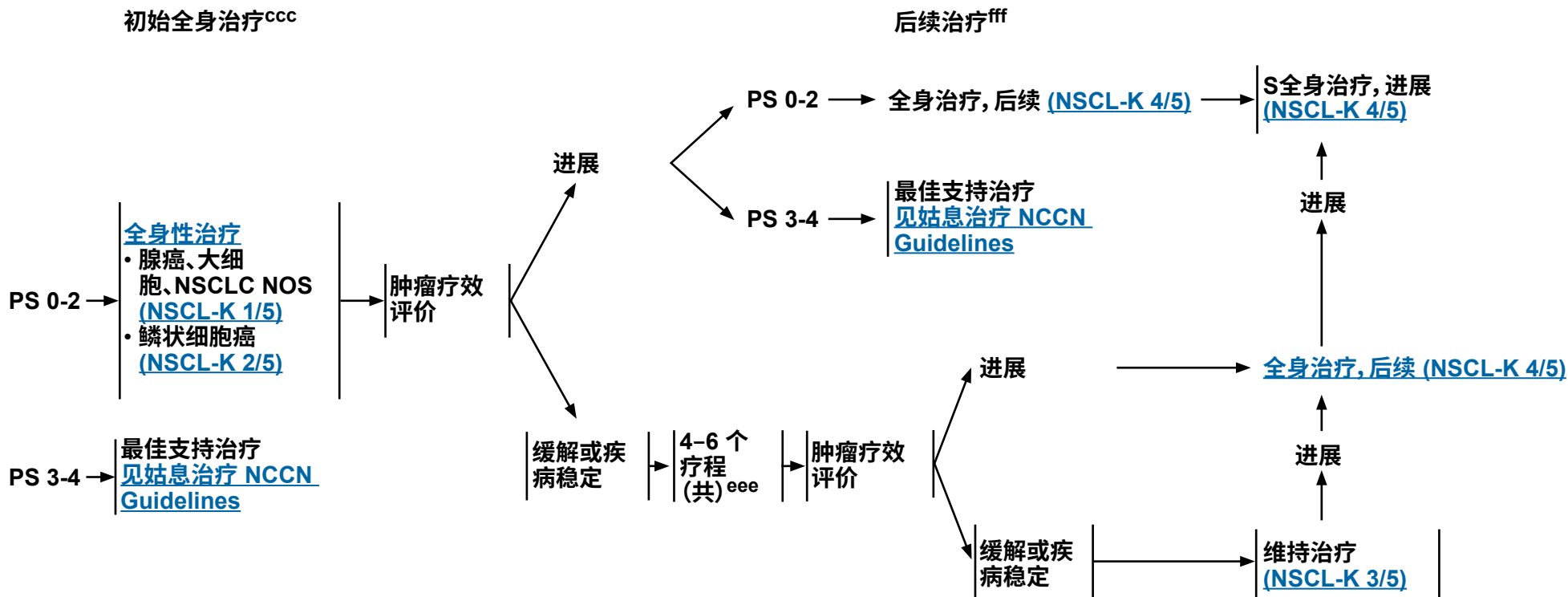
^{ooo} 如果患者未接受铂类双药化疗, 参阅“全身治疗”。如果患者接受了铂类化疗和抗 PD-1/PD-L1, 参阅“后续治疗”。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



PD-L1 <1% 且可操作分子生物标志物阴性



^{ccc} 初始治疗期间的监测: 应在 2 周期后, 然后每 2-4 个周期或有临床指征时使用 CT ± 增强对已知或高风险疾病部位进行疗效评估。指南参数中的 CT 扫描时机是临床决策。

^{eee} 通常, 在第 4 疗程初始全身治疗 (即卡铂或顺铂) 后进行维持治疗。但是, 如果患者对治疗耐受性良好, 则可以考虑继续治疗, 共 6 个疗程。

^{fff} 后续治疗或维持治疗期间的监测: 每 6-12 周使用 CT ± 增强对已知或高风险疾病部位进行疗效评估。指南参数中的 CT 扫描时机是临床决策。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



病理学审查原则

• 病理学评估

- ▶ NSCLC 病理学评估的目的取决于样本是 1) 用于疑似 NSCLC 病例的初步诊断的活检或细胞学标本; 2) 切除标本; 还是 3) 对确诊 NSCLC 进行分子学评估。
 - ◇ 对用于初步诊断的小型活检或细胞学标本, 主要目的为: a) 使用 2021 WHO 分类标准进行准确诊断; b) 保存组织用于分子学研究, 特别是晚期疾病者。
 - ◇ 对于低分化癌的小型活检, 应尽可能少使用术语“非小细胞癌 (NSCC)¹”或“非特指非小细胞癌 (NSCC-NOS)”, 仅在形态学和/或特殊染色无法获得更具具体诊断时使用。
 - ◇ 可以接受以下术语: “NSCC 倾向腺癌”和“NSCC 倾向鳞状细胞癌”。“NSCC-NOS”仅应保留用于免疫组织化学检测信息不明确或含糊不清的情况 (见免疫组化部分)。
 - ◇ 保存用于分子学检测的材料至关重要。对于单纯组织学检查不能分类的病例, 应努力减少再取组织块以及免疫组化 (IHC) 染色的数目 (见免疫组化部分)。
 - ▶ 对于切除标本, 主要目的是: a) 对组织学类型进行分类; b) 根据美国癌症联合委员会 (AJCC) 建议确定所有分期参数, 包括肿瘤大小、浸润程度、手术切缘是否充分以及是否存在淋巴结转移。
 - ◇ 由于其具有预后意义, 因此应记录受累淋巴结站数量 (AJCC 第 8 版)。原发性肿瘤直接扩散到相邻淋巴结被视为淋巴结受累。
 - ◇ 应对所有肺叶切除标本进行广泛解剖, 以寻找受累淋巴结。
 - ▶ 对于小型活检或细胞学标本—靶向治疗期间进展后, 在确诊情况下获得并用于分子检测, 主要目的是: a) 仅在可疑小细胞癌转化或不同组织学中使用最少组织用于 IHC 以确认原始病理学类型; 和 b) 保存用于分子学分析的材料。
- 除事先经酸脱钙溶液处理过的骨活检标本外, 福尔马林固定石蜡包埋 (FFPE) 材料适用于大多数分子学分析。非酸性脱钙方法可能会成功用于后续分子检测。尽管许多分子病理学实验室目前也接受细胞病理学标本 (如细胞块、直接涂片或接触制剂), 但强烈建议目前未采用这种做法的实验室确定非 FFPE 细胞病理学标本的检测方法。

¹ 无明确腺癌或鳞状细胞癌的形态学或免疫组化标志物的非小细胞癌 (NSCC, 无表示肺的 L) 被视为 NSCC-NOS。这种情况下, 推荐病理科医生使用术语 NSCC 而不是 NSCLC, 因为在小型活检或细胞学检查中缺乏肺细胞标志物表达, 会存在转移性癌的可能性, 并且必须在排除其他原发部位后才能临床确定做出肺原发性决定。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

续



病理学审查原则

NSCLC 分类

• NSCLC 的类型为：腺癌、鳞状细胞癌、腺鳞癌、大细胞癌和肉瘤样癌。

▶ 鳞状细胞癌：一种恶性上皮性肿瘤，呈现角化和/或细胞间桥，或形态学未分化的 NSCC 表达鳞状细胞分化的免疫组化标志物。

▶ 腺癌：

◇ 对于较小的 (< 3 cm) 切除的病变，确定浸润程度至关重要。

– 原位腺癌 (AIS; 旧称 BAC)：一种小 (≤3 cm) 贴壁生长的局限性结节，多为非黏液性，但也可出现黏液型。也可以发生同期多发性 AIS。

– 微浸润腺癌 (MIA)：一种小的 (≤3 cm) 孤立性腺癌，贴壁模式为主且浸润最大径 ≤ 5 mm。MIA 通常是非黏液性，罕见黏液性。根据定义，MIA 是孤立、分散的。

– 浸润性腺癌：一种恶性上皮性肿瘤，具有腺样分化、黏液分泌或肺细胞标志物表达。肿瘤呈腺泡状、乳头状、微乳头状、贴壁或实性生长模式，具有粘蛋白或肺细胞标志物表达。浸润性腺癌成分应至少存在于一个最大径 5 mm 以上的结节中。

– 浸润性腺癌变异型：浸润性黏液腺癌、胶样腺癌、胎儿型腺癌和肠型腺癌。

– 更多信息请参见美国病理学家协会 [方案](#)。

▶ 腺鳞癌：一种显示鳞状细胞癌和腺癌两种成分的癌，每种成分至少占肿瘤的 10%。确诊需要切除标本，尽管根据小型活检、细胞学或切检所见可能提示该诊断。如果鳞癌活检标本中存在任何腺癌成分，则应进行分子学检测。

▶ 大细胞癌：未分化 NSCC，缺乏小细胞癌、腺癌或鳞状细胞癌的细胞学、结构及组化特征。诊断需要对切除肿瘤进行充分采样并进行免疫组织化学染色，以排除腺癌 (TTF-1, napsin A) 和鳞状细胞 (p40, p63)。不能根据非切除或细胞学标本做出此诊断

▶ 肉瘤样癌是一个总称，包括多形性癌、癌肉瘤、肺母细胞瘤。因此，在可能的情况下最好是使用这些具体的实体瘤术语，而不是总称。

◇ 多形性癌是一种低分化 NSCC，至少含 10% 梭形和/或巨细胞，或肿瘤仅含有梭形和巨细胞。梭形细胞癌几乎单纯由上皮梭形细胞组成，而巨细胞癌几乎全部由肿瘤巨细胞组成。

◇ 癌肉瘤是一种恶性肿瘤，混合有 NSCC 和肉瘤，而肉瘤含有异质性成分 (如横纹肌肉瘤、软骨肉瘤、骨肉瘤)。

◇ 肺母细胞瘤是一种双向性肿瘤，包含胎儿型腺癌 (通常是低级别) 和原始间充质。

注：除非另有说明，所有推荐均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

续

NSCL-A
2/4



病理学审查原则

免疫组化

- 强烈推荐审慎使用 IHC 以保留组织用于分子学检测,尤其是在小样本中。当腺癌或鳞状细胞癌分化较差时,可以进行特定诊断的明确形态学标准可能不明显或不存在。在这种情况下,可能需要 IHC 或粘蛋白染色以确定具体诊断。
- 在小样本中,一个肺腺癌标志物 (TTF-1、napsin A) 和一个鳞状细胞癌标志物 (p40、p63) 的有限免疫染色应足以解决大多数诊断问题。实际上,所有缺乏鳞状细胞形态学且同时表达 p63 和 TTF-1 的肿瘤均首选分类为腺癌。一个简单的 TTF-1 和 p40 组合可能足以对大多数 NSCC-NOS 病例进行分类。
- 在所有缺乏腺样分化或特定病因的低分化癌,尤其是不吸烟或年轻患者,对于考虑肺 NUT 癌者,应考虑使用 IHC 检测 NUT 表达。
- 应使用 IHC 鉴别原发性肺腺癌与鳞状细胞癌、大细胞癌、转移癌和原发胸膜间皮瘤 (特别是胸膜标本)。
- 原发性肺腺癌:
 - ▶ 对于癌症原发部位不明确的患者,推荐使用适当的免疫组化染色组合以评估肺转移性癌。
 - ▶ TTF-1 是 *NKX2* 基因家族一个含同源结构域的核转录蛋白,在胚胎和成熟的肺组织和甲状腺上皮细胞中表达。大多数非粘液腺癌亚型 (70%-90%) 的原发性肺腺癌可见 TTF-1 免疫反应性。除转移性甲状腺恶性肿瘤外,转移性肺腺癌几乎总是 TTF-1 阴性,这种情况下,甲状腺球蛋白和 PAX8 也呈阳性。已注意到在其他器官 (妇科、胰胆道) 肿瘤中 TTF-1 呈阳性的罕见病例,且可能取决于利用的特殊 TTF-1 克隆,强调了临床和影像学特征相结合的重要性。
 - ▶ Napsin A 是正常肺泡 II 型上皮细胞和肾小管近端与远端表达的天门冬氨酸蛋白酶,似乎在 80% 以上的肺腺癌中表达,可能是 TTF-1 的有用辅助物。
 - ▶ 在既往被分类为 NSCC NOS 的小活检标本中,TTF-1 (或 Napsin A) 和 P40 (或 P63) 检查组可能足以将诊断细化为腺癌或鳞状细胞癌。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



病理学审查原则

免疫组化

- 当有神经内分泌形态学(如斑点染色质图像、核型、周边栅栏状排列)证据时,应通过 IHC 确认神经内分泌分化:
 - ▶ 对于形态学怀疑存在神经内分泌分化的病例,使用 NCAM (Cd56)、嗜铬粒蛋白、突触素和 INSM1 确认神经内分泌肿瘤。
 - ▶ 一组标记物是有用的,但如果 10% 以上肿瘤细胞染色不是模棱两可,则一个阳性标志物足矣。
- 胸膜间皮瘤与肺腺癌
 - ▶ 可以根据组织学与临床印象、影像学检查的相互关系以及免疫标志物组合,对肺腺癌与胸膜间皮瘤(上皮样型)做出鉴别。
 - ▶ 对胸膜间皮瘤敏感且特异的免疫染色包括 WT-1、钙调蛋白、CK5/6 和 D2-40 (腺癌通常阴性)。
 - ▶ 对腺癌敏感且特异的免疫染色包括 pCEA、Claudin-4、TTF-1 和 Napsin A (胸膜间皮瘤阴性)。考虑其他可能有用的标志物包括 B72.3、Ber-EP4、MOC-31 和 CD15;然而,这些标志物一般不具有上述标志物的敏感性和特异性。
 - ▶ 广谱角蛋白如 AE1/AE3 也是有用的,其结果阴性提示可能为其他肿瘤。
 - ▶ 其他标志物可有助于胸膜间皮瘤和转移性癌的鉴别诊断,也将有助于确定肿瘤的起源。这些标志物示例包括肺腺癌(TTF1 和 napsin A)、乳腺癌(ER α 、PR、GCDFP-15、乳腺珠蛋白和 GATA-3)、肾细胞癌(PAX8)、乳头状浆液性癌(PAX8、PAX2 和 ER)、胃肠道腺癌(CDX2)和前列腺癌(NKX3.1)。此外,p40(或 p63)有助于鉴别具有伪鳞状形态的上皮样胸膜间皮瘤与鳞状细胞癌。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



手术治疗原则

评估

- 应由以肺癌手术作为其执业主要部分的胸外科医生进行可切除性判断、手术分期和肺切除术。
- 用于分期的 CT 和 PET/CT 检查应在手术评估前 60 天内进行。
- 对于可手术治疗的疾病，切除术是首选局部治疗方式（其他方式包括 SABR、热消融如射频消融和冷冻疗法）。胸部肿瘤外科咨询应该是任何考虑进行根治性局部治疗患者评估的一部分。高危患者或切缘可手术患者考虑 SABR 时，建议由包含肿瘤放射医生的多学科团队进行综合评估。
- 在开始任何非紧急治疗前，应该确定整体治疗计划并进行必要的影像学检查。
- 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）。
- 应对吸烟活跃的患者提供咨询和戒烟支持（[戒烟 NCCN Guidelines](#)）。虽然吸烟活跃的患者术后肺部并发症的发生率略有增加，但这不应视为禁止手术的一个危险因素。外科医生不应仅仅因为患者吸烟而拒绝为其手术，因为手术为早期肺癌患者提供了主要治疗。

切除

- 对于大多数 NSCLC 患者，首选解剖性肺切除。
- 亚肺叶切除术（肺段切除和楔形切除）应达到肺实质切缘 ≥ 2 cm 或 \geq 结节的大小。
- 亚肺叶切除术中，在不显著增加手术风险的情况下，还应对 N1 和 N2 淋巴结站进行取样活检，除非在技术上没有可行性。
- 基于以下原因，部分患者适合行肺段切除术（首选）或者楔形切除术：
 - ▶ 肺储备不足或其他主要合并症不适合肺叶切除术
 - ▶ 周围型结节^a ≤ 2 cm 并至少符合以下标准中的一项：
 - ◇ 纯 AIS 组织学
 - ◇ CT 显示 $\geq 50\%$ 结节为毛玻璃样
 - ◇ 影像学监测证实肿瘤倍增时间较长 (≥ 400 天)
- 如患者无解剖学或手术禁忌证，在不违反肿瘤治疗标准和胸部手术切除原则前提下，应重点考虑 VATS 或微创手术（包括机器人辅助方式）。
- 在拥有丰富 VATS 经验的高流量医学中心，对选定患者行 VATS 肺叶切除可改善近期疗效（即疼痛减轻、住院时间缩短、功能恢复更快、并发症减少）且不降低癌症疗效。
- 如解剖部位合适且能够做到切缘阴性，则保留肺组织的解剖性切除术（袖状切除术）优于全肺切除术。
- T3（浸润）和 T4 局部扩散肿瘤需要整体切除受累结构且切缘阴性。如果外科医生或中心不能确定是否可能完全切除，可考虑另外从高流量专科中心征求手术意见。

切缘和淋巴结评估（见 [NSCL-B 2/4](#)）

^a 周围型定义为肺实质的外三分之一。

外科手术在 IIIA 期 (N2) NSCLC 的作用（见 [NSCL-B 2/4](#) 至 [NSCL-B 4/4](#)）

注：除非另有说明，所有推荐均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



手术治疗原则

切缘和淋巴结评估

- 手术病理关系对于评估明显接近或阳性切缘非常重要,因为这些并不表现为真正边缘,或者可能并不真正代表局部复发风险的区域(例如在进行分散的隆突下淋巴结清扫时,纵膈内侧面或中间段支气管;或无胸膜与主动脉粘连表现时胸膜与主动脉相邻)。
- 应将 N1 和 N2 淋巴结清扫和定位作为肺癌切除术的常规组成部分,应最少对 3 个 N2 站的淋巴结进行取样或行完全淋巴结清扫术。
- 对于 IIIA (N2) 期接受切除的患者,应进行正规的同侧纵膈淋巴结清扫。
- 完全切除要求切缘阴性、全身淋巴结清扫或取样以及最上纵膈淋巴结阴性。只要存在切缘受累、未切除的阳性淋巴结或胸膜腔积液或心包积液阳性,即定义为切除不完全。完全切除称为 R0,镜下阳性残留称为 R1,肉眼可见肿瘤残留为 R2。
- 临床 IB 期或以上或有高危因素的患者应转诊至肿瘤内科进行评估。
- IIIA 期患者可考虑转诊至肿瘤放疗科。

手术在 IIIA 期 (N2) NSCLC 患者中的作用

手术在病理学证实 N2 期患者中的作用仍存在争议。¹两项随机试验评估了手术对该人群中作用,但均未显示手术有助于总生存期。^{2,3}然而,该患者人群为异质性,专家组认为,这些试验并未对 N2 疾病异质性的细微差别和特定临床情况下手术对肿瘤的益处进行充分评估。

- 由于纵膈淋巴结转移影响预后和治疗决策,因此需在治疗开始前严格通过影像学分期和侵入分期共同确定 N2 期疾病的存在与否。(NSCL-1, NSCL-2 和 NSCL-6)
- 对于肺切除手术中发现隐匿性 N2 阳性的患者,应按照既定方案行肺切除,并行正规纵膈淋巴结清扫。如果在 VATS 过程中发现 N2 疾病,外科医生可考虑中止手术,从而可以在手术前行诱导治疗;但继续手术也是一种选择。
- 关于 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,小组应包括胸外科肿瘤治疗作为执业主要部分的胸外科医生。⁴
- N2 阳性淋巴结的存在使 N3 淋巴结阳性的可能性大幅增加。对纵膈淋巴结的病理学评估必须包括隆突下站以及对侧淋巴结。EBUS +/-EUS 为微创纵膈病理分期提供了其他的技术手段,是纵膈镜的补充。即使采用这些方式,在确定最终方案前,还需要对受累站数进行充分评估,并对对侧阴性淋巴结是否受累进行活检和记录,这一点很重要。

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

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



手术治疗原则

手术在 IIIA 期 (N2) NSCLC 患者中的作用

- 与首次纵隔镜相比,再次纵隔镜虽然可行,但技术上更困难,准确性也更低。一种可行的方法是在治疗前初始评估中使用 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。⁵
- 患者单个淋巴结小于 3 cm 时,可以考虑多学科治疗,包括手术切除。^{1,6,7}
- 诱导治疗后的再分期难以解读,但应行 CT ± PET 以排除疾病进展或转移灶在间歇期增大。
- 新辅助治疗后纵隔阴性的患者预后较好。^{7,8}
- NCCN 成员机构中,有三分之一使用新辅助放化疗,其他三分之二则使用新辅助化疗。鉴于如术前未予放疗则在术后也会使用,两种方法的总生存期似乎相似。^{5,9} 接受新辅助放化疗的患者,其病理学完全缓解率更高、纵隔淋巴结阴性率也更高。¹⁰ 但代价是急性毒性反应发生率更高、费用增加。
- 新辅助放化疗的使用剂量低于标准根治性治疗的剂量时,应采取一切措施减少手术评估可能造成的任何放疗中断。中断治疗 1 周以上被视为不可接受。
- 如果无法及时进行手术评估,则不应使用新辅助放化疗方案。对于个别患者,在胸外科医生认可的情况下,另一个可选方案是完成根治性放化疗,然后重新评估并考虑手术。^{11,12} 如果外科医生或中心不能确定根治性剂量放疗后切除的可行性或安全性,可考虑另外从高流量专业中心征求手术意见。这些手术还可能因切除期间放射野软组织皮片覆盖的额外考虑而获益。
- 一项大型的多机构试验的数据表明,新辅助放化疗后肺切除术的发病率和死亡率令人难以接受。² 但尚不清楚单纯新辅助化疗是否也会得到相同结果。此外,多个研究小组对该协作组的研究结果提出质疑,他们的单机构研究表明诱导治疗后行全肺切除术是安全的。¹³⁻¹⁶ 还有,并无证据支持对于可手术的 IIIA 期 (N2) 肿瘤患者,诱导方案中加入放疗后疗效优于诱导化疗。¹⁷

NCCN 于 2021 年向成员机构发放了一份关于其如何治疗 N2 疾病患者的调查问卷。其答复表明了解决这一棘手的临床问题时的实践模式。

- 所有 NCCN 成员机构都采用包括手术在内的综合治疗来治疗特定 N2 患者。
- 大多数 NCCN 成员机构首选 EBUS 进行初始纵隔分期,保留纵隔镜检查以进行可能的再分期。
- 大多数 NCCN 成员机构在诱导治疗后和手术前不会对纵隔淋巴结进行病理性再分期。
- 所有 NCCN 成员机构都考虑对单站非大块 N2 疾病进行手术。
- 大约一半的机构考虑对单站大块疾病进行手术,39% 的机构考虑对多站非大块疾病进行手术,21% 的机构考虑对多站大块疾病进行手术。
- 三分之二的 NCCN 成员机构首选诱导化疗;三分之一的机构首选放化疗。
- 大多数机构要求在诱导后至少出现疾病稳定,但不要求在手术前出现放射学或病理学反应。
- 大约一半的机构会在诱导化疗后考虑进行全肺切除术,但不到四分之一的机构会在放化疗后考虑进行全肺切除术。
- 大约四分之三的机构会为阳性 N2 残留疾病给予辅助放疗,但只有大约四分之一的机构会为 N2 病理完全缓解给予放疗。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。

参考文献



手术治疗原则
手术在 IIIA 期 (N2) NSCLC 患者中的作用–参考文献

- 1 Martins RG, D'Amico TA, Loo BW Jr, et al. The management of patients with stage IIIA non-small cell lung cancer with N2 mediastinal node involvement. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10:599-613.
- 2 Albain K, Swann RS, Rusch VW, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomized controlled trial. *Lancet* 2009;374:379-386.
- 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, et al. Surgeon specialty and long-term survival after pulmonary resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2009;87:995-1006.
- 5 Thomas M, Rube C, Hoffknecht P, et al. Effect of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy: a randomised trial in stage III non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2008;9:636-648.
- 6 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* 2000;18:2981-2989.
- 7 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* 2009;36:433-439.
- 8 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.
- 9 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.
- 10 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.
- 11 Bauman JE, Mulligan MS, Martins RG, et al. Salvage lung resection after definitive radiation (>59 Gy) for non-small cell lung cancer: surgical and oncologic outcomes. *Ann Thorac Surg* 2008;86:1632-1638.
- 12 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.
- 13 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.
- 14 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.
- 15 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.
- 16 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.
- 17 Shah AA, Berry MF, Tzao C, et al. Induction chemoradiotherapy is not superior to induction chemotherapy alone in stage IIIA lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2012;93:1807-1812.

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



放射治疗原则

I. 一般原则 (见表 1. 放射治疗中常用的缩写)

- 应由以肺癌放疗作为其执业主要组成部分的放射肿瘤科医生确定放疗 (RT) 是否合适。
- 无论作为根治性/巩固性还是姑息性治疗, 放疗对 NSCLC 所有分期均有潜在作用。应将放射肿瘤学作为多学科综合评估或讨论的一部分, 为所有 III 期 NSCLC、因身体状况不适合手术的早期疾病患者、拒绝手术或手术风险高的患者以及可能会因局部治疗获益的 IV 期疾病患者提供有关信息。
- 现代放疗关键的目标是肿瘤控制最大化和治疗毒性最小化。最低技术标准是根据 CT 设计的 3D-CRT。¹
- 需要安全的根治性放疗时, 可合理使用更先进的技术。这些技术包括 (但不限于) 4D-CT 和/或 PET/CT 模拟、IMRT/VMAT、IGRT、运动管理和质子治疗 (<https://www.astro.org/Daily-Practice/Reimbursement/Model-Policies/Model-Policies>)。非随机比较表明, 与早期技术相比, 使用先进技术可降低毒性并改善生存率。²⁻⁴ 在一项 III 期 NSCLC 患者接受根治性/巩固性化疗/放疗的前瞻性试验 (RTOG 0617) 中, 尽管与 3D-CRT 相比, IMRT 组 3B 期比例更高且治疗体积更大, 但其高级别放疗性肺炎降低近 60% (由 7.9% 降至 3.5%), 而存活率和肿瘤控制结果相似;⁵ 因此, 这种情况下, IMRT 优于 3D-CRT。
- 高度适形放疗, 例如 IMRT 或质子治疗, 应在既往放疗的背景下使用, 并可能采用超分割, 以降低毒性风险。
- 使用先进技术的中心应实施并记录针对具体形式的质量保证措施。理想情况是治疗计划和递送均得到外部认证, 例如参加采用先进技术的 RTOG 临床试验所需的认证。有用的参考文献包括 ACR 实践参数和技术标准 (<https://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PGTS/toc.pdf>)。
- 强 VEGF 抑制剂与涉及近端支气管树、肺门血管或食管的既往或后续剂量密集型放疗 (SABR 或根治性剂量加速分割) 的相互作用可导致严重毒性。医学和放射肿瘤学在治疗策略上的仔细协调至关重要, 包括含强 VEGF 抑制剂的全身性药物选择和排序以及放射的剂量和分割, 特别是对于转移性疾病的患者。

II. 放疗模拟、计划和递送

- 应使用适当固定设备在放疗位置获得的 CT 扫描进行模拟。对于中心型肿瘤或淋巴结病变患者, 为更好勾画靶/器官, 推荐静脉 ± 口服对比剂。由于静脉造影可以影响组织的异质性校正计算, 因此, 当进行强烈增强时, 可能需要密度蒙罩或使用增强前扫描。
- PET/CT 可显著提高靶标精度,⁶ 尤其是对于显著肺不张和有静脉造影 CT 禁忌症的患者。一项对比 PET/CT 与单纯 CT 制定放疗计划的随机试验证明, PET/CT 放疗计划可增加排除徒劳无效的根治性放疗、减少复发并且有改善总生存的趋势。⁷ 鉴于 NSCLC 有迅速进展可能性,^{8,9} 应最好在治疗前 4 周内行 PET/CT 检查。理想情况下是获得治疗位置的 PET/CT。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

续



放射治疗原则

II. 放疗模拟、计划和递送(续)

- 应在模拟时对肿瘤和器官的移动(尤其是由于呼吸引起的移动)进行评估或计算。选择方案包括透视、吸气/呼气或慢扫描 CT, 或者最理想的是 4D-CT。
- 光子束能量应根据肿瘤的解剖学部位和光子束路径个体化。通常情况下, 对于光子束在进入肿瘤之前通过低密度肺组织的情况, 推荐光子能量在 4-10 MV 之间。光子束进入肿瘤之前没有空气间隙(如某些大的纵隔肿瘤或肿瘤贴于胸壁)时, 更高能量可改善剂量分布, 尤其是使用较小的固定束角时。
- 推荐采用组织异质性校正和精确的剂量计算算法, 以解决异质密度组织中的横向电子散射作用的积累。不推荐使用简单的笔形束算法进行异质性校正。¹⁰
- 运动过度时应控制呼吸运动。这包括(但不限于)腹部压迫强迫浅呼吸、周期性呼吸门控加速器束、肿瘤动态跟踪, 主动呼吸控制(ABC)或指导/生物反馈技术。如果运动极小或 ITV 小, 包含移动靶区是合适的。AAPM 工作组 76 报告是实施呼吸运动管理的有用资源。¹¹
- 当使用靶区周围具有陡峭剂量梯度的 SABR、3D-CRT/IMRT 和质子治疗时, 如果 OARs 非常接近高剂量区域以及使用复杂的运动管理技术, 推荐使用 IGRT, 包括(但不限于)正交双平面成像和/或容积成像(如 CBCT 或在轨 CT)。

III. 靶体积、处方剂量和正常组织剂量限制(见 [NSCL-C 7/10](#) 和 [NSCL-C 8/10](#) 中的表 2-表 5)

- ICRU 报告 62 和 83 详细介绍了目前 3D-RT 和 IMRT 靶体积的定义。GTV 包括在影像学 and 病理学评估时已知的病变范围(原发灶和淋巴结), CTV 包括推测的微观范围或播散区域, 而 PTV 包括 ITV(包括目标运动的边界)加定位与机械设备变化调整的边界。

<https://www.nrgoncology.org/ciro-lung>

- 固定、运动管理和 IGRT 技术可以缩小 PTV 边界。
- 正常结构轮廓勾画的一致性 is 评估计划安全性的关键。RTOG 共识的肺轮廓勾画图集是有用的资源。<https://www.nrgoncology.org/ciro-lung>
- 常用的处方剂量和正常组织的剂量限制汇总见表 2 至表 5。这些是基于已发表的经验、正在进行的试验、历史数据、建模和经验判断。^{12,13}有用的参考文献包括 QUANTEC 项目对正常器官剂量反应的最新综述。¹⁴⁻¹⁸由于正常器官毒性的风险随剂量增加而增加, 因此正常器官的剂量应保持在合理可行尽可能低限, 而不是仅仅满足名义上的限制。通常可以通过更先进的技术来实现更好的剂量一致性。

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

续



放射治疗原则

IV. 一般治疗信息

早期 NSCLC (I 期、某些淋巴结阴性的 IIA 期)

- SABR (也称为 SBRT)¹⁹ 已达到了良好的原发肿瘤控制率和总生存率, 高于常规分割放疗。尽管并未证明 SABR 与肺叶切除术相当, 但一些前瞻性系列研究证明了二者总生存率和癌症特异性生存率相似。²⁰⁻³⁰
- SABR 也是手术风险较高患者 (能够耐受亚肺叶切除但不能耐受肺叶切除术 [如年龄 ≥ 75 岁、肺功能差]) 的合适选择。
- 更适度的超分割或剂量加强的常规分割 3D-CRT 案是次优替代选择, 可在转诊 SABR 不可行的情况下考虑。³¹⁻³³
- 对于接受手术治疗的患者, 不建议行术后放疗 (PORT), 除非切缘阳性 (对于分期上升至 N2 的患者, 请参见本节中的局部晚期 NSCLC)。
- 一项大型回顾性研究表明, 对 SABR 后孤立的局部和/或局部复发进行密切随访和治疗可提高总生存率。³⁴

SABR 治疗淋巴结阴性的早期 NSCLC

- SABR 的高剂量强度和适形性要求 PTV 降至最小。
- 剂量方案
 - ▶ 对于 SABR, BED ≥ 100 Gy 强化方案的局部控制和生存显著优于非强化方案。^{35,36}在美国, 仅分割 ≤ 5 的方案才符合 SBRT 任意计费代码的定义, 但时间略长的方案也同样合适。^{35,37}对于中心型肿瘤 (定义变为近端支气管树和/或邻接纵隔胸膜 2 cm 内) 甚至超中心型肿瘤 (定义为紧邻支气管树), 4-10 分割风险调整的 SABR 方案似乎安全有效,³⁸⁻⁴¹而 54-60 Gy/3f 不安全, 应该避免。⁴²但是, 应特别注意与支气管树和食管毗邻的肿瘤, 以避免重度毒性。RTOG 0813 评估了 5 次分割方案的毒性, 并发现 5 次分割 50 Gy 无高级别毒性。⁴³
- SABR 最常用于最大 5 cm 的肿瘤, 对于某些更大的孤立性肿瘤, 如能保证正常组织的限制剂量, 也可安全治疗。^{43,44}
- 处方剂量不能完全说明实际给予的剂量, 这同样在很大程度上取决于如何处方剂量 (等中心与等剂量体积覆盖 PTV 的比例)、剂量不一致的程度、是否使用组织密度异质性校正以及剂量计算法则的类型。^{10,45,46}在解释或模拟既往研究方案时, 必须考虑所有这些因素。

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



放射治疗原则

局部晚期 NSCLC (II-III 期)

- 对于不适合手术的 II 期(淋巴结阳性)和 III 期 NSCLC 患者,推荐同步化疗/放疗。⁴⁷⁻⁵⁰
- 应通过支持治疗控制急性毒性,避免放疗中断和减量。
- 序贯化疗/放疗或单纯放疗适于无法耐受同步治疗的体弱患者。^{51,52} 加速放疗方案可能有益,特别是如果无法耐受同步化疗(即以序贯或单纯放疗的方式)。^{53,54}
- 术前全身化疗治疗和术后放疗是可切除 IIIA 期 NSCLC 疾病患者的一种选择(最低限度的 N2 且可肺叶切除治疗)。^{55,56}
- 术前同步化疗/放疗是可切除 IIIA 期 NSCLC 患者的另一种选择,推荐用于可切除肺上沟瘤。^{57,58} 如果患者未按照最初计划进行手术,则应事先做好放疗计划,使其连续至根治性剂量而不中断。
- 放疗在三联疗法中的最佳时机(术前或术后化疗)尚未确定且存在争议。^{59,60}
- 在三联疗法中,应该在所有治疗开始之前确定可切除性。考虑对 III 期 NSCLC 患者手术治疗时,前期多学科会诊特别重要。
- 在临床 I/II 期,手术时分期上升至 N2 且病灶完全切除的患者中,两项随机研究并未显示 PORT 的总体生存获益,尽管局部控制得到显著改善。^{61,62} 对于选定高危 N2 病灶患者,例如囊外扩散、多站受累、淋巴结清扫/取样不充分和/或拒绝或不耐受辅助全身治疗,可考虑 PORT(通常在术后化疗后)。为了最大限度地减少潜在的肺和心脏毒性,首选高度适形放疗技术,例如 IMRT 或质子治疗。⁶³⁻⁶⁶

常规分割放疗治疗局部晚期 NSCLC

- IFI 而非 ENI 允许增加肿瘤剂量并可降低单独淋巴结复发风险,特别是对于 PET/CT 分期的患者。⁶⁷⁻⁷¹ 三项随机试验发现,与 ENI 相比,IFI 可改善生存,可能是由于其能够剂量递增。⁷²⁻⁷⁴ 为优化肿瘤的根治性剂量和/或降低正常组织毒性,IFI 是合理的。^{73,74}
- 剂量方案
 - ▶ 根治性放疗的最常用处方剂量为 60 至 70 Gy, 2 Gy/f。应给予至少 60 Gy 的剂量。⁷⁵ 在单纯放疗、⁷⁶ 序贯化疗/放疗、⁷⁷ 或同步化疗/放疗的非随机比较中,剂量递增可使生存率更好。⁷⁸ 虽然最佳放疗剂量强化仍然是一个有效的问题,目前不推荐常规使用 74 Gy 的高剂量。⁷⁹⁻⁸⁴ 一项荟萃分析表明,加速分割放疗方案可以提高生存率,⁸⁵ RTOG 1106 发现基于 PET 的个体化加速放疗剂量强化可能会改善局部控制,但不能改善总生存率。⁸⁶

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。

续



放射治疗原则

常规分割放疗治疗局部晚期 NSCLC (续)

- 剂量方案
 - ▶ 标准术前剂量为 45-54 Gy, 1.8-2 Gy/f。⁸⁷ 术前化疗/放疗可安全给予根治性放疗剂量, 并可获得极佳的淋巴结清除率和生存率,⁸⁸⁻⁹¹ 但是在高剂量放疗后, 需要有胸部手术技巧经验以使手术并发症风险将至最低。
 - ▶ 在 PORT 中, CTV 包括支气管残端及高危引流淋巴结区。⁹² 完全切除术后的标准剂量为 50-54 Gy, 1.8-2 Gy/f, 但对于高危区域(包括淋巴结囊外扩散区域或镜下切缘阳性区域)可给予推量照射。⁹³⁻⁹⁵ 肺剂量限制应该更加谨慎, 因为手术后耐受性似乎降低。LungART 和 PORT-C 试验为 PORT 技术提供了有用指南。⁹⁶ 首选高度适形技术以最大限度地减少肺部和心脏剂量。

晚期/转移性 NSCLC (IV 期)

- 推荐放疗用于缓解或预防局部症状(如疼痛、出血或梗阻)。
- 对于孤立的或有限的转移部位(寡转移灶)(包括但不限于脑、肺和肾上腺)进行根治性/巩固性局部治疗, 可以使一小部分经过精心选择的、体能状态良好、胸内病变已接受过根治性治疗的患者生存期延长。⁹⁷ 针对寡转移(数量有限尚无通用定义, 但临床试验已包括 3-5 处转移灶)的根治性放疗, 特别是 SABR, 在这种情况下, 如果可以安全递送至受累部位, 则是一种合适的选择。^{98,99} 在两项随机 II 期随机试验中, 有一项试验^{100,101} 表明对于全身治疗期间无进展的患者, 与维持性全身治疗或观察相比, 对寡转移病变进行局部巩固治疗(放疗或手术)可使无进展生存期和总生存期显著改善。¹⁰⁰⁻¹⁰²
- 某线全身治疗期间发生数量有限部位进展(寡进展)情况下, 对寡进展部位局部消融治疗可以延长当前全身治疗的获益持续时间。
- 当治疗寡转移/寡进展病变时, 如果 SABR 不可行, 可使用其他剂量密集的加速/超分割 CRT 方案。
- 关于脑转移的放疗, 见[中枢神经系统癌症 NCCN Guidelines](#)。
- 对两项随机试验的汇总分析表明, 在某种免疫检查点抑制剂(抗 PD-1)中加入放疗可显著提高转移性 NSCLC 患者的缓解和临床结局。更大的 III 期随机研究正在进行中。¹⁰³

晚期/转移性 NSCLC 的姑息性放疗

- 姑息性放疗的剂量与分割应根据治疗的目标、症状、体能状态和后勤方面的考量进行个体化。对于体能状态差和/或预期寿命较短的患者, 首选短程放疗, 因其疼痛缓解作用与更长疗程类似, 尽管可能需要再次治疗者更多。¹⁰⁴⁻¹⁰⁷ 为缓解胸部症状, 较高剂量/较长疗程的胸部放疗(如 ≥30 Gy, 10f)可适当改善生存和症状, 尤其是体能状态良好的患者。^{108,109} 当需要更高剂量(>30 Gy)时, 应采用减少正常组织照射的技术(至少 3D-CRT, 并酌情包括 IMRT 或质子治疗)。
- 在一项随机 II 期试验中, 与 10 次分割的标准 30 Gy 相比, 12-16 Gy 的单次分割立体定向放疗对疼痛反应和非脊柱骨转移的局部控制更佳, 可能有希望用于预期生存期更长的患者。¹¹⁰

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

续

NSCL-C
5/11



放射治疗原则

表 1.放射治疗中常用的缩写

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

ICRU	国际辐射单位与测量委员会
IFI	累及野照射
IGRT	影像引导的放疗
IMRT	调强放疗
ITV*	内靶区
OAR	危及器官
OBI	在板成像
PORT	术后放疗
PTV*	计划靶区
QUANTEC	正常组织效应临床定量分析
RTOG	放射治疗肿瘤学组现属于 NRG 肿瘤学
SABR	立体定向消融放疗, 又称为立体定向放疗 (SBRT)
VMAT	容积旋转调强放疗

*有关详细定义, 见 ICRU 报告 83。

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。
 临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

**放射治疗原则**

请注意:表 2-5 提供了常用的或在过去临床试验中使用的剂量或限制剂量,可作为有用的参考资料,而非具体推荐。

表 2.SABR 常用剂量

总剂量	分割数	适应症示例
25-34 Gy	1	周围型, 小
45-60 Gy	3	周围型肿瘤
48-50 Gy	4	中央型或周围型肿瘤 (<4-5 cm)
50-55 Gy	5	中央型或周围型肿瘤
60-70 Gy	8-10	中央型肿瘤

表 3.SABR 的最大剂量限制*

OAR/方案	1 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)
食道	15.4 Gy	27 Gy (9 Gy/fx)	30 Gy (7.5 Gy/fx)	PTV 处方的 105%^
臂丛	17.5 Gy	24 Gy (8 Gy/fx)	27.2 Gy (6.8 Gy/fx)	32 Gy (6.4 Gy/fx)
心脏/ 心包	22 Gy	30 Gy (10 Gy/fx)	34 Gy (8.5 Gy/fx)	PTV 处方的 105%^
大血管	37 Gy	NS	49 Gy (12.25 Gy/fx)	PTV 处方的 105%^
气管和近端支 气管	20.2 Gy	30 Gy (10 Gy/fx)	34.8 Gy (8.7 Gy/fx)	PTV 处方的 105%^
肋骨	30 Gy	30 Gy (10 Gy/fx)	40 Gy (10 Gy/fx)	NS
皮肤	26 Gy	24 Gy (8 Gy/fx)	36 Gy (9 Gy/fx)	32 Gy (6.4 Gy/fx)
胃	12.4 Gy	NS	27.2 Gy (6.8 Gy/fx)	NS

*基于最新 RTOG SABR 试验 (RTOG 0618、0813 和 0915) 中使用的限制。

^用于中央型肿瘤部位。NS = 未指定。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。

续



放射治疗原则

请注意:表 2-5 提供了常用的或在过去临床试验中使用的剂量或限制剂量,可作为有用的参考资料,而非具体推荐。

表 4.常规分割和姑息放疗的常用剂量

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

* [中枢神经系统癌症 NCCN Guidelines](#)。

**该方案包括每周一剂,因为 3 期研究包括第 1 天和第 8 天的治疗。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。

表 5.常规分割放疗联合同步化疗时正常组织的剂量-体积限制^{†,‡}

OAR	30-35 分割限制
脊髓	最大 ≤ 50 Gy
肺	V20 ≤ 35%-40%; [§] MLD ≤ 20 Gy
心脏	V50 ≤ 25%;平均 ≤ 20 Gy
食道	平均 ≤ 34 Gy;最大 ≤ 105% 处方剂量;V60 ≤ 17%; 保留对侧是可取的
臂丛	中位剂量 ≤ 69 Gy

V_{xx} = 全部危及器官接受 ≥xx Gy 的百分比。

[†]根据一项 NCCN 成员机构的共识调查,这些限制表示通常不应超过的剂量。由于毒性风险随着正常组织剂量的增加而逐渐增加,因此放疗计划的一个关键原则是将正常组织剂量保持在“合理可行尽可能低”的水平,同时充分覆盖靶区。通常,任何危险器官的剂量均应低于这些限制,仅在接近靶区时才接近这些限制。

[‡]Speirs CK, et al. J Thorac Oncol 2017;12:293-301; Wang K, et al. J Clin Oncol 2017;35:1387-1394; Amini A, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82:e391-398; Graham MV, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;45:323-329; Palma DA, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;85:444-450; Kamran SC, et al. JAMA Oncol 2021;7:910-914.

[§]使用 V20 < 35%,尤其适用于以下人群:≥ 70 岁的患者、紫杉烷类化学疗法和 PFT 较差(如 FEV1 或 DLCO < 50% 正常值)。对特发性肺纤维化 (IDP)/寻常型间质性肺炎 (UIP) 的诊断或放射学证据使用更保守的限值(这些患者耐受性较低,但特征不明显)。

参考文献



- 1 Chen AB, et al. Survival outcomes after radiation therapy for stage III non-small-cell lung cancer after adoption of computed tomography-based simulation. *J Clin Oncol* 2011;29:2305-2311.
- 2 Liao ZX, et al. Influence of technologic advances on outcomes in patients with unresectable, locally advanced non-small-cell lung cancer receiving concomitant chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:775-781.
- 3 Gjyshi O, et al. Toxicity and survival after intensity-modulated proton therapy versus passive scattering proton therapy for NSCLC. *J Thorac Oncol* 2021;16:269-277.
- 4 Chang JY, et al. Proton beam radiotherapy and concurrent chemotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer: final results of a phase 2 study. *JAMA Oncol* 2017;3:e172032.
- 5 Chun SG, et al. Impact of intensity-modulated radiation therapy technique for locally advanced non-small cell lung cancer: a secondary analysis of the NRG Oncology RTOG 0617 randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2017;35:56-62.
- 6 MacManus M, et al. Use of PET and PET/CT for radiation therapy planning: IAEA expert report 2006-2007. *Radiother Oncol* 2009;91:85-94.
- 7 Ung YC, et al. An Ontario Clinical Oncology Group (COG) randomized trial (PET START) of FDG PET/CT in patients with stage 3 non-small cell lung cancer (NSCLC): impact of PET on radiation treatment volumes [Abstract]. *J Thorac Oncol* 2011;6:S428.
- 8 Everitt S, et al. High rates of tumor growth and disease progression detected on serial pretreatment positrooxyglucose-positron emission tomography/computed tomography scans in radical radiotherapy candidates with nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2010;116:5030-5037.
- 9 Mohammed N, et al. Rapid disease progression with delay in treatment of non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:466-472.
- 10 Liu MB, et al. Clinical impact of dose overestimation by effective path length calculation in stereotactic ablative radiation therapy of lung tumors. *Pract Radiat Oncol* 2013;3:294-300.
- 11 Keall PJ, et al. The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76. *Med Phys* 2006;33:3874-3900.
- 12 Kong FM, et al. Physical models and simpler dosimetric descriptors of radiation late toxicity. *Semin Radiat Oncol* 2007;17:108-120.
- 13 Timmerman RD. An overview of hypofractionation and introduction to this issue of seminars in radiation oncology. *Semin Radiat Oncol* 2008;18:215-222.
- 14 Marks LB, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S10-19.
- 15 Marks LB, et al. Radiation dose-volume effects in the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S70-76.
- 16 Werner-Wasik M, et al. Radiation dose-volume effects in the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S86-93.
- 17 Gagliardi G, et al. Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S77-85.
- 18 Kirkpatrick JP, et al. Radiation dose-volume effects in the spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S42-49.
- 19 Videtec GMM, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: executive summary of an ASTRO evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* 2017;7:295-301.
- 20 Timmerman R, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA* 2010;303:1070-1076.
- 21 Baumann P, et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27:3290-3296.
- 22 Onishi H, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for operable stage I non-small-cell lung cancer: can SBRT be comparable to surgery? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:1352-1358.
- 23 Grutters JPC, et al. Comparison of the effectiveness of radiotherapy with photons, protons and carbon-ions for non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Radiother Oncol* 2010;95:32-40.
- 24 Palma D, et al. Impact of introducing stereotactic lung radiotherapy for elderly patients with stage I non-small-cell lung cancer: a population-based time-trend analysis. *J Clin Oncol* 2010;28:5153-5159.
- 25 Shirvani SM, et al. Comparative effectiveness of 5 treatment strategies for early-stage non-small cell lung cancer in the elderly. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:1060-1070.
- 26 Sun B, et al. 7-year follow-up after stereotactic ablative radiotherapy for patients with stage I non-small cell lung cancer: Results of a phase 2 clinical trial. *Cancer* 2017;123:3031-3039.
- 27 Grills IS, et al. Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:928-935.
- 28 Crabtree TD, et al. Stereotactic body radiation therapy versus surgical resection for stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:377-386.
- 29 Chang JY, Senan S, Paul MA, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol* 2015;16:630-637.
- 30 Chang JY, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for operable stage I non-small-cell lung cancer (revised STARS): long-term results of a single-arm, prospective trial with prespecified comparison to surgery. *Lancet Oncol* 2021;22:1448-1457.
- 31 Bogart JA, et al. Phase I study of accelerated conformal radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer in patients with pulmonary dysfunction: CALGB 39904. *J Clin Oncol* 2010;28:202-206.
- 32 Zhao L, et al. High radiation dose may reduce the negative effect of large gross tumor volume in patients with medically inoperable early-stage non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:103-110.
- 33 Cheung P, et al. Phase II study of accelerated hypofractionated three-dimensional conformal radiotherapy for stage T1-3 N0 M0 non-small cell lung cancer: NCIC CTG BR.25. *J Natl Cancer Inst* 2014;106:1-8.
- 34 Brooks ED, et al. Association of long-term outcomes and survival with multidisciplinary salvage treatment for local and regional recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for early-stage lung cancer. *JAMA Netw Open* 2018;1:e181390.
- 35 Onishi H, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol* 2007;2:S94-100.
- 36 Moreno AC, Fellman B, Hobbs BP, et al. Biologically effective dose in stereotactic body radiotherapy and survival for patients with early-stage NSCLC. *J Thorac Oncol* 2020;15:101-109.
- 37 Lagerwaard FJ, et al. Outcomes of risk-adapted fractionated stereotactic radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:685-692.
- 38 Chang JY, et al. Stereotactic body radiation therapy for centrally located early stage or isolated parenchymal recurrences of non-small-cell lung cancer: how to fly in a "no fly zone". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:1120-1128.
- 39 Timmerman R, et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4833-4839.
- 40 Chaudhuri AA, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for treatment of central and ultra-central lung tumors. *Lung Cancer* 2015;89:50-56.

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。

- 41 Haseltine JM, et al. Fatal complications after stereotactic body radiation therapy for central lung tumors abutting the proximal bronchial tree. *Pract Radiat Oncol* 2016;6:e27-33.
- 42 Woody NM, et al. Stereotactic body radiation therapy for non-small cell lung cancer tumors greater than 5 cm: safety and efficacy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:325-331.
- 43 Bezzak A, et al. Safety and efficacy of a five-fraction stereotactic body radiotherapy schedule for centrally located non-small-cell lung cancer: NRG Oncology/RTOG 0813 Trial. *J Clin Oncol* 2019;37:1316-1325.
- 44 Fakiris AJ, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung carcinoma: four-year results of a prospective phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:677-682.
- 45 Xiao Y, et al. Dosimetric evaluation of heterogeneity corrections for RTOG 0236: stereotactic body radiotherapy of inoperable stage I-II non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:1235-1242.
- 46 Zhao L, et al. Planning target volume D95 and mean dose should be considered for optimal local control for stereotactic ablative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:1226-35.
- 47 Aupérin A, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2181-2190.
- 48 O'Rourke N, et al. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD002140.
- 49 Curran WJ Jr, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1452-1460.
- 50 Sause W, et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest* 2000;117:358-364.
- 51 Dillman RO, 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.
- 52 Baumann M, et al. Final results of the randomized phase III CHARTWEL-trial (ARO 97-1) comparing hyperfractionated-accelerated versus conventionally fractionated radiotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Radiother Oncol* 2011;100:76-85.
- 53 Mauguen A, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012;30:2788-2797.
- 54 Albain KS, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:379-386.
- 55 Higgins K, 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.
- 56 Sher DJ, et al. Comparative effectiveness of neoadjuvant chemoradiotherapy versus chemotherapy alone followed by surgery for patients with stage IIIA non-small cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2015;88:267-274.
- 57 Rusch VW, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol* 2007;25:313-318.
- 58 Thomas M, et al. Effect of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy: a randomized trial in stage III non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2008;9:607-608.
- 59 Shah AA, et al. Induction chemoradiation is not superior to induction chemotherapy alone in stage IIIA lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2012;93:1807-1812.
- 60 Douillard J-Y, et al. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:695-701.
- 61 Le Pechoux C, et al. Postoperative radiotherapy versus no postoperative radiotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer and proven mediastinal N2 involvement (Lung ART): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022;23:104-114.
- 62 Hui Z, et al. Effect of postoperative radiotherapy for patients with pIIIA-N2 non-small cell lung cancer after complete resection and adjuvant chemotherapy: the phase 3 PORT-C randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2021;7:1178-1185.
- 63 Bradley JD, et al. Phase II trial of postoperative adjuvant paclitaxel/carboplatin and thoracic radiotherapy in resected stage II and IIIA non-small-cell lung cancer: promising long-term results of the Radiation Therapy Oncology Group--RTOG 9705. *J Clin Oncol* 2005;23:3480-3487.
- 64 Keller SM, et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. *Eastern Cooperative Oncology Group. N Engl J Med* 2000; 343:1217-1222.
- 65 Hancock JG, et al. Impact of adjuvant treatment for microscopic residual disease after non-small cell lung cancer surgery. *Ann Thorac Surg* 2015;99:406-416.
- 66 Burdett S, Stewart L, Group PM-a. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: update of an individual patient data meta-analysis. *Lung Cancer* 2005;47:81-83.
- 67 Belderbos JS, et al. Report from the International Atomic Energy Agency (IAEA) consultants' meeting on elective nodal irradiation in lung cancer: non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:335-342.
- 68 Bradley J, et al. A phase II comparative study of gross tumor volume definition with or without PET/CT fusion in dosimetric planning for non-small-cell lung cancer (NSCLC): primary analysis of radiation therapy oncology group (RTOG) 0515. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:435-441.
- 69 Sanuki-Fujimoto N, et al. Relation between elective nodal failure and irradiated volume in non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with radiotherapy using conventional fields and doses. *Radiother Oncol* 2009; 91:433-437.
- 70 Sulman EP, et al. Exclusion of elective nodal irradiation is associated with minimal elective nodal failure in non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol* 2009;4:5-11.
- 71 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.
- 72 Yuan S, et al. A randomized study of involved-field irradiation versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for inoperable stage III nonsmall cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2007;30:239-244.
- 73 Chen M, et al. Involved-field radiotherapy versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer: a prospective randomized study. *Biomed Res Int* 2013;3711819.
- 74 Nestle U, et al. Imaging-based target volume reduction in chemoradiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer (PET-Plan): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2020;21:581-592.
- 75 Perez CA, et al. Long-term observations of the patterns of failure in patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy. Report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1987;59:1874-1881.
- 76 Kong FM, et al. High-dose radiation improved local tumor control and overall survival in patients with inoperable/unresectable non-small-cell lung cancer: long-term results of a radiation dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:324-333.

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。

续

NSCL-C
10/11

- 77 Rengan R, et al. Improved local control with higher doses of radiation in large-volume stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:741-747.
- 78 Machtay M, et al. Higher biologically effective dose of radiotherapy is associated with improved outcomes for locally advanced non-small cell lung carcinoma treated with chemoradiation: an analysis of the radiation therapy oncology group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:425-434.
- 79 Schild SE, et al. Results of a phase I trial of concurrent chemotherapy and escalating doses of radiation for unresectable non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1106-1111.
- 80 Socinski MA, et al. Randomized phase II trial of induction chemotherapy followed by concurrent chemotherapy and dose-escalated thoracic conformal radiotherapy (74 Gy) in stage III non-small-cell lung cancer: CALGB 30105. *J Clin Oncol* 2008;26:2457-2463.
- 81 Stinchcombe TE, et al. Long-term follow-up of a phase I/II trial of dose escalating three-dimensional conformal thoracic radiation therapy with induction and concurrent carboplatin and paclitaxel in unresectable stage IIIA/B non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008;3:1279-1285.
- 82 Bradley JD, et al. Primary analysis of the phase II component of a phase I/II dose intensification study using three-dimensional conformal radiation therapy and concurrent chemotherapy for patients with inoperable non-small-cell lung cancer: RTOG 0117. *J Clin Oncol* 2010;28:2475-2480.
- 83 Bradley JD, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:187-199.
- 84 Schild SE, et al. Exploring radiotherapy targeting strategy and dose: a pooled analysis of cooperative group trials of combined modality therapy for stage III NSCLC. *J Thorac Oncol* 2018;13:1171-1182.
- 85 Maugen A, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012;30:2788-2797.
- 86 Kong F-M S, et al. NRG-RTOG 1106/ACRIN 6697: A phase IIR trial of standard versus adaptive (mid-treatment PET-based) chemoradiotherapy for stage III NSCLC—Results and comparison to NRG-RTOG 0617 (non-personalized RT dose escalation). *J Clin Oncol* 2021;39:8548-8548.
- 87 Sher DJ, et al. Relationship between radiation therapy dose and outcome in patients treated with neoadjuvant chemoradiation therapy and surgery for stage IIIA non-small cell lung cancer: a population-based, comparative effectiveness analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:307-316.
- 88 Cerfolio RJ, et al. 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.
- 89 Kwong KF, et al. High-dose radiotherapy in trimodality treatment of Pancoast tumors results in high pathologic complete response rates and excellent long-term survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:1250-1257.
- 90 Sonett JR, et al. Pulmonary resection after curative intent radiotherapy (>59 Gy) and concurrent chemotherapy in non-small-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1200-1205.
- 91 Suntharalingam M, et al. Radiation therapy oncology group protocol 02-29: a phase II trial of neoadjuvant therapy with concurrent chemotherapy and full-dose radiation therapy followed by surgical resection and consolidative therapy for locally advanced non-small cell carcinoma of the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:456-463.
- 92 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.
- 93 Lally BE, et al. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol* 2006;24:2998-3006.
- 94 Feigenberg SJ, et al. A phase II study of concurrent carboplatin and paclitaxel and thoracic radiotherapy for completely resected stage II and IIIA non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2:287-292.
- 95 Corso CD, et al. Re-evaluation of the role of postoperative radiotherapy and the impact of radiation dose for non-small-cell lung cancer using the National Cancer Database. *J Thorac Oncol* 2015;10:148-155.
- 96 Spoelstra FOB, et al. Variations in target volume definition for postoperative radiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer: analysis of an international contouring study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76:1106-1113.
- 97 Ashworth AB, et al. An individual patient data metaanalysis of outcomes and prognostic factors after treatment of oligometastatic non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2014;15:346-355.
- 98 Milano MT, Katz AW, Okunieff P. Patterns of recurrence after curative-intent radiation for oligometastases confined to one organ. *Am J Clin Oncol* 2010;33:157-163.
- 99 Salama JK, et al. An initial report of a radiation dose-escalation trial in patients with one to five sites of metastatic disease. *Clin Cancer Res* 2008;14:5255-5259.
- 100 Gomez DR, et al. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016;17:1672-1682.
- 101 Gomez DR, et al. Local consolidative therapy vs. maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer: long-term results of a multi-institutional, phase II, randomized study. *J Clin Oncol* 2019;37:1558-1565.
- 102 Iyengar P, et al. Consolidative radiotherapy for limited metastatic non-small-cell lung cancer: A phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2018;4:e173501.
- 103 Theelen WSME, et al. Pembrolizumab with or without radiotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Respir Med* 2021;9:467-475.
- 104 Chow E, et al. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007;25:1423-1436.
- 105 Lutz S, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:965-976.
- 106 Cross CK, et al. Prospective study of palliative hypofractionated radiotherapy (8.5 Gy x 2) for patients with symptomatic non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1098-1105.
- 107 Medical Research Council Lung Cancer Working Party. A Medical Research Council (MRC) randomised trial of palliative radiotherapy with two fractions or a single fraction in patients with inoperable non-small-cell lung cancer (NSCLC) and poor performance status. *Medical Research Council Lung Cancer Working Party. Br J Cancer* 1992;65:934-941.
- 108 Rodrigues G, et al. Palliative thoracic radiotherapy in lung cancer: An American Society for Radiation Oncology evidence-based clinical practice guideline. *Pract Radiat Oncol* 2011;1:60-71.
- 109 Koshy M, et al. Comparative effectiveness of aggressive thoracic radiation therapy and concurrent chemoradiation therapy in metastatic lung cancer. *Pract Radiat Oncol* 2015;5:374-382.
- 110 Nguyen QN, et al. Single-fraction stereotactic vs conventional multifraction radiotherapy for pain relief in patients with predominantly nonspine bone metastases: a randomized phase 2 trial. *JAMA Oncol* 2019;5:872-878.

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



图像引导热消融原则

一般原则

- 介入放射科医生应积极参加针对 NSCLC 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)。
- 应由 IGTA 为主要执业内容的介入放射科医生决定消融是否可行。
- IGTA 包括射频消融、微波消融和冷冻消融。IGTA 是一种形式的“局部治疗”或“局部消融治疗”。¹
- IGTA 是一种不伤害肺实质的技术, 最多暂时减少 FEV1 和 DLCO, 痊愈后与基线相比在统计学上无区别。²⁻⁶

评估

- 认为具有“高风险”的患者, 即肿瘤大部分可手术切除, 但由于合并症而表明无法进行手术的患者, 可以考虑 IGTA。高风险患者或切缘可手术患者考虑 IGTA 时, 建议由多学科团队进行综合评估。
- 已成功为认为具有“高风险” (由一条主要标准和/或两条或以上次要标准客观定义) 的患者进行了 IGTA。主要标准包括 FEV1 或 DLCO ≤50%, 次要标准包括 FEV1 或 DLCO 降低较少, 在 51%–60% 之间、年龄 ≥75 岁、肺动脉高压、LVEF ≤40%、静息或运动 PaO₂ <55 mmHg, 以及 pCO₂ >45 mmHg。⁴
- 如果介入放射科医生或中心不能确定 IGTA 或使用 IGTA 治疗放射失败的可行性或安全性, 可考虑另外从高流量专科中心征求介入放射科意见。

消融

- 每种能量形式都有优点和缺点。决定用于消融的能量形式时, 应考虑肿瘤靶点的大小和位置、并发症风险和局部专业知识和/或操作人员熟悉程度。⁷

NSCLC 的消融

- 可以选择 IGTA 处理 <3 cm 的 NSCLC 病灶。>3 cm NSCLC 病灶的消融可能与较高的局部复发率和并发症率相关。^{8,9}
- 有证据表明患有多种肺癌或症状性局部胸部疾病局部复发的 1A 期 NSCLC 特定患者可使用 IGTA。
- 与手术一样, IGTA 后可能发生气胸, 尤其是在一次治疗多个病变时。据报道, 气胸占 IGTA 病例的 18.7%–45.7%。不需要放置胸管的自限性气胸是预期事件, 除非需要加强护理, 否则不将其视为并发症。在 20.7% 的 IGTA 病例中, 可能需要插入胸管。¹⁰

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

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

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

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

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

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

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

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

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

¹⁰ Genshaft SJ, Suh RD, Abtin F, et al. Society of Interventional Radiology Quality Improvement Standards on Percutaneous Ablation of Non-Small Cell Lung Cancer and Metastatic Disease to the Lungs. *J Vasc Interv Radiol* 2021;32:1242.e1-1242.e10.

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



围手术期全身治疗

新辅助全身治疗

- 应对所有患者进行术前治疗评估,对于肿瘤 ≥ 4 cm 或淋巴结阳性且无免疫检查点抑制剂禁忌症的患者,应重点考虑纳武单抗 + 化疗。*否则,对于不适合免疫检查点抑制剂的患者,请参考新辅助全身治疗。
- 检测 PD-L1 状态、EGFR 突变和 ALK 重排 (IB-III A、III B 期 [T3、N2])。
- 分子和生物标志物分析原则 (NSCL-H)
- 手术评估后,有可能接受辅助化疗的患者可用诱导全身治疗作为替代方案。

免疫检查点抑制剂候选患者的新辅助全身治疗

- 纳武单抗 360 mg 和铂类双药化疗,每 3 周一次,共 3 个周期¹
 - ▶ 铂类双药化疗方案包括:
 - ◇ 卡铂 AUC 5 或 AUC 6 D1;紫杉醇 175 mg/m² 或 200 mg/m² D1 (任何组织学)
 - ◇ 顺铂 75 mg/m² D1;培美曲塞 500 mg/m² D1 (非鳞状细胞组织学)
 - ◇ 顺铂 75 mg/m² D1;吉西他滨 1000 mg/m² 或 1250 mg/m² D1、D8 (鳞状组织学)
 - ◇ 顺铂 75 mg/m² D1;紫杉醇 175 mg/m² 或 200 mg/m² D1 (任何组织学)
 - ▶ 不适合铂基治疗患者的化疗方案
 - ◇ 卡铂 AUC 5 或 AUC 6 D1;培美曲塞 500 mg/m² D1 (非鳞状细胞组织学)
 - ◇ 卡铂 AUC 5 或 AUC 6 D1;吉西他滨 1000 mg/m² 或 1250 mg/m² D1 和 D8 (鳞状组织学)

不适合免疫检查点抑制剂患者的新辅助全身治疗

首选 (非鳞状)

- 顺铂 75 mg/m² D1;培美曲塞 500 mg/m² D1,每 21 天为一周期,共 4 周期²

首选 (鳞状)

- 顺铂 75 mg/m² D1;吉西他滨 1250 mg/m² D1、D8,每 21 天为一周期,共 4 周期³
- 顺铂 75 mg/m² D1;多西他赛 75 mg/m² D1,每 21 天为一周期,共 4 周期⁴

其他推荐

- 顺铂 50 mg/m² D1、8;长春瑞滨 25 mg/m² D1、8、15、22,每 28 天为一周期,共 4 周期⁵
- 顺铂 100 mg/m² D1;长春瑞滨 30 mg/m² D1、D8、D15、D22,每 28 天为一周期,共 4 周期^{6,7}
- 顺铂 75–80 mg/m² D1;长春瑞滨 25–30 mg/m² D1、D8,每 21 天为一周期,共 4 周期
- 顺铂 100 mg/m² D1;依托泊苷 100 mg/m² D1–D3,每 28 天为一周期,共 4 周期⁶

某些情况下有用

- 不适合铂基治疗患者的化疗方案
 - ▶ 卡铂 AUC 6 D1,紫杉醇 200 mg/m² D1,每 21 天为一周期,共 4 周期⁸
 - ▶ 卡铂 AUC 5 D1,吉西他滨 1000 mg/m² D1、8,每 21 天为一周期,共 4 周期⁹ (鳞状组织学)
 - ▶ 卡铂 AUC 5 D1,培美曲塞 500 mg/m² D1,每 21 天为一周期,共 4 周期¹⁰ (非鳞状组织学)

以上列出的所有化疗方案均可用于序贯化疗/放疗。

辅助全身治疗

* PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的禁忌症可能包括活动性或既往记录的自身免疫性疾病和/或目前正在使用免疫抑制剂;已证明一些致癌驱动因素 (即 EGFR 外显子 19 缺失或外显子 21 L858R、ALK 重排) 与 PD-1/PD-L1 抑制剂的获益较少有关。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。

参考文献



围手术期全身治疗

辅助全身治疗

- 检测 PD-L1 状态、EGFR 突变和 ALK 重排 (IB–IIIA、IIIB 期 [T3、N2])。
[分子和生物标志物分析原则 \(NSCL-H\)](#)。

首选 (非鳞状)

- 顺铂 75 mg/m² D1; 培美曲塞 500 mg/m² D1, 每 21 天为一周期, 共 4 周期²

首选 (鳞状)

- 顺铂 75 mg/m² D1; 吉西他滨 1250 mg/m² D1、D8, 每 21 天为一周期, 共 4 周期³
- 顺铂 75 mg/m² D1; 多西他赛 75 mg/m² D1, 每 21 天为一周期, 共 4 周期⁴

其他推荐

- 顺铂 50 mg/m² D1、8; 长春瑞滨 25 mg/m² D1、8、15、22, 每 28 天为一周期, 共 4 周期⁵
- 顺铂 100 mg/m² D1; 长春瑞滨 30 mg/m² D1、D8、D15、D22, 每 28 天为一周期, 共 4 周期^{6,7}
- 顺铂 75–80 mg/m² D1; 长春瑞滨 25–30 mg/m² D1、D8, 每 21 天为一周期, 共 4 周期
- 顺铂 100 mg/m² D1; 依托泊苷 100 mg/m² D1–D3, 每 28 天为一周期, 共 4 周期⁶

某些情况下有用

- 不适合铂基治疗患者的化疗方案
 - ▶ 卡铂 AUC 6 D1, 紫杉醇 200 mg/m² D1, 每 21 天为一周期, 共 4 周期⁸
 - ▶ 卡铂 AUC 5 D1, 吉西他滨 1000 mg/m² D1、8, 每 21 天为一周期, 共 4 周期⁹
 - ▶ 卡铂 AUC 5 D1, 培美曲塞 500 mg/m² D1, 每 21 天为一周期, 共 4 周期¹⁰ (非鳞状组织学)

以上列出的所有化疗方案均可用于序贯化疗/放疗。

既往辅助全身治疗后的全身治疗

- 奥希替尼 80 mg, 每天一次¹¹
 - ▶ 奥希替尼适用于可完全切除的 IB–IIIA 期或 IIIB 期 (T3, N2) NSCLC、且 EGFR (外显子 19 缺失, 外显子 21 L858R) 突变阳性、且既往接受过辅助化疗或无资格接受铂基化疗的患者。
- 阿特珠单抗 840 mg 每 2 周一次, 1200 mg 每 3 周一次, 或 1680 mg 每 4 周一次, 最长 1 年¹²
 - ▶ 阿特珠单抗适用于可完全切除的 IIB–IIIA 期、IIIB (T3, N2) 期或高危 IIA 期 NSCLC、且 PD-L1 ≥1%、且 EGFR 外显子 19 缺失或外显子 21 L858R 突变或 ALK 重排阴性、且既往接受过辅助化疗、且无免疫检查点抑制剂禁忌症的患者。*
- 帕博利珠单抗 200 mg 每 3 周一次, 或 400 mg 每 6 周一次, 最长 1 年¹³
 - ▶ 帕博利珠单抗适用于可完全切除的 IIB–IIIA 期、IIIB (T3, N2) 期或高危 IIA 期 NSCLC、且 EGFR 外显子 19 缺失或外显子 21 L858R 突变或 ALK 重排阴性、且既往接受过辅助化疗、且无免疫检查点抑制剂禁忌症的患者。*

新辅助全身治疗

* PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的禁忌症可能包括活动性或有既往记录的自身免疫性疾病和/或目前正在使用免疫抑制剂; 已证明一些致癌驱动因素 (即 EGFR 外显子 19 缺失或外显子 21 L858R、ALK 重排) 与 PD-1/PD-L1 抑制剂的获益较少有关。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



围手术期全身治-参考文献

- ¹ Forde PM, Spicer J, Lu S, et al. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer. *N Engl J Med* 2022;386:1973-1985.
- ² Kreuter M, Vansteenkiste J, Fishcer JR, et al. Randomized phase 2 trial on refinement of early-stage NSCLC adjuvant chemotherapy with cisplatin and pemetrexed versus cisplatin and vinorelbine: the TREAT study. *Ann Oncol* 2013;24:986-992.
- ³ Pérol M, Chouaid C, Pérol D, et al. Randomized, phase III study of gemcitabine or erlotinib maintenance therapy versus observation, with predefined second-line treatment, after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:3516-3524.
- ⁴ 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.
- ⁵ 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.
- ⁶ 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;350:351-360.
- ⁷ 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.
- ⁸ 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.
- ⁹ Usami N, Yokoi K, Hasegawa Y, et al. Phase II study of carboplatin and gemcitabine as adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer: a report from the Central Japan Lung Study Group, CJLSG 0503 trial. *Int J Clin Oncol* 2010;15:583-587.
- ¹⁰ Zhang L, Ou W, Liu Q, et al. Pemetrexed plus carboplatin as adjuvant chemotherapy in patients with curative resected non-squamous non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer* 2014;5:50-56.
- ¹¹ Wu Y-L, Tsuboi M, He J, et al. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2020;383:1711-1723.
- ¹² Felip E, Altorki N, Zhou C, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021;398:1344-1357.
- ¹³ O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022;23:1274-1286.

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



同步放化疗方案

同步放化疗方案[€]

首选(非鳞状)

- 卡铂 AUC 5 D1, 培美曲塞 500 mg/m² D1, 每 21 天为一周期, 共 4 周期;同步胸部放疗^{1,*,+,#}
- 顺铂 75 mg/m² D1, 培美曲塞 500 mg/m² D1, 每 21 天为一周期, 共 3 周期;同步胸部放疗^{2,3,*,+,#}
± 额外 4 周期培美曲塞 500 mg/m²^{†,§}
- 紫杉醇 45-50 mg/m² 每周一次;卡铂 AUC 2, 同步胸部放疗^{4,*,+,#} ± 额外 2 周期紫杉醇 200 mg/m² 和卡铂 AUC 6, 每 21 天为一周期^{†,§}
- 顺铂 50 mg/m² D1、8、29、36;依托泊苷 50 mg/m² D1-5 和 D29-33;同步胸部放疗^{5,6,*,+,#}

首选(鳞状)

- 紫杉醇 45-50 mg/m² 每周一次;卡铂 AUC 2, 同步胸部放疗^{6,*,+,#} ± 额外 2 周期紫杉醇 200 mg/m² 和卡铂 AUC 6, 每 21 天为一周期^{†,§}
- 顺铂 50 mg/m² D1、8、29、36;依托泊苷 50 mg/m² D1-5 和 D29-33;同步胸部放疗^{5,6,*,+,#}

无法切除、PS 0-1、根治性同步放化疗后无疾病进展的 II/III 期 NSCLC 患者的巩固免疫治疗

德瓦鲁单抗 10 mg/kg IV, 每 2 周一次, 或 1500 mg, 每 4 周一次, 最多 12 个月(体重 ≥30 的患者)^{7,8}
(III 期为 1 类;II 期为 2A 类)

€ 对于肺上沟肿瘤患者, 建议为 2 个周期同时进行放疗, 手术后再接受 2 个周期。Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). J Clin Oncol 2007;25:313-318.

* 方案可作为术前/辅助化疗/放疗使用。

† 方案可作为根治性同步化疗/放疗使用。

‡ 对于符合条件的患者, 德瓦鲁单抗可在上述任何同步化疗/放疗方案后使用。

§ 如果使用德瓦鲁单抗, 不建议放疗后再进行化疗。

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



同步放化疗方案-参考文献

- ¹ Govindan R, Bogart J, Stinchcombe T, et al. Randomized phase II study of pemetrexed, carboplatin, and thoracic radiation with or without cetuximab in patients with locally advanced unresectable non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B trial 30407. *J Clin Oncol* 2011;29:3120-3125.
- ² Choy H, Gerber DE, Bradley JD, et al. Concurrent pemetrexed and radiation therapy in the treatment of patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer: a systematic review of completed and ongoing studies. *Lung Cancer* 2015;87:232-240.
- ³ Senan S, Brade A, Wang LH, et al. PROCLAIM: randomized phase III trial of pemetrexed-cisplatin or etoposide-cisplatin plus thoracic radiation therapy followed by consolidation chemotherapy in locally advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:953-962.
- ⁴ Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:187-199.
- ⁵ 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.
- ⁶ 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.
- ⁷ Baverel PG, Dubois VFS, Jin CY, et al. Population pharmacokinetics of durvalumab in cancer patients and association with longitudinal biomarkers of disease status. *Clin Pharmacol Ther* 2018;103:631-642.
- ⁸ Faivre-Finn C, Vicente D, Kurata T, et al. Four-year survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC-an update from the PACIFIC trial. *J Thorac Oncol* 2021;16:860-867.

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



癌症生存关怀

NSCLC 长期随访护理

- 癌症监测 (见 [NSCL-16](#))
- 免疫接种
 - ▶ 每年一次接种流感疫苗
 - ▶ 带状疱疹疫苗
 - ▶ 酌情再次接种肺炎球菌疫苗
 - ▶ 按照 CDC 的指导接种 COVID 疫苗
 - ▶ 肝炎疫苗接种
- [请参见生存 NCCN Guidelines](#)

考虑健康促进与健康咨询¹

- 保持健康体重
- 采用一种积极运动的生活方式 (定期体育锻炼: 一周中大部分日期至少进行 30 分钟中等强度活动)
- 健康饮食, 多吃植物性食物
- 如果饮酒, 需要限制

其他健康监测

- 常规血压、胆固醇和血糖监测
- 骨健康: 酌情行骨密度检测
- 牙齿健康: 常规牙科检查
- 日常防晒

资源

- 美国国家癌症研究所
直面未来: 癌症治疗后的生活
<https://www.cancer.gov/publications/patient-education/facing-forward>

癌症筛查推荐^{2,3}

这些推荐是针对平均风险的个体, 高危患者应该个体化。

- 结直肠癌:
[参见结直肠癌筛查 NCCN Guidelines](#)
- 前列腺癌:
[参见前列腺癌早期检测 NCCN Guidelines](#)
- 乳腺癌:
[参见乳腺癌筛查和诊断 NCCN Guidelines](#)

¹ 营养与体力活动防癌 ACS 指南:

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

² Memorial Sloan Kettering Cancer Center 筛查指南: <https://www.mskcc.org/cancer-care/risk-assessment-screening/screening-guidelines>。

³ 美国癌症协会癌症早期检测指南:

<http://www.cancer.org/healthy/findcancerearly/cancerscreeningguidelines/american-cancer-society-guidelines-for-the-early-detection-of-cancer?sitearea=PED>。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



分子和生物标志物分析原则

NSCLC 的分子诊断研究

- 已确定多种基因改变可影响治疗选择。检测肺癌标本的这些改变,对于确定潜在有效的靶向治疗以及避免不太可能提供临床益处的治疗非常重要。
- 用于选择靶向治疗的方法包括预测性免疫组化分析,这与用于鉴别肿瘤类型和谱系的免疫组化研究不同。
- 对分子结果的应用与解释至关重要的分子学检测主要因素包括:
 - ▶ 使用适当认可的实验室,至少有 CLIA 认证
 - ▶ 了解所使用的方法以及这些方法的主要局限性
 - ▶ 了解通过特定分析检测(和未检测)的变化范围
 - ▶ 在检测前,了解肿瘤标本是否进行过病理学检查和肿瘤富集(即显微解剖、肉眼分离)
 - ▶ 检测实验室接受的样品类型
- 组织标本采集和管理:
 - ▶ 虽然肿瘤检测已主要集中于使用 FFPE 组织,但越来越多的实验室接受其他类型的标本,特别是未通过 FFPE 法处理的细胞病理学标本。尽管 FDA 批准的多种伴随诊断检测不包括细胞块检测,但如果它是唯一的或最好的材料,强烈建议对这些标本进行检测。
 - ▶ 使用微创技术获取标本用于 NSCLC 组织分子检测结果时,一个主要局限性是获得的组织标本可能不足以进行分子、生物标志物以及组织学检测。因此,为了能够进行所有合适的检测,支气管镜医生和介入放射科医生应获取足够的组织。
 - ▶ 当组织极少时,实验室应采取技术以最大限度地获得用于分子和辅助检测的组织,包括专门的小活检组织学流程、包括用于诊断和预测性检测的“预”切片。外周血(血浆循环肿瘤 DNA)可以作为替代样本([NSCL-H 7/7](#))。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



分子和生物标志物分析原则

- 检测方法
 - ▶ 下文分别逐一列举适当可行的检测方法的指征;但通常考虑使用几种方法:
 - ◇ 用于临床实验室的二代测序 (NGS)。单独 NGS 分析并不能检出所有类型的改变,重要的是熟悉单独分析或联合分析可识别的改变类型。
 - 最常见的基于 NGS 的广泛基因组检测方法可有效利用有限的活检组织,同时最大限度地利用诊断基因组信息。NCCN 承认,许多目前可用于对 NSCLC 进行完全基因分型的基于 NGS 的检测方法超过了 CPT 编码规范使用的 50 个基因极限阈值;因此,对于大于 50 个基因的基因组,遵循这些建议可能是可行的。单一检测或有限数量检测的组合可能是合适的。
 - ◇ 如果可行,推荐此时通过广泛的基于专家组的方法进行检测,最常用 NGS。对于广泛检测无可识别的驱动癌基因的患者,考虑基于 RNA 的 NGS (如果尚未进行),以最大程度检测融合事件。
 - 广泛的分子谱分析被定义为分子学检测,可在单一测定方法或有限数量测定方法联用中鉴别 **NSCL-19** 中鉴别的所有生物标志物,并最佳鉴别新兴生物标志物 (**NSCL-J**)。鉴于生物标志物同时出现的发生率较低,分层测试方法是可以接受的。
 - ◇ 实时聚合酶链反应 (PCR) 可高度针对性地使用 (针对特定突变)。采用这种技术时,只能评估测定方法所针对的那些特定改变,并且必须考虑特定测定方法检测范围之外的突变可能性。
 - ◇ 桑格测序要求最大程度的肿瘤富集。未改良的桑格测序不适合检测富集后肿瘤标本中肿瘤仍不足 25% 至 30% 的突变检测,重要的是也不适于检测识别亚克隆事件 (如耐药突变)。如果使用桑格测序,几乎总是推荐使用肿瘤富集方法。
 - ◇ 除高度特异性改变的子集 (如 NGS、Sanger) 之外的任何查询序列的方法都有可能识别意义不确定的变体 (VUS)。对于任何被归类为 VUS 的变体异,即使是在其他变异临床可行的基因中,也不应将其视为靶向治疗选择的基础。
 - ◇ 可采用其他方法,包括上文未列出的复合方法。
 - ◇ 荧光原位杂交 (FISH) 分析用于拷贝数、扩增以及结构改变 (如基因重排) 等许多分析检查。在某些情况下, FISH 可能对基因扩增事件具有更好的敏感性。
 - ▶ 使用组织和外周血的检测平台是可用的。
 - ▶ 使用组织样本进行检测需要采集合适的样本。
 - ◇ 使用 NSCLC 肿瘤组织检测到的改变可以最直接地归因于肿瘤。
 - ◇ 如果测定方法存在与数量不足相关的技术故障,则可能需要考虑替代检测方式。
 - ▶ 使用外周血的检测 (最常见的是基于血浆的游离细胞/循环肿瘤 [cf/ct] DNA 检测) 可以与基于组织的检测结合使用,以实现推荐生物标志物的基因分型。
 - ◇ 许多 (但不是全部) cfDNA 检测采用了基于 NGS 的技术。下面进一步阐述了 cfDNA 检测的技术优势和局限性。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。

续

NSCL-H
2/7



分子和生物标志物分析原则

• 分子学分析靶点

- ▶ 下述突变/改变通常以非重叠的方式出现,但 NSCLC 中有 1%-3% 的变异可能同时存在。
- ▶ **EGFR** (表皮生长因子受体) 基因突变: EGFR 是一种受体酪氨酸激酶,通常见于上皮细胞表面,在多种人类恶性肿瘤中经常过表达。
 - ◇ EGFR 中最常见的突变(外显子 19 缺失,外显子 21 p.L858R 点突变)与对口服 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 治疗的反应性有关;最新数据表明,对于无敏感 EGFR 突变的肿瘤,在任何线的治疗方案中均不应使用 EGFR TKI。
 - ◇ 当辅助 TKI 治疗是 IB-III A 期和 III B 期 (T3, N2) NSCLC 的考虑因素时,应进行 EGFR 突变的分子学检测。虽然对切除标本的检测过程在技术上可能更容易,但初始诊断活检标本也可用于检测该适应症。
 - ◇ 许多不太常见的 EGFR 改变累计约占 EGFR 突变阳性 NSCLC 的 10% (即外显子 21 p.L861Q、外显子 18 p.G719X、外显子 20 p.S768I 突变),也与对某些 EGFR TKI (例如奥希替尼和阿法替尼) 的反应性有关,但研究的患者人数较少,在可能的情况下应根据特定突变予以考虑。
 - ◇ EGFR p.T790M 是对第一代和第二代 EGFR TKI 有反应和成为其耐药机制的最常见突变。在使用第一代或第二代 TKI 期间出现进展且 p.T790M 为主要耐药机制的患者中,第三代 TKI 通常有效。
 - 若在既往未接受 EGFR TKI 治疗的情况下发现 EGFR p.T790M,需要进行遗传咨询,并可能需要进行生殖系基因检测。无论吸烟状况如何,鉴别出生殖系 EGFR p.T790M 都会导致肺癌风险较高。
 - ◇ EGFR 外显子 20 (EGFRex20) 突变(而非 EGFR p.T790M) 是一种异质突变组,其中一部分对靶向治疗有反应,需要详细了解特定的改变
 - 大多数 EGFRex20 改变是一组不同的框内重复或插入突变。
 - 这类突变通常对第一代、第二代和第三代 EGFR TKI 治疗均无反应,但特定情况除外:
 - p.A763_Y764insFQEA 具有 TKI 治疗敏感性,p.A763_Y764insLQEA 可能具有第一代和第三代 TKI 治疗敏感性。
 - EGFRex20 插入/重复与针对 EGFRex20 事件设计的特异性靶向后续治疗药物的反应性相关。临床研究中最常见的 EGFRex20 插入/重复是 insASV、insSVD 和 insNPH,尽管包括广泛的其他改变。目前没有证据表明特定的改变类型会影响对这类靶向治疗的反应概率。
 - 由于某些 EGFRex20 突变对第一代和第三代抑制剂敏感或可能敏感,因此 EGFRex20 插入突变的特定序列仍然很重要。一些检测方法可识别 EGFRex20 插入的存在而无需指定序列,并且进一步阐明 EGFRex20 插入的其他测试可能可用于治疗选择。
 - 用于检测 EGFR 变体的靶向 PCR 方法可能无法检测到 EGFRex20 插入事件;因此,首选基于 NGS 的策略。
 - ◇ 某些临床病理特征(例如吸烟状况、种族和组织学特征)与存在 EGFR 突变有关;但这些特征不应用于选择需接受检测的患者。
 - ◇ 检测方法:实时 PCR、桑格测序(理想情况是肿瘤富集配对)和 NGS 是检查 EGFR 突变状态的最常用方法。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



分子和生物标志物分析原则

• 分子学分析靶点(续)

- ▶ **ALK(间变性淋巴瘤激酶) 基因重排:** ALK 是一种受体酪氨酸激酶, 在 NSCLC 中可以重排, 导致通过 ALK 激酶结构域的调节异常和信号传导不当。
 - ◇ 尽管已鉴定了多种融合伴侣, 但 ALK 最常见的融合伴侣是棘皮类微管相关样蛋白 4 (EML4)。
 - ◇ 存在 ALK 重排与对口服 ALK TKI 治疗的反应性相关。
 - ◇ 某些临床病理特征(如吸烟状况和组织学特征)与存在 ALK 重排有关;但这些特征不应用于选择需接受检测的患者。
 - ◇ 检测方法:FISH 分离探针方法是广泛使用的第一种方法。IHC 可作为一个有效的筛选策略。FDA 批准的 IHC 可作为独立检测使用, 无需 FISH 确认。多种 NGS 方法可以检测 ALK 融合。某些情况下使用靶向实时 PCR 分析, 尽管其不太可能检测与新型伴侣的融合。
- ▶ **ROS1(ROS 原癌基因 1) 基因重排:** ROS1 是一种受体酪氨酸激酶, 在 NSCLC 中可以重排, 导致通过 ROS1 激酶结构域的调节异常和信号传导不当。
 - ◇ ROS1 有许多融合伴侣, 常见的融合伴侣包括: CD74、SLC34A2、CCDC6 和 GOPC (FIG)。
 - ◇ 存在 ROS1 重排与对口服 ROS1 TKI 治疗的反应性相关。
 - ◇ 某些临床病理特征(如吸烟状况和组织学特征)与存在 ROS1 重排有关;但这些特征不应用于选择需接受检测的患者。
 - ◇ 检测方法:可以采用 FISH 分选探针法;但它可能检测不出 FIG-ROS1 变异。可以采用 IHC 方法, 但 IHC 对 ROS1 融合的特异性低, 因此, ROS1 IHC 作为一个筛选程序, 后续验证性检测是一个必要的组成部分。多种 NGS 方法可以检测 ROS1 融合, 但基于 DNA 的 NGS 可能无法检出 ROS1 融合。某些情况下使用了靶向实时 PCR 分析, 尽管其不太可能检测与新型伴侣的融合。
- ▶ **BRAF(B-Raf 原癌基因) 点突变:** BRAF 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶, 是经典 MAP/ERK 信号通路的一部分。BRAF 激活突变导致 MAP/ERK 通路信号传导失控。
 - ◇ BRAF 突变可见于 NSCLC。特定突变的出现导致氨基酸 600 位改变(最常见的是 p.V600E, 但很少有 p.V600K、p.V600D 或其他变化), 与对口服 BRAF 和 MEK 抑制剂联合治疗的反应性相关。
 - ◇ 值得注意的是, 在 NSCLC 中观察到 BRAF 的其他突变, 目前尚不十分清楚这些突变对治疗选择的影响。
 - ◇ 检测方法:实时 PCR、桑格测序(理想情况是肿瘤富集配对)和 NGS 是检查 BRAF 突变状态的最常用方法。虽然抗 BRAF p.V600 E 特异性单克隆抗体可商购, 并且一些研究已经使用了这种方法, 但仅在经过广泛验证后方可开展。

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

续



分子和生物标志物分析原则

• 分子学分析靶点 (续)

- ▶ **KRAS (KRAS 原癌基因) 点突变:** KRAS 是一种具有内在 GTP 酶活性的 G 蛋白, 其活化突变导致 MAP/ERK 通路的信号传导失控。
 - ◇ NSCLC 中 KRAS 突变最常见于第 12 位密码子, 但也可以见到其他突变。
 - ◇ 与肿瘤无 KRAS 突变的患者相比, 存在 KRAS 突变预示生存差。
 - ◇ 由于可靶向变异的重叠可能性较低, KRAS 中存在已知激活突变可能识别不太可能因进一步分子学检测受益的患者。
 - ◇ KRAS p.G12C 的存在与对用于后续治疗的口服 KRAS G12C 抑制剂的反应性有关, 该抑制剂专为这种突变而设计。除 KRAS p.G12C 突变外, 尚未对此类抑制剂的反应性进行前瞻性评估。
 - ◇ 检测方法: NGS、实时 PCR 和桑格测序 (理想情况是肿瘤富集配对) 是检查 KRAS 突变状态的最常用方法。
- ▶ **MET (间质-上皮转化) 外显子 14 (METex14) 跳跃突变:** MET 是一种受体酪氨酸激酶。NSCLC 中可发生一种导致其外显子 14 缺失的突变。缺失 METex14 导致调节异常和信号传导不当。
 - ◇ 存在 METex14 跳跃突变与对口服 MET TKI 治疗的反应性相关。
 - ◇ 一系列分子改变均可导致 METex14 跳跃突变。
 - ◇ 检测方法: 基于 NGS 的检测是检测 METex14 跳跃事件的主要方法; 基于 RNA 的 NGS 在检测方面有所改善。IHC 无法用于检测 METex14 跳跃。
- ▶ **RET (转染期间重排) 基因重排:** RET 是一种受体酪氨酸激酶, 在 NSCLC 中可以重排, 导致通过 RET 激酶结构域的调节异常和信号传导不当。
 - ◇ 常见融合伴侣为 KIF5B、NCOA4 和 CCDC6; 还确定了其他许多融合伴侣。
 - ◇ 存在 RET 重排与对口服 RET TKI 治疗的反应性相关, 无论融合伴侣如何。
 - ◇ 检测方法: 可以采用 FISH 分选探针法; 但它可能检测不出某些融合。某些情况下使用了靶向实时逆转录酶 PCR 分析, 尽管其不太可能检测与新型伴侣的融合。基于 NGS 的方法特异性高, 对于融合检测, 基于 RNA 的 NGS 优于基于 DNA 的 NGS。
- ▶ **ERBB2 (Erb-B2 受体酪氨酸激酶 2)/HER2 基因突变:** ERBB2 编码 HER2 是一种在正常上皮细胞表面发现的受体酪氨酸激酶, 通常在多种人类恶性肿瘤中过表达或突变。
 - ◇ 已经在多种肿瘤类型中发现了一系列涉及 ERBB2 的基因组改变, 包括突变和扩增, 以及不太常见的其他改变。
 - ◇ ERBB2 中的最常见突变是外显子 20 中的插入/复制事件, 很少观察到其他激活突变。
 - ◇ ERBB2 中的激活突变与抗 HER2 靶向治疗药物的反应性相关。
 - 虽然已知一些突变会被激活, 包括细胞外域的突变 (例如 p.S310X) 和外显子 20 插入/复制突变, 但并非 ERBB2 中的所有单核苷酸或双核苷酸变化都会被激活, 也并非所有潜在的激活突变都在关键试验中得到了研究。
 - ◇ 某些临床病理特征 (例如吸烟状况和组织学特征) 与存在 ERBB2 激活突变有关; 但这些特征不应用于选择需接受检测的患者。
 - ◇ 检测方法: 虽然 Sanger 测序和靶向 PCR 技术可用于检查 ERBB2 突变, 但最好使用基于 NGS 的方法调查突变的多样性和频谱。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

续



分子和生物标志物分析原则

• 分子学分析靶点 (续)

▶ ***NTRK1/2/3*** (神经营养性酪氨酸受体激酶) 基因融合

- ◇ 存在 *NTRK1/2/3* 基因融合与对口服 TRK 抑制剂反应性相关。
- ◇ *NTRK1/2/3* 为酪氨酸受体激酶, 在 NSCLC 和其他肿瘤类型中很少重排, 导致调节异常和信号传导不当。
- ◇ 已经确定了多种融合伴侣。
- ◇ 迄今为止, 除了缺乏其他驱动改变外, 尚未发现与这些融合相关的具体临床病理特征。
- ◇ *NTRK1/2/3* 的点突变通常为非激活, 尚未就其与靶向治疗关系进行研究。
- ◇ 检测方法: 可以使用多种方法检测 *NTRK1/2/3* 基因融合, 包括: FISH、IHC、PCR 和 NGS; 可能出现假阴性。某些组织中存在基线表达使 IHC 方法复杂化。FISH 检测可能需要至少 3 组探针才能进行全面分析。NGS 检测可以检出广泛变化。基于 DNA 的 NGS 可能不能检出 *NTRK1* 和 *NTRK3* 融合。

• 靶向治疗期间进展的检测:

- ▶ 对于任何接受靶向治疗进展的患者, 组织学转化 (例如小细胞) 是一种可能的耐药机制。应考虑对进展性病变进行组织活检, 以评估形态学和生物标志物分析。
- ▶ 对于许多上面列出的分析物, 人们越来越认识到治疗耐药的分子机制。对接受靶向治疗期间发生活动性进展的肿瘤样本进行重新检测, 有助于阐明下一步的合适治疗:
 - ◇ 对于已经接受 EGFR TKI 治疗、具有潜在 *EGFR* 敏感突变患者, 合适的检测最低限度应包括高敏感性 *p.T790M* 评估; 检测其他可能耐药机制 (*MET* 扩增、*ERBB2* 扩增) 可用于指导患者接受其他治疗。存在 *p.T790M* 的患者可接受三代 EGFR TKI 治疗。
 - 检测 *EGFR p.T790M* 的方法应设计为分析灵敏度至少有 5% 的等位基因分数。初始敏感突变可作为多种测定方法的内部对照, 以确定是否存在检测范围内的 *p.T790M* 亚克隆事件。
 - ◇ 对于已经接受 ALK TKI 治疗、具有潜在 *ALK* 重排的患者, 尚不清楚识别特定酪氨酸激酶结构域突变是否可以确定治疗合理的下一步治疗, 尽管一些初步数据表明特定激酶结构域突变可影响下一线治疗。
 - ◇ 广泛的基因组分析可能是检查潜在耐药机制的最能提供有用信息的方法, 这可能需要在个体患者的治疗过程中进行不止一个这样的分析。在这种情况下, 检测方法的选择会影响识别亚克隆事件的能力。
- ▶ 在有限数量的肺结节的情况下进行检测有助于区分不同的原发性肺癌和肺内转移性疾病。
- ▶ 通过使用广泛的基因覆盖 NGS 方法测试来自单独取样病变的组织来探索肿瘤相关性的研究表明, 它可能优于组织病理学评估。
- ▶ 表现出完全不重叠的独特突变的肿瘤是克隆无关的单独原发性肺癌, 即使在组织学上相似。同样具有多个 (≥ 2) 突变的肿瘤更有可能是克隆相关的; 然而, 这可能取决于任何个体突变在 NSCLC 中极为常见的程度, 以及确定的改变是驱动还是过客改变。未鉴定出突变或仅鉴定出一种突变的结果对于本次评估没有参考价值。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

续



分子和生物标志物分析原则

- PD-L1 (程序性死亡配体 1): PD-L1 是一种共调节分子,可在肿瘤细胞上表达并抑制 T 细胞介导的细胞死亡。T 细胞表达 PD-1 (一种负调控因子),与包括 PD-L1 (CD274) 或 PD-L2 (CD273) 的配体结合。在 PD-L1 存在情况下,T 细胞活性受抑。
 - ▶ 检查点抑制剂抗体可阻断 PD-1 和 PD-L1 的相互作用,从而改善内源性 T 细胞的抗肿瘤作用。
 - ▶ 可使用 IHC 检测 PD-L1 以确定一线抗 PD-1/PD-L1 最可能有效的疾病。
 - ◇ 已经开发出用于 IHC 检测 PD-L1 表达的各种抗体克隆,虽然一些在强度和染色细胞比例方面具有可比性,但有些则不然。
 - 阳性和阴性检测的界定取决于使用的特定抗体、克隆和平台,其对每个检查点抑制剂治疗可能是唯一的。PD-L1 的多种不同分析的批准引起了病理学家和肿瘤科医生的关注。
 - 虽然 PD-L1 IHC 的一些克隆已获得 FDA 批准用于特定适应症,但没有必要使用多个 IHC 测试,前提是任何单独的 IHC 测试已在内部验证了分类结果与 FDA 批准的克隆的可比性。
 - 对 NSCLC 中 PD-L1 IHC 的解释通常集中于表达任何水平膜染色的肿瘤细胞比例,因此为线性变量;其他肿瘤类型的评分系统可能有所不同。
 - ◇ 尽管存在致癌驱动因素的患者 PD-L1 表达可能升高,但是针对致癌驱动因素的靶向治疗应优先于免疫检查点抑制剂治疗。
- 血浆游离细胞/循环肿瘤 DNA 检测:
 - ▶ 不应使用游离细胞/循环肿瘤 DNA 检测代替组织学诊断。
 - ▶ 一些实验室提供外周循环中核酸的分子学改变检测,最常见的是经过处理的血浆(有时称为“液体活检”)。
 - ▶ 研究表明,游离细胞肿瘤 DNA 检测通常具有非常高的特异性,但灵敏度显著降低,假阴性率高达 30%;然而,数据支持补充测试,以减少周转时间并提高目标改变检测的收率。
 - ▶ 阐述游离细胞肿瘤 DNA 分析的性能特征标准的已发布指南尚未建立,而且,与基于组织的检测相比,没有关于此类检测推荐性能特征的指南。
 - ▶ 游离细胞肿瘤 DNA 检测可以识别与关注病变无关的改变,如意义未明的克隆性造血 (CHIP)。
 - ▶ 在特定的临床环境中可以考虑使用游离细胞/循环肿瘤 DNA 检测,最值得注意的是:
 - ◇ 如果患者身体状况不适合进行侵入性组织采样
 - ◇ 在初始诊断时,如果在病理学确认 NSCLC 诊断后无足够材料进行分子分析,则可以使用游离细胞/循环肿瘤 DNA 进行分析;然而,应该计划对所有未确定致癌驱动因素的患者进行基于组织的后续分析(参见 NSCL-18,了解有可用靶向治疗选择的致癌驱动基因)。
 - ◇ 在初始诊断治疗中,如果基于组织的检测由于组织数量或可用的检测方法而不能完全评估所有推荐的生物标志物,可考虑重复活检和/或游离细胞/循环肿瘤 DNA 检测。
 - ◇ 在初始诊断环境中,如果基于组织的及时检测的可行性不确定,则同时进行 cfDNA 检测可能有助于生物标志物评估,以选择治疗方法,前提是根据上述限制考虑了阴性结果。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。

**确定转移性 NSCLC 患者新疗法的新兴生物标志物**

遗传学改变 (即驱动事件)	肺癌中具有抗驱动事件活性的可用靶向药物
高水平 <i>MET</i> 扩增*	卡马替尼 ¹ 特泊替尼 ² 克唑替尼 ^{3,4}

* 高水平 *MET* 扩增的定义正在不断演变,可能会因使用的检测方法而异。对于基于 NGS 的结果,大于 10 的拷贝数与高水平 *MET* 扩增一致。

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

² Le X, Paz-Ares LG, Van Meerbeeck, J, et al. Tepotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with *MET* amplification (*METamp*). J Clin Oncol 2021;39(suppl 15):Abstract 9021.

³ Ou SH, Kwak EL, Siwak-Tapp C, et al. Activity of crizotinib (PF02341066), a dual mesenchymal-epithelial transition (MET) and anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor, in a non-small cell lung cancer patient with de novo *MET* amplification. J Thorac Oncol 2011;6:942-946.

⁴ Camidge DR, Otterson GA, Clark JW, et al. Crizotinib in patients with *MET*-amplified NSCLC. J Thorac Oncol 2021;16:1017-1029.

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。

**EGFR 外显子 19 缺失和外显子 21 L858R**

- 一线治疗
 - ▶ 阿法替尼¹
 - ▶ 厄洛替尼²
 - ▶ 达克替尼³
 - ▶ 吉非替尼^{4,5}
 - ▶ 奥希替尼⁶
 - ▶ 厄洛替尼 + 雷莫芦单抗⁷
 - ▶ 厄洛替尼 + 贝伐珠单抗^c (非鳞状)⁸
- 后续治疗
 - ▶ 奥希替尼⁹

EGFR S768I、L861Q 和/或 G719X

- 一线治疗
 - ▶ 阿法替尼^{1,10}
 - ▶ 厄洛替尼²
 - ▶ 达克替尼³
 - ▶ 吉非替尼^{4,5}
 - ▶ 奥希替尼^{6,11}
- 后续治疗
 - ▶ 奥希替尼⁹

EGFR 外显子 20 插入突变

- 后续治疗
 - ▶ Amivantamab-vmjw¹²
 - ▶ 莫博替尼¹³

KRAS G12C 突变

- 后续治疗
 - ▶ 索托拉西布¹⁴
 - ▶ 阿达格拉西布¹⁵

晚期或转移性疾病的分子和生物标志物定向治疗^{a,b}**ALK 重排**

- 一线治疗
 - ▶ 阿来替尼^{16,17}
 - ▶ 布加替尼¹⁸
 - ▶ 塞瑞替尼¹⁹
 - ▶ 克唑替尼^{16,20}
 - ▶ 劳拉替尼²¹
- 后续治疗
 - ▶ 阿来替尼^{22,23}
 - ▶ 布加替尼²⁴
 - ▶ 塞瑞替尼²⁵
 - ▶ 劳拉替尼²⁶

ROS1 重排

- 一线治疗
 - ▶ 塞瑞替尼^{27,28}
 - ▶ 克唑替尼²⁹
 - ▶ 恩曲替尼³⁰
- 后续治疗
 - ▶ 劳拉替尼³¹
 - ▶ 恩曲替尼³⁰

BRAF V600E 突变

- 一线治疗
 - ▶ 达拉非尼/曲美替尼³²
 - ▶ 达拉非尼³²
 - ▶ 维罗非尼
- 后续治疗
 - ▶ 达拉非尼/曲美替尼^{33,34}

NTRK1/2/3 基因融合

- 一线/后续治疗
 - ▶ 拉罗替尼³⁵
 - ▶ 恩曲替尼³⁶

MET 外显子 14 跳跃突变

- 一线治疗/后续治疗
 - ▶ 卡马替尼³⁷
 - ▶ 克唑替尼³⁸
 - ▶ 特泊替尼³⁹

RET 重排

- 一线治疗/后续治疗
 - ▶ 塞尔帕替尼⁴⁰
 - ▶ 普拉替尼⁴¹
 - ▶ 卡博替尼^{42,43}

ERBB2 (HER2) 突变

- 后续治疗
 - ▶ Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki⁴⁴
 - ▶ 抗体耦联曲妥珠单抗⁴⁵

PD-L1 ≥50% 的一线治疗**PD-L1 ≥1-49% 的一线治疗**

^a 初始治疗期间的监测:应在 2 周期后,然后每 2-4 个周期或有临床指征时使用 CT ± 增强对已知或高风险疾病部位进行疗效评估。指南参数中的 CT 扫描时机是临床决策。

^b 后续治疗或维持治疗期间的监测:每 6-12 周使用 CT ± 增强对已知或高风险疾病部位进行疗效评估。指南参数中的 CT 扫描时机是临床决策。

^c FDA 批准的生物仿制药是贝伐珠单抗的合适替代品。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。

**晚期或转移性疾病的分子和生物标志物定向治疗^{a,b}****PD-L1 ≥50% 的一线治疗****腺癌, 大细胞, NSCLC NOS****首选方案**

- 帕博利珠单抗 (1 类)^{46,47}
- (卡铂或顺铂) + 培美曲塞 + 帕博利珠单抗 (1 类)^{48,49}
- 阿特珠单抗 (1 类)⁵⁰
- Cemiplimab-rwlc (1 类)⁵¹

其他推荐

- 卡铂 + 紫杉醇 + 贝伐单抗^{c,d} + 阿特珠单抗 (1 类)⁵²
- 卡铂 + 白蛋白结合型紫杉醇 + 阿特珠单抗⁵³
- 纳武单抗 + 伊匹木单抗 + 培美曲塞 + (卡铂或顺铂) (1 类)⁵⁴
- Cemiplimab-rwlc + 紫杉醇 + (卡铂或顺铂) (1 类)⁵⁵
- Cemiplimab-rwlc + 培美曲塞 + (卡铂或顺铂) (1 类)⁵⁵
- Tremelimumab-actl + 德瓦鲁单抗 + 卡铂 + 白蛋白结合型紫杉醇 (2B 类)⁵⁶
- Tremelimumab-actl + 德瓦鲁单抗 + (卡铂或顺铂) + 培美曲塞 (2B 类)⁵⁶

某些情况下有用

- 纳武单抗 + 伊匹木单抗 (1 类)⁵⁷

鳞状细胞癌**首选方案**

- 帕博利珠单抗 (1 类)^{46,47}
- 卡铂 + (紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇) + 帕博利珠单抗 (1 类)⁵⁸
- 阿特珠单抗 (1 类)⁵⁰
- Cemiplimab-rwlc (1 类)⁵¹

其他推荐

- 纳武单抗 + 伊匹木单抗 + 紫杉醇 + 卡铂 (1 类)⁵³
- Cemiplimab-rwlc + 紫杉醇 + (卡铂或顺铂) (1 类)⁵⁵
- Tremelimumab-actl + 德瓦鲁单抗 + 卡铂 + 白蛋白结合型紫杉醇 (2B 类)⁵⁶
- Tremelimumab-actl + 德瓦鲁单抗 + (卡铂或顺铂) + 吉西他滨 (2B 类)⁵⁶

某些情况下有用

- 纳武单抗 + 伊匹木单抗 (1 类)⁵⁷

PD-L1 ≥1-49% 的一线治疗**继续维持**

^a 初始治疗期间的监测: 应在 2 周期后, 然后每 2-4 个周期或有临床指征时使用 CT ± 增强对已知或高风险疾病部位进行疗效评估。指南参数中的 CT 扫描时机是临床决策。

^b 后续治疗或维持治疗期间的监测: 每 6-12 周使用 CT ± 增强对已知或高风险疾病部位进行疗效评估。指南参数中的 CT 扫描时机是临床决策。

^c FDA 批准的生物仿制药是贝伐单抗的合适替代品。

^d 贝伐单抗的治疗标准: 非鳞状 NSCLC, 近期无咯血史。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

参考文献



晚期或转移性疾病的分子和生物标志物定向治疗^{a,b}

PD-L1 ≥1%–49% 的一线治疗

腺癌, 大细胞, NSCLC NOS

首选方案

- (卡铂或顺铂) + 培美曲塞 + 帕博利珠单抗 (1类)^{48,49}

其他推荐

- 卡铂 + 紫杉醇 + 贝伐单抗^{c,d} + 阿特珠单抗 (1类)⁵²
- 卡铂 + 白蛋白结合型紫杉醇 + 阿特珠单抗⁵³
- 纳武单抗 + 伊匹木单抗 + 培美曲塞 + (卡铂或顺铂) (1类)⁵⁴
- 纳武单抗 + 伊匹木单抗 (1类)⁵⁷
- Cemiplimab-rwlc + 紫杉醇 + (卡铂或顺铂) (1类)⁵⁵
- Cemiplimab-rwlc + 培美曲塞 + (卡铂或顺铂) (1类)⁵⁵
- Tremelimumab-actl + 德瓦鲁单抗 + 卡铂 + 白蛋白结合型紫杉醇 (1类)⁵⁶
- Tremelimumab-actl + 德瓦鲁单抗 + (卡铂或顺铂) + 培美曲塞 (1类)⁵⁶

某些情况下有用

- 帕博利珠单抗 (2B类)^{e,46,47}

鳞状细胞癌

首选方案

- 卡铂 + (紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇) + 帕博利珠单抗 (1类)⁵⁸

其他推荐

- 纳武单抗 + 伊匹木单抗 + 紫杉醇 + 卡铂 (1类)⁵³
- 纳武单抗 + 伊匹木单抗 (1类)⁵⁷
- Cemiplimab-rwlc + 紫杉醇 + (卡铂或顺铂) (1类)⁵⁵
- Tremelimumab-actl + 德瓦鲁单抗 + 卡铂 + 白蛋白结合型紫杉醇⁵⁶
- Tremelimumab-actl + 德瓦鲁单抗 + (卡铂或顺铂) + 吉西他滨⁵⁶

某些情况下有用

- 帕博利珠单抗 (2B类)^{e,46,47}

PD-L1 ≥50% 的一线治疗

继续维持

^a 初始治疗期间的监测:应在 2 周期后,然后每 2–4 个周期或有临床指征时使用 CT ± 增强对已知或高风险疾病部位进行疗效评估。指南参数中的 CT 扫描时机是临床决策。

^b 后续治疗或维持治疗期间的监测:每 6–12 周使用 CT ± 增强对已知或高风险疾病部位进行疗效评估。指南参数中的 CT 扫描时机是临床决策。

^c FDA 批准的生物仿制药是贝伐单抗的合适替代品。

^d 贝伐单抗的治疗标准:非鳞状 NSCLC, 近期无咯血史。

^e 当存在 联合化疗禁忌证时,PD-L1 1%–49% 可考虑使用帕博利珠单抗单药治疗。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。

晚期或转移性疾病的分子和生物标志物定向治疗^b

PD-L1 ≥50% 的继续维持治疗

腺癌, 大细胞, NSCLC NOS

- 帕博利珠单抗 (1 类)^f
- 帕博利珠单抗 + 培美曲塞 (1 类)^g
- 阿特珠单抗和贝伐珠单抗^{c,d} (1 类)^h
- 阿特珠单抗ⁱ
- 纳武单抗 + 伊匹木单抗 (1 类)^j
- Cemiplimab-rwlc (1 类)^k
- Cemiplimab-rwlc^l ± 培美曲塞^m (1 类)
- 德瓦鲁单抗ⁿ ± 培美曲塞^o

鳞状细胞癌

- 帕博利珠单抗 (1 类)^{f,p}
- 阿特珠单抗ⁱ
- 纳武单抗 + 伊匹木单抗 (1 类)^j
- Cemiplimab-rwlc (1 类)^{k,l}
- 德瓦鲁单抗ⁿ

PD-L1 ≥1%–49% 的继续维持治疗

腺癌, 大细胞, NSCLC NOS

- 帕博利珠单抗 (2B 类)^f
- 帕博利珠单抗 + 培美曲塞 (1 类)^g
- 阿特珠单抗和贝伐珠单抗^{c,d} (1 类)^h
- 阿特珠单抗ⁱ
- 纳武单抗 + 伊匹木单抗 (1 类)^j
- Cemiplimab-rwlc^l ± 培美曲塞^m (1 类)
- 德瓦鲁单抗ⁿ ± 培美曲塞^o

鳞状细胞癌

- 帕博利珠单抗^{f,p}
- 纳武单抗 + 伊匹木单抗 (1 类)^j
- Cemiplimab-rwlc (1 类)^l
- 德瓦鲁单抗ⁿ

^b 后续治疗或维持治疗期间的监测: 每 6–12 周使用 CT ± 增强对已知或高风险疾病部位进行疗效评估。指南参数中的 CT 扫描时机是临床决策。

^c FDA 批准的生物仿制药是贝伐珠单抗的合适替代品。

^d 贝伐珠单抗的治疗标准: 非鳞状 NSCLC, 近期无咯血史。

^f 如果给予帕博利珠单抗单药治疗。

^g 如果给予帕博利珠单抗/卡铂/培美曲塞或帕博利珠单抗/顺铂/培美曲塞。

^h 如果给予阿特珠单抗/卡铂/紫杉醇/贝伐珠单抗。

ⁱ 如果给予阿特珠单抗/卡铂/白蛋白结合型紫杉醇 (阿特珠单抗单药治疗后 1 类)。

^j 如果给予纳武单抗 + 伊匹木单抗 ± 化疗。

^k 如果给予 cemiplimab-rwlc 单药治疗。

^l 如果给予 cemiplimab-rwlc 联合治疗。

^m 如果给予 cemiplimab-rwlc + 培美曲塞 + (卡铂或顺铂)。

ⁿ 如果给予 tremelimumab-actl 联合治疗。参考一线方案的证据类别。

^o 如果给予 tremelimumab-actl + 德瓦鲁单抗 + (卡铂或顺铂) + 培美曲塞。参考一线方案的证据类别。

^p 如果给予帕博利珠单抗/卡铂/ (紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇)。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

参考文献



晚期或转移性疾病的分子和生物标志物定向治疗-参考文献

- 1 Yang JC, et al. Afatinib versus cisplatin based chemotherapy for EGFR mutation positive lung adenocarcinoma (LUX Lung 3 and LUX Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2015;16:141-151.
- 2 Rosell R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first line treatment for European patients with advanced EGFR mutation positive non small cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:239-246.
- 3 Wu Y-L, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1454-1466.
- 4 Mok TS, et al. Gefitinib or carboplatin paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947-957.
- 5 Douillard JY, et al. First line gefitinib in Caucasian EGFR mutation positive NSCLC patients: a phase IV, open label, single arm study. *Br J Cancer* 2014;110:55-62.
- 6 Soria JC, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378:113-125.
- 7 Nakagawa K, et al. Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:1655-1669.
- 8 Kawashima Y, et al. Bevacizumab plus erlotinib versus erlotinib alone in Japanese patients with advanced, metastatic, EGFR-mutant non-small-cell lung cancer (NEJ026): overall survival analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2022;10:72-82.
- 9 Mok TS, et al. Osimertinib or platinum pemetrexed in EGFR T790M positive lung cancer. *N Engl J Med* 2017;376:629-640.
- 10 Yang JC, et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol*. 2015;16:830-8.
- 11 Cho JH, et al. Osimertinib for patients with non-small-cell lung cancer harboring uncommon EGFR mutations: a multicenter, open-label, phase II trial (KCSG-LU15-09). *J Clin Oncol*. 2020;38:488-495.
- 12 Park K, et al. Amivantamab in EGFR exon 20 insertion-mutated non-small cell lung cancer progressing on platinum chemotherapy: initial results from the CHRYSALIS phase I study. *J Clin Oncol* 2021;39:3391-3402.
- 13 Zhou C, et al. Treatment outcomes and safety of mobocertinib in platinum-pretreated patients with EGFR Exon 20 insertion-positive metastatic non-small cell lung cancer: a phase 1/2 open-label nonrandomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2021;7:e214761.
- 14 Skoulidis F, et al. Sotorasib for lung cancers with KRAS p.G12C mutation. *N Engl J Med* 2021;384:2371-2381.
- 15 Janne PA, et al. Adagrasib in non-small-cell lung cancer harboring a KRAS G12C mutation. *N Engl J Med* 2022;387:120-131.
- 16 Peters S, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;377:829-838.
- 17 Hida T, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:29-39.
- 18 Camidge DR, et al. Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2027-2039.
- 19 Soria JC, et al. First line ceritinib versus platinum based chemotherapy in advanced ALK rearranged non small cell lung cancer (ASCEND 4): a randomised, open label, phase 3 study. *Lancet* 2017;389:917-929.
- 20 Solomon BJ, et al. First line crizotinib versus chemotherapy in ALK positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371:2167-2177.
- 21 Shaw AT, et al. First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2020;383:2018-2029.
- 22 Ou SI, et al. Alectinib in crizotinib refractory ALK rearranged non small cell lung cancer: a phase II global study. *J Clin Oncol* 2016;34:661-668.
- 23 Shaw AT, et al. Alectinib in ALK positive, crizotinib resistant, non small cell lung cancer: a single group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:234-242.
- 24 Kim DW, et al. Brigatinib in patients with crizotinib refractory anaplastic lymphoma kinase positive non small cell lung cancer: a randomized, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2017;35:2490-2498.
- 25 Shaw AT, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:874-86.
- 26 Solomon BJ, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018;19:1654-1667.
- 27 Lim SM, et al. Open-label, multicenter, phase II study of ceritinib in patients with non-small-cell lung cancer harboring ROS1 rearrangement. *J Clin Oncol* 2017;35:2613-2618.
- 28 Lim SM, et al. Open-label, multicenter, phase II study of ceritinib in patients with non-small-cell lung cancer harboring ROS1 rearrangement. *J Clin Oncol* 2017;35:2613-2618.
- 29 Shaw AT, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371:1963-1971.

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。

续



晚期或转移性疾病的分子和生物标志物定向治疗-参考文献

- ³⁰ Drilon A, et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21:261-270.
- ³¹ Shaw AT, Solomon BJ, Chiari R, et al. Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:1691-1701.
- ³² Planchard D, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1307-1316.
- ³³ Planchard D, et al. Phase 2 study of dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600E-mutant metastatic NSCLC: updated 5-year survival rates and genomic analysis. *J Thorac Oncol* 2022;17:103-115.
- ³⁴ Planchard D, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E) mutant metastatic non small cell lung cancer: an open label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:984-993.
- ³⁵ Drilon A, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018;378:731-739.
- ³⁶ Doebele RC, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21:271-282.
- ³⁷ Wolf J, et al; GEOMETRY mono-1 Investigators. Capmatinib in MET exon 14-mutated or MET-amplified non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2020;383:944-957.
- ³⁸ Drilon A, et al. Antitumor activity of crizotinib in lung cancers harboring a MET exon 14 alteration. *Nat Med* 2020;26:47-51.
- ³⁹ Paik PK, et al. Tepotinib in non-small-cell lung cancer with MET Exon 14 skipping mutations. *N Engl J Med* 2020;383:931-943.
- ⁴⁰ Drilon A, et al. Efficacy of selpercatinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2020;383:813-824.
- ⁴¹ Gainor JF, et al. Pralsetinib for RET fusion-positive non-small cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2021;22:959-969.
- ⁴² Drilon A, et al. Response to cabozantinib in patients with RET fusion-positive lung adenocarcinomas. *Cancer Discov* 2013;3:630-635.
- ⁴³ Drilon A, et al. Cabozantinib in patients with advanced RET-rearranged non-small-cell lung cancer: an open-label, single-centre, phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1653-1660.
- ⁴⁴ Li BT, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-mutant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2022;386:241-251.
- ⁴⁵ Li BT, et al. Ado-trastuzumab emtansine in patients with HER2 mutant lung cancers: Results from a phase II basket trial. *J Clin Oncol* 2018;36:2532-2537.
- ⁴⁶ Reck M, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD L1 positive non small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823-1833.
- ⁴⁷ Mok TSK, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (Keynote-042): a randomized open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2019;393:1819-1830.
- ⁴⁸ Gandhi L, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2078-2092.
- ⁴⁹ Langer CJ, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non squamous non small cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open label KEYNOTE 021 study. *Lancet Oncol* 2016;17:1497-1508.
- ⁵⁰ Herbst RS, et al. Atezolizumab for first-line treatment of PD-L1-selected patients with NSCLC. *N Engl J Med* 2020;383:1328-1339.
- ⁵¹ Sezer A, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet* 2021;397:592-604.
- ⁵² Socinski M, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018;378:2288-2301.
- ⁵³ West H, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:924-937.
- ⁵⁴ Paz-Ares L, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:198-211.
- ⁵⁵ Gogishvili M, et al. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. *Nat Med* 2022;28:2374-2380.
- ⁵⁶ Johnson ML, et al. Durvalumab with or without tremelimumab in combination with chemotherapy as first-line therapy for metastatic non-small-cell lung cancer: the phase III POSEIDON study. *J Clin Oncol* 2023;41:1213-1227.
- ⁵⁷ Hellmann MD, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2019;381:2020-2031.
- ⁵⁸ Paz-Ares L, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2040-2051.

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。

晚期或转移性疾病的全身治疗^{a,b,c}

腺癌、大细胞、NSCLC NOS (PS 0-1)

无 PD-1 或 PD-L1 抑制剂禁忌症^d

首选方案

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

其他推荐

- 阿特珠单抗/卡铂/紫杉醇/贝伐珠单抗^e (1 类)^{3,f,g,h,i}
- 阿特珠单抗/卡铂/白蛋白结合型紫杉醇^{4,e}
- 纳武单抗/伊匹木单抗^{5,e}
- 纳武单抗/伊匹木单抗/培美曲塞/(卡铂或顺铂) (1 类)^{6,e}
- Cemiplimab-rwlc/紫杉醇/(卡铂或顺铂) (1 类)^{7,e}
- Cemiplimab-rwlc/培美曲塞/(卡铂或顺铂) (1 类)^{7,e}
- Tremelimumab-actl/德瓦鲁单抗/卡铂/白蛋白结合型紫杉醇^{8,e}
- Tremelimumab-actl/德瓦鲁单抗/(卡铂或顺铂)/培美曲塞^{8,e}

腺癌、大细胞、NSCLC NOS (PS 2)

首选方案

- 卡铂/培美曲塞¹⁸

其他推荐

- 卡铂/白蛋白结合型紫杉醇^{25,26}
- 卡铂/多西他赛¹³
- 卡铂/依托泊苷^{14,15}
- 卡铂/吉西他滨¹⁶
- 卡铂/紫杉醇¹⁷

腺癌、大细胞、NSCLC NOS (PS 3-4)

最佳支持治疗 [见姑息治疗 NCCN Guidelines](#)

^a 对于下列患者，白蛋白结合型紫杉醇可以替代紫杉醇或多西他赛：尽管已经预处理用药，但在接受紫杉醇或多西他赛后仍出现超敏反应者；或对预防过敏的预处理药物（即地塞米松、H2 阻滞剂、H1 阻滞剂）有禁忌者。

^b 基于卡铂的治疗方案通常用于有合并症或不能耐受顺铂的患者。

^c 如果一线全身治疗在治疗可操作突变之前完成，并且疾病已经进展，见后续治疗 [NSCLC-K 4/5](#)。

^d PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的禁忌症可能包括活动性或有既往记录的自身免疫性疾病和/或目前正在使用免疫抑制剂；已证明一些致癌驱动因素（即 *EGFR* 外显子 19 缺失或 *L858R*、*ALK* 重排）与 PD-1/PD-L1 抑制剂的获益较少有关。

注：除非另有说明，所有推荐均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

有 PD-1 或 PD-L1 抑制剂禁忌症^d

某些情况下有用

- 贝伐珠单抗^f/卡铂/紫杉醇 (1 类)^{9,g,h,i}
- 贝伐珠单抗^f/卡铂/培美曲塞^{9,10,g,h,i}
- 贝伐珠单抗^f/顺铂/培美曲塞^{11,g,h,i}
- 卡铂/白蛋白结合型紫杉醇 (1 类)¹²
- 卡铂/多西他赛 (1 类)¹³
- 卡铂/依托泊苷 (1 类)^{14,15}
- 卡铂/吉西他滨 (1 类)¹⁶
- 卡铂/紫杉醇 (1 类)¹⁷
- 卡铂/培美曲塞 (1 类)¹⁸
- 顺铂/多西他赛 (1 类)¹³
- 顺铂/依托泊苷 (1 类)¹⁹
- 顺铂/吉西他滨 (1 类)^{17,20}
- 顺铂/紫杉醇 (1 类)²¹
- 顺铂/培美曲塞 (1 类)²⁰
- 吉西他滨/多西他赛 (1 类)²²
- 吉西他滨/长春瑞滨 (1 类)²³

某些情况下有用

- 白蛋白结合型紫杉醇²⁴
- 多西他赛^{27,28}
- 吉西他滨²⁹⁻³¹
- 吉西他滨/多西他赛²²
- 吉西他滨/长春瑞滨²³
- 紫杉醇³²⁻³⁴
- 培美曲塞³⁵

[维持治疗 NSCLC-K 3/5](#)[后续治疗 NSCLC-K 4/5](#)[参考文献](#)

续

NSCLC-K
1/5

**晚期或转移性疾病的全身治疗^{a,b,c}****鳞状细胞癌 (PS 0-1)**无 PD-1 或 PD-L1 抑制剂禁忌症^d**首选方案**

- 帕博利珠单抗/卡铂/紫杉醇 (1 类)^{36,e}
- 帕博利珠单抗/卡铂/白蛋白结合型紫杉醇 (1 类)^{36,e}

其他推荐

- 纳武单抗/伊匹木单抗^{5,e}
- 纳武单抗/伊匹木单抗/紫杉醇/卡铂 (1 类)^{6,e}
- Cemiplimab-rwlc/紫杉醇/(卡铂或顺铂) (1 类)^{7,e}
- Tremelimumab-actl/德瓦鲁单抗/卡铂/白蛋白结合型紫杉醇^{8,e}
- Tremelimumab-actl/德瓦鲁单抗/(卡铂或顺铂)/吉西他滨^{8,e}

鳞状细胞癌 (PS 2)**首选方案**

- 卡铂/白蛋白结合型紫杉醇^{25,26}
- 卡铂/吉西他滨¹⁶
- 卡铂/紫杉醇¹⁷

其他推荐

- 卡铂/多西他赛¹³
- 卡铂/依托泊苷^{14,15}

鳞状细胞癌 (PS 3-4)最佳支持治疗 [见姑息治疗 NCCN Guidelines](#)有 PD-1 或 PD-L1 抑制剂禁忌症^d**某些情况下有用**

- 卡铂/白蛋白结合型紫杉醇 (1 类)¹⁰
- 卡铂/多西他赛 (1 类)¹³
- 卡铂/吉西他滨 (1 类)¹⁶
- 卡铂/紫杉醇 (1 类)¹⁷
- 顺铂/多西他赛 (1 类)¹³
- 顺铂/依托泊苷 (1 类)¹⁹
- 顺铂/吉西他滨 (1 类)^{19,20}
- 顺铂/紫杉醇 (1 类)²¹
- 吉西他滨/多西他赛 (1 类)²²
- 吉西他滨/长春瑞滨 (1 类)²³

某些情况下有用

- 白蛋白结合型紫杉醇²⁴
- 多西他赛^{27,28}
- 吉西他滨²⁹⁻³¹
- 吉西他滨/多西他赛²²
- 吉西他滨/长春瑞滨²³
- 紫杉醇³²⁻³⁴

[维持治疗 NSCL-K 3/5](#)[后续治疗 NSCL-K 4/5](#)[参考文献](#)

^a 对于下列患者，白蛋白结合型紫杉醇可以替代紫杉醇或多西他赛：尽管已经预处理用药，但在接受紫杉醇或多西他赛后仍出现超敏反应者；或对预防过敏的预处理药物（即地塞米松、H2 阻滞剂、H1 阻滞剂）有禁忌者。

^b 基于卡铂的治疗方案通常用于有合并症或不能耐受顺铂的患者。

^c 如果一线全身治疗在治疗可操作突变之前完成，并且疾病已经进展，见后续治疗 [NSCL-K 4/5](#)。

^d PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的禁忌症可能包括活动性或有既往记录的自身免疫性疾病和/或目前正在使用免疫抑制剂；已证明一些致癌驱动因素（即 *EGFR* 外显子 19 缺失或 *L858R*、*ALK* 重排）与 PD-1/PD-L1 抑制剂的获益较少有关。

^e 如果在 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗期间进展，不推荐使用 PD-1/PD-L1 抑制剂。

注：除非另有说明，所有推荐均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

**晚期或转移性疾病的全身治疗-维持****维持治疗**

- 继续维持治疗是指在无疾病进展情况下,使用至少一种一线药物 4-6 个周期以上。转换维持是指在无疾病进展情况下,初始治疗 4-6 个周期后,使用一线治疗方案中不包括的另一种药物开始治疗。
- 如果患者接受一线免疫治疗,则应接受 2 年维持治疗。
- 如果患者接受二线免疫治疗,则应接受维持治疗直至进展。

腺癌、大细胞、NSCLC NOS (PS 0-2)**继续维持**

- 贝伐珠单抗(1 类)
- 培美曲塞(1 类)
- 贝伐珠单抗/培美曲塞^j
- 帕博利珠单抗/培美曲塞(1 类)^k
- 阿特珠单抗/贝伐珠单抗(1 类)^l
- 纳武单抗/伊匹木单抗^m
- 阿特珠单抗ⁿ
- 吉西他滨(2B 类)
- Cemiplimab-rwlc^o ± 培美曲塞^p(1 类)
- 德瓦鲁单抗^q ± 培美曲塞^r

转换维持

- 培美曲塞

鳞状细胞癌 (PS 0-2)**继续维持**

- 帕博利珠单抗^s
- 纳武单抗/伊匹木单抗^m
- 吉西他滨(2B 类)
- Cemiplimab-rwlc^o(1 类)
- 德瓦鲁单抗^q

腺癌、大细胞、NSCLC NOS、鳞状细胞癌 (PS 3-4)**最佳支持治疗 [见姑息治疗 NCCN Guidelines](#)**

^j 如果贝伐珠单抗与一线培美曲塞/铂化疗方案一起使用。

^k 如果给予帕博利珠单抗/卡铂/培美曲塞或帕博利珠单抗/顺铂/培美曲塞。

^l 如果给予阿特珠单抗/卡铂/紫杉醇/贝伐珠单抗。

^m 如果给予纳武单抗 + 伊匹木单抗 ± 化疗。

ⁿ 如果给予阿特珠单抗/卡铂/白蛋白结合型紫杉醇。

^o 如果给予 cemiplimab-rwlc 联合治疗。

^p 如果给予 cemiplimab-rwlc + 培美曲塞 + (卡铂或顺铂)。

^q 如果给予 tremelimumab-actl 联合治疗。

^r 如果给予 tremelimumab-actl + 德瓦鲁单抗 + (卡铂或顺铂) + 培美曲塞。

^s 如果给予帕博利珠单抗/卡铂/(紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇)。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。

[后续治疗 NSCL-K 4/5](#)**[参考文献](#)****续****NSCL-K
3/5**

**晚期或转移性疾病的全身治疗-后续****腺癌、大细胞、NSCLC NOS (PS 0-2)****首选(既往无 IO):****全身免疫检查点抑制剂^e**

- 纳武单抗 (1 类)
- 帕博利珠单抗 (1 类)^t
- 阿特珠单抗 (1 类)

其他推荐(既往无 IO 或有 IO):^u

- 多西他赛
- 培美曲塞
- 吉西他滨
- 雷莫芦单抗/多西他赛
- 白蛋白结合型紫杉醇

鳞状细胞癌 (PS 0-2)**首选(既往无 IO):****全身免疫检查点抑制剂^e**

- 纳武单抗 (1 类)
- 帕博利珠单抗 (1 类)^t
- 阿特珠单抗 (1 类)

其他推荐(既往无 IO 或有 IO):^u

- 多西他赛
- 吉西他滨
- 雷莫芦单抗/多西他赛
- 白蛋白结合型紫杉醇

腺癌、大细胞、NSCLC NOS、鳞状细胞癌 (PS 3-4)最佳支持治疗 [见姑息治疗 NCCN Guidelines](#)**晚期或转移性疾病的全身治疗 - 进展****腺癌、大细胞、NSCLC NOS^{e,u}**

- PS 0-2: 纳武单抗、帕博利珠单抗或阿特珠单抗、多西他赛 (2B 类)、培美曲塞 (2B 类)、吉西他滨 (2B 类)、雷莫芦单抗/多西他赛 (2B 类) 或白蛋白结合型紫杉醇 (2B 类)
- PS 3-4: 最佳支持治疗
- 进一步进展的选择为最佳支持治疗或临床试验。

鳞状细胞癌^{e,u}

- PS 0-2: 纳武单抗、帕博利珠单抗或阿特珠单抗、多西他赛 (2B 类)、吉西他滨 (2B 类)、雷莫芦单抗/多西他赛 (2B 类) 或白蛋白结合型紫杉醇 (2B 类)
- PS 3-4: 最佳支持治疗
- 进一步进展的选择为最佳支持治疗或临床试验。

[参考文献](#)^e如果在 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗期间进展, 不推荐使用 PD-1/PD-L1 抑制剂。^t根据 FDA 批准的伴随诊断试验, 帕博利珠单抗已获准用于 PD-L1 表达水平 $\geq 1\%$ 的 NSCLC 肿瘤患者。^u如未曾用过。

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

晚期或转移性疾病的全身治疗-参考文献

- 1 Langer CJ, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol*. 2016;17:1497-1508.
- 2 Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2078-2092.
- 3 Socinski M, Jotte R, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018;378:2288-2301.
- 4 West H, McCleod M, Hussein M, et al. West H, McCleod M, Hussein M, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMPower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20:924-937
- 5 Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro, R, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2019;381:2020-2031.
- 6 Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:198-211.
- 7 Gogishvili M, Melkadze T, Makhharadze T, et al. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. *Nat Med* 2022;28:2374-2380.
- 8 Johnson ML, Cho BC, Luft A, et al. Durvalumab with or without tremelimumab in combination with chemotherapy as first-line therapy for metastatic non-small-cell lung cancer: the phase III POSEIDON study. *J Clin Oncol* 2023;41:1213-1227.
- 9 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.
- 10 Patel JD, Socinski MA, Garon EB, et al. Pointbreak: a randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:4349-4357.
- 11 Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A, et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small cell lung cancer: AVAPERL. *J Clin Oncol* 2013;31:3004-3011.
- 12 Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: final results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30:2055-2062.
- 13 Fossella F, Periera JR, von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol* 2003;21:3016-3024.
- 14 Klastersky J, Sculier JP, Lacroix H, et al. A randomized study comparing cisplatin or carboplatin with etoposide in patients with advanced non-small cell lung cancer: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol 07861. *J Clin Oncol* 1990;8:1556-1562.
- 15 Frasci G, Comella P, Panza N, et al. Carboplatin-oral etoposide personalized dosing in elderly non-small cell lung cancer patients. Gruppo Oncologico Cooperativo Sud-Italia. *Eur J Cancer* 1998;34:1710-1714.
- 16 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 non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 2003;98:542-553.
- 17 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.
- 18 Scagliotti GV, Kortsik C, Dark GG, et al. Pemetrexed combined with oxaliplatin or carboplatin as first-line treatment in advanced non-small cell lung cancer: a multicenter, randomized, phase II trial. *Clin Cancer Res* 2005;11:690-696.
- 19 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.
- 20 Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage NSCLC. *J Clin Oncol* 2008;26:3543-3551.
- 21 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.
- 22 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.
- 23 Tan EH, Szczesna A, Krzakowski M, et al. Randomized study of vinorelbine--gemcitabine versus vinorelbine--carboplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005;49:233-240.
- 24 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;17:1263-1268.
- 25 Rizvi N, Rieley G, Azzoli C, et al. Phase I/II trial of weekly intravenous 130-nm albumin-bound paclitaxel as initial chemotherapy in patients with at stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:639-643.
- 26 Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: final results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30:2055-2062.
- 27 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.
- 28 Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP, et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:591-598.
- 29 Zatloukal P, Kanitz E, Magyar P, et al. Gemcitabine in locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer: the Central European phase II study. *Lung Cancer* 1998;22:243-250.
- 30 Sederholm C, Hillaerdal G, Lamberg K, et al. Phase III trial of gemcitabine plus carboplatin versus single agent gemcitabine in the treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: the Swedish Lung Cancer Study group. *J Clin Oncol* 2005;23:8380-8288.
- 31 Perol M, Chouaid C, Perol D, et al. Randomized, phase III study of gemcitabine or erlotinib maintenance therapy versus observation, with predefined second-line treatment, after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:3516-3524.
- 32 Lilenbaum RC, Herndon JE, List MA, et al. Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: the cancer and leukemia group B (study 9730). *J Clin Oncol* 2005;23:190-196.
- 33 Ceresoli GL, Gregorc V, Cordio S, et al. Phase II study of weekly paclitaxel as second-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2004;44:231-239.
- 34 Yasuda K, Igishi T, Kawasaki Y, et al. Phase II study of weekly paclitaxel in patients with non-small cell lung cancer who have failed previous treatments. *Oncology* 2004;66:347-352.
- 35 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.
- 36 Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2040-2051.

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。

**表 1.T、N、M 的定义**

T	原发性肿瘤
TX	无法评估的原发性肿瘤,或痰、支气管冲洗液中找到恶性细胞但未经影像或支气管镜检查证实的肿瘤
T0	无原发肿瘤证据
Tis	原位癌 原位鳞状细胞癌 (SCIS) 原位腺癌 (AIS): 单纯贴壁型腺癌, 最大径 ≤ 3 cm
T1	肿瘤最大径 ≤ 3 cm, 被肺或脏层胸膜包绕, 无累及叶支气管近端的支气管镜证据 (即不在主支气管)
T1mi	微浸润性腺癌: 腺癌 (最大径 ≤ 3 cm), 贴壁模式为主且浸润最大径 ≤ 5 mm
T1a	肿瘤最大径 ≤ 1 cm。任何大小的浅表、播散性肿瘤, 浸润部分局限于支气管壁, 且可蔓延至近端主支气管也分为 T1a, 但是这些肿瘤不常见。
T1b	肿瘤最大径 > 1 cm 但 ≤ 2 cm
T1c	肿瘤最大径 > 2 cm 但 ≤ 3 cm
T2	肿瘤 > 3 cm 但 ≤ 5 cm 或具有以下任一特征: (1) 累及主支气管, 但不累及隆突, 无论与隆突距离如何; (2) 累及脏层胸膜 (PL1 或 PL2); (3) 与累及肺门区域的肺不张或阻塞性肺炎有关, 累及部分或全部肺。
T2a	肿瘤最大径 > 3 cm 但 ≤ 4 cm
T2b	肿瘤最大径 > 4 cm 但 ≤ 5 cm
T3	肿瘤最大径 > 5 cm 但 ≤ 7 cm 或直接侵犯以下任何结构: 壁层胸膜 (PL3)、胸壁 (包括肺上沟瘤)、膈神经、心包壁层或在原发肿瘤同一叶内单个或多个分散的瘤结节
T4	肿瘤 > 7 cm 或任何大小的肿瘤侵犯下列一个或多个结构: 膈肌、纵隔、心脏、大血管、气管、喉返神经、食管、椎体、隆突; 原发肿瘤同侧不同叶单发或散在多发性的瘤结节

经伊利诺伊州芝加哥市美国外科医生学会许可使用。这些信息的原始来源为 Springer International Publishing 出版的 AJCC 癌症分期手册, 第八版 (2017)。

**表 1.T、N、M 的定义 (续)**

N	区域淋巴结
NX	区域淋巴结无法评估
N0	无区域淋巴结转移
N1	同侧支气管周围和/或同侧肺门淋巴结和肺内淋巴结转移, 包括直接蔓延累及
N2	转移至同侧纵隔和/或隆突下淋巴结
N3	转移至对侧纵隔、对侧肺门、同侧或对侧斜角肌或锁骨上淋巴结
M	远处转移
M0	无远处转移
M1	远处转移
M1a	对侧叶单独的肿瘤结节; 肿瘤合并胸膜或心包结节或恶性胸腔或心包积液 ^a
M1b	胸腔外单个器官的单一转移 (包括单个非区域淋巴结受累)
M1c	胸腔外单个或多个器官的多发转移

表 2.AJCC 预后分组

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

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

经伊利诺伊州芝加哥市美国外科医生学会许可使用。这些信息的原始来源为 Springer International Publishing 出版的 AJCC 癌症分期手册, 第八版 (2017)。

**表 3.第 8 版与第 7 版肺癌 TNM 分类描述符比较*,****

描述符	第 7 版 T/N/M	第 8 版 T/N/M
T 成分		
0 cm (纯贴壁型腺癌合计 ≤ 3 cm)	如果 ≤ 2 cm, 则为 T1a; 如果 > 2-3 cm, 则为 T1b	Tis (AIS)
浸润 ≤ 0.5 cm (贴壁为主型腺癌合计 ≤ 3 cm)	如果 ≤ 2 cm, 则为 T1a; 如果 > 2-3 cm, 则为 T1b	T1mi
≤1 cm	T1a	T1a
>1-2 cm	T1a	T1b
>2-3 cm	T1b	T1c
>3-4 cm	T2a	T2a
>4-5 cm	T2a	T2b
>5-7 cm	T2b	T3
>7cm	T3	T4
支气管距隆突 < 2 cm	T3	T2
全肺不张/肺炎	T3	T2
隔膜浸润	T3	T4
纵隔胸膜浸润	T3	—
N 成分		
无法评估, 未受累或区域淋巴结受累	NX, N0, N1, N2, N3	无变化
M 成分		
胸腔内转移	M1a	M1a
单个胸腔外转移	M1b	M1b
多发胸腔外转移	M1b	M1c

*Rami-Porta R, Asamura H, Travis WD, Rusch VW. Lung cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin 2017;67:138-155.

**AJCC 癌症分期手册第 7 版中肿瘤大小的分期是基于总肿瘤大小(侵袭性和贴壁/非侵袭性);而在 AJCC 癌症分期手册第 8 版中, 分期仅基于非黏液性腺癌的侵袭性大小。然而, 在黏液性腺癌中, 使用总肿瘤大小。



缩略语

AIS	原位腺癌	GGO	肺内磨玻璃密度影	PCR	聚合酶链反应
AUC	曲线下面积	GTV	大体肿瘤体积	PD-1	程序性死亡受体 1
BAC	细支气管肺泡癌	H&P	病史与体检	PD-L1	程序性死亡配体 1
BED	生物有效剂量	H1 blocker	组胺 H1 受体阻断药	PET	正电子发射断层扫描
CBC	全血细胞计数	H2 blocker	组胺 H2 受体阻断药	PFTs	肝功能检查
CBCT	锥形束 CT	IFI	累及野照射	PORT	术后放疗
cfDNA	游离细胞 DNA	IGRT	图像引导放疗	PS	体能状态
CLIA	临床实验室改进修正案	IGTA	图像引导热消融	PTV	计划靶区
CNS	中枢神经系统	IHC	免疫组化	QUANTEC	正常组织效应临床定量分析
CPT	当前程序术语	IMRT	调强放疗	RT	放射疗法
CRT	适形放疗	IO	免疫疗法 (也称为免疫肿瘤学)	SABR	立体定向消融放疗
ctDNA	循环肿瘤 DNA	ITV	内靶区	SCLC	小细胞肺癌
CTV	临床靶区	LDCT	低剂量计算机断层扫描	SRS	立体定向放射治疗
DLCO	肺一氧化碳弥散量	LVEF	左心室射血分数	SUV	标准摄取值
EBUS	支气管内超声	MLD	平均肺剂量	SVC	上腔静脉
ENI	选择性淋巴结照射	NGS	二代基因测序	TBNA	经支气管针吸活检
EUS	超声内镜	NOS	非特指型	TKI	酪氨酸激酶抑制剂
FDG	氟脱氧葡萄糖	NSCC	非小细胞癌	VATS	电视辅助胸腔镜手术
FEV1	第一秒用力呼气量	NSCLC	非小细胞肺癌	VMAT	容积旋转调强放疗
FFPE	福尔马林固定石蜡包埋	NUT	睾丸核蛋白		
FISH	荧光原位杂交	OAR	危及器官		
FNA	细针穿刺				



NCCN 证据和共识分类	
1 类	基于高水平证据, NCCN 一致认为此项治疗合理。
2A 类	基于较低水平证据, NCCN 一致认为此项治疗合理。
2B 类	基于较低水平证据, NCCN 基本认为此项治疗合理。
3 类	基于任何水平证据, NCCN 对此项治疗是否合理存在重大分歧。

除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

NCCN 优先使用分类	
首选干预方法	若合适、可负担, 则基于疗效、安全性和证据更优的干预方法。
推荐的其他干预方法	其他干预方法可能疗效较低、毒性更多, 或依据的数据不太成熟; 或者具有相似疗效, 但费用明显较高。
某些情况下有用	其他干预方法可能会用于选定的患者人群 (根据推荐类型定义)。

所有建议均视为合理。



讨论

本讨论与非小细胞肺癌 NCCN Guidelines 相对应。最近一次更新日期：2023 年 4 月 13 日

目录

概述MS-3

危险因素MS-3

戒烟MS-4

肺癌筛查MS-4

分类和预后因素MS-5

指南更新的方法MS-5

文献检索标准MS-5

敏感/包容性语言的使用MS-5

诊断评估MS-6

偶发肺结节MS-6

较大的肿瘤MS-6

肺癌的病理学评估MS-7

腺癌MS-8

NSCLC 诊断的免疫组织化学MS-8

分期MS-9

预测性和预后性生物标志物MS-9

分子标志物检测MS-11

ALK 基因重排MS-12

BRAF V600E 突变MS-13

EGFR 突变MS-14

ERBB2 (HER2) 突变MS-16

KRAS 突变MS-16

MET 基因组改变MS-16

NTRK1/2/3 基因融合MS-17

RET 重排MS-17

ROS1 重排MS-18

免疫生物标志物检测MS-18

PD-L1 表达水平MS-18

TMBMS-19

治疗方法MS-19

手术MS-19

淋巴结清扫术MS-20

胸腔镜肺叶切除术MS-20

IIIA N2 期疾病MS-20

放射疗法MS-21

一般原则MS-21



放疗模拟、计划和递送.....	MS-21	局限性转移性疾病	MS-73
靶体积、处方剂量和正常组织的剂量限制	MS-22	新辅助或辅助治疗	MS-74
一般治疗信息.....	MS-22	化疗、放化疗、免疫治疗和靶向治疗.....	MS-74
立体定向消融放疗.....	MS-24	放射疗法	MS-75
全脑放疗和立体定向放射外科	MS-25	监测	MS-76
联合治疗.....	MS-25	复发和远处转移的治疗	MS-76
手术后辅助治疗：试验数据和 NCCN 建议.....	MS-26	临床试验数据	MS-79
术前化疗 (联用或不联用免疫治疗) 再手术	MS-28	一线全身治疗的周期数	MS-79
放化疗：试验数据和 NCCN 建议	MS-29	维持治疗	MS-80
化疗：试验数据和 NCCN 建议.....	MS-31	初始治疗进展后继续靶向治疗	MS-81
靶向疗法	MS-33	二线及以后 (后续) 全身治疗.....	MS-81
免疫检查点抑制剂.....	MS-56	总结	MS-84
维持治疗	MS-67	参考文献	MS-86
临床评估	MS-69		
治疗前的其他评估.....	MS-69		
初始治疗	MS-70		
I、II 和 IIIA 期疾病.....	MS-71		
多发性肺癌	MS-72		
IIIB 期和 IIIC 期 NSCLC.....	MS-72		



概述

肺癌是美国癌症死亡的主要原因。^{1,2}到 2023 年，估计将诊断 238,340 例肺癌和支气管癌新病例（男性 117,550 例，女性 120,790 例），估计有 127,070 例（男性 67,160 例，女性 59,910 例）死亡。¹新冠疫情期间，肺癌的诊断和治疗受到了阻碍；然而，由于数据的采集和报告通常会存在延迟，2023 年的发生率和死亡率估计值中并未反映出这一点。^{1,3}在诊断的所有肺癌患者中，仅 22.9% 的患者在诊断后存活 5 年或更久；其中包括非小细胞肺癌 (NSCLC) 和小细胞肺癌 (SCLC) 的患者。⁴2012 年至 2018 年，美国腺癌组织学 NSCLC 的 5 年总相对生存率为 29.8%。^{4,5}自 2006 年至 2007 年，男性肺癌发病率每年下降 2.6%，女性下降 1.1%。肺癌的常见症状包括咳嗽、咯血、呼吸困难、体重减轻和胸痛；有症状的患者很可能患有慢性阻塞性肺疾病 (COPD)。⁶

不过，最近在肺癌方面已经取得了很大进展，如筛查、微创诊疗技术以及包括立体定向消融放疗 (SABR) 在内的放射治疗 (RT)、新型靶向治疗和新型免疫疗法的进展。⁷⁻¹²这些新疗法反映在 NSCLC 患者的生存率提高上。2015 年至 2016 年，NSCLC 的 2 年相对生存率为 42%，而 2009 年至 2010 年的则为 34%。¹³1990 年至 2020 年，男性肺癌死亡率下降了 58%；2002 年至 2020 年，女性肺癌死亡率下降了 36%。¹目前适合接受靶向治疗或免疫治疗的 NSCLC 患者存活时间更长；5 年生存率范围从 15% 至 50% 不等，具体取决于生物标志物。^{12,14-30}因此，肺癌的死亡率一直在下降，尽管与乳腺癌、前列腺癌、结直肠癌和脑癌相加所致的死亡相比，肺癌的死亡率仍然更高。¹

这些用于 NSCLC 的 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) 于 1996 年首次发布。³¹随后，NCCN NSCLC 专家组至少每年更新一次 NCCN Guidelines®；2022 年指南已更新 6 次。*指南更新摘要*描述了算法的最新修订版，已纳入此更新的 *讨论文本*中 (见 NSCLC NCCN Guidelines 和本讨论摘要)。增加了支持新推荐的新参考文献。对于

2023 年更新 (第 2 版)，NCCN NSCLC 专家组根据临床试验数据和 FDA 批准，针对符合条件的可完全切除早期 NSCLC 患者增加了帕博利珠单抗辅助治疗的建议 (请参见本讨论中的 *手术后辅助治疗：试验数据和 NCCN 建议*)。³²

根据生物医学文献和专家组成员的经验，使用以下类别对所有全身治疗方案均按优先级分类：1) 首选干预措施；2) 其他推荐的干预措施；和 3) 在某些情况下有用的干预措施 (见 NSCLC NCCN Guidelines)。这些首选分类强调临床实践中的首选方案，并不能替代 NCCN 证据和共识分类，例如 1 类或 2A 类。NCCN 首选分类和 NCCN 证据和共识分类是两个独立系统。

NCCN Guidelines 根据生物医学文献的证据和专家组成员的共识为指南中的所有治疗干预措施指定了具体类别。1 类推荐表明，根据高水平证据 (如随机 3 期试验)，NCCN 的共识一致 (专家组中至少 85% 的 NCCN 成员机构)，认为干预措施是合适的。2A 类推荐表明，根据较低水平证据 (如 2 期试验)，NCCN 的共识一致，认为干预措施是合适的。需要注意的是，除非另有说明，NCCN Guidelines 中的所有推荐均为 2A 类。2B 类推荐表明，根据较低水平证据，NCCN 的共识一致 (专家组中 50%–<85% 的 NCCN 成员机构)，认为干预措施是合适的。3 类推荐表明，基于任何水平的证据，NCCN 存在重大分歧 (至少 50% 的 NCCN 成员机构)，认为干预措施是合适的。为了使 3 类推荐保留在指南中，专家组中必须有至少 25% 的 NCCN 成员机构投票认为干预措施是合适的。根据定义，NCCN Guidelines 不能涵盖所有可能的临床变化，也不能取代良好的临床判断或个体化治疗。

危险因素

肺癌的主要危险因素是吸烟，这是大多数肺癌相关死亡的原因。^{2,33-37}在美国，每天大约有 350 人死于肺癌；这些死亡中的大多数 (81%) 是由吸烟引起的。¹香烟烟雾中含有多种致癌化学物质 (例如亚硝胺、苯并芘二乙醇氧化物)。^{36,38}肺癌的风险随着每天吸烟数量和吸烟年数 (即吸烟史的包-年) 增加而增加。如果不吸烟的人接触吸烟者的烟草烟雾 (称为二-手烟) 他们患肺



癌的相对风 (RR = 1.24) 险也会增加；其他研究报告了中度风险 (风险比 [HR], 1.05)。^{34,38-41}

肺癌的其他可能危险因素包括疾病史 (如 COPD)、癌症史、肺癌家族史以及其他致癌物暴露史 (见肺癌筛查 NCCN Guidelines, 网址 www.NCCN.org)。^{42,43} 国际癌症研究机构列出了几种已知会导致肺癌的物质, 包括砷、石棉、铍、镉、铬、煤烟、柴油烟雾、镍、二氧化硅、煤烟和铀。⁴⁴⁻⁴⁶ 石棉是一种已知致癌物质, 可使暴露于空气中纤维者 (尤其是吸烟者) 患肺癌的风险增加。据估计, 约 3% 至 4% 的肺癌是因石棉暴露所致。⁴⁷ 石棉也会引起胸膜间皮瘤 (请参见间皮瘤指南: 胸膜 NCCN Guidelines, 载于 www.NCCN.org)。氡气是由镭 226 衰变产生的一种放射性气体, 似乎也会导致肺癌。

目前尚不清楚激素替代疗法 (HRT) 是否会影响女性患肺癌的风险。已经发表了 20 多项研究, 但结果不一致。在一项大型随机对照研究中, 接受雌激素加孕激素 HRT 治疗的绝经后女性肺癌发生率无增加。然而, NSCLC 患者死亡风险增加。⁴⁸ 在仅接受雌激素的女性中, 肺癌发生率或死亡风险无增加。⁴⁹

戒烟

大约 85% 至 90% 的肺癌病例是由吸烟所致。³⁵ 在最近诊断出患有肺癌的 20 至 49 岁患者中, 81% 的男性和 72% 的女性曾吸烟。³ 主动吸烟会导致肺癌; 与从不吸烟者相比, 既往吸烟者患肺癌的风险更高。主动吸烟不仅与肺癌存在因果关系, 而且与其他癌症 (如膀胱癌、宫颈癌、肠直肠癌、食管癌、胃癌、肾癌、喉癌、口腔癌、卵巢癌、胰腺癌、咽癌) 以及其他疾病之间也有因果关系。³⁵ 吸烟几乎会伤害身体的每个器官; 与不吸烟者相比, 吸烟者死亡率更高。⁵⁰ 不吸烟但与吸烟者同住的人会因为二手烟而导致患肺癌的风险增加。³⁹ 使这个问题进一步复杂化的是, 香烟还含有尼古丁, 这是一种高度成瘾的物质。

肿瘤科医生应鼓励戒烟, 尤其是癌症患者 (见戒烟 NCCN Guidelines, 网址 www.NCCN.org)。⁵¹⁻⁵⁴ 5A 准则是一个有用的工具 (即询问 [吸烟状况]、建议、评估 [戒烟意愿]、[提供戒烟] 帮助、安排 [随访])。⁵⁵ 戒烟符合患者的最佳利益。持续吸烟与第二原发性癌、治疗并发症和存活率降低有关。⁵⁶ 有些外科医生不会对目前吸烟者进行手术, 因为主动吸烟可能会使术后肺部并发症增加。⁵⁷ 但是, 不应拒绝为主动吸烟的早期肺癌患者进行可延长生存期的手术治疗。使用行为咨询结合促进戒烟药物 (经 FDA 批准) 的计划可能非常有用。⁵⁸ 美国癌症协会 (ACS) 制定了 *戒烟指南*。

可用于促进戒烟的药物包括尼古丁替代品 (如口香糖、吸入剂、锭剂、鼻喷雾剂、贴剂)、安非他酮缓释剂和伐尼克兰。^{59,60} 一项研究表明, 金雀花碱比尼古丁替代疗法更为有效, 但据报道, 金雀花碱副作用 (如恶心、呕吐和睡眠障碍) 更多见。⁶¹ 研究表明, 伐尼克兰对戒烟的效果优于安非他酮或尼古丁贴剂。⁶²⁻⁶⁴ 伐尼克兰预防复发的有效性尚未明确。⁶⁵ FDA 发布了伐尼克兰神经精神症状的警告。伐尼克兰还与视觉障碍、运动障碍、意识障碍以及心血管疾病有关; 因此禁用于卡车和巴士司机、飞行员和空中交通管制员。⁶⁶⁻⁶⁹ 伐尼克兰的其他副作用包括恶心、异常梦境、失眠和头痛。^{64,70,71} 安非他酮也可能与类似的严重神经精神症状有关。尼古丁替代品的副作用较伐尼克兰或安非他酮少。⁷² 尽管有潜在的不良反应, 但对于积极戒烟的患者而言, 使用促进戒烟的药物可能更为有益。⁷²

肺癌筛查

肺癌是全球男性癌症死亡的最主要原因, 而晚期诊断是改善肺癌结果的主要障碍。^{2,73,74} 对肺癌筛查的可行性进行了评估, 因为局部癌症可以以根治性为目的进行管理, 而且其他实体瘤 (例如, 宫颈癌、结肠癌) 的死亡率似乎可以通过筛查、早期发现和及时治疗来降低。

国家肺癌筛查试验 (NLST) (ACRIN Protocol A6654) 是一项 3 期随机试验, 在超过 53,000 名有长期吸烟史的个人 (包括当前或既往吸烟者) 中评估了低剂量 CT 扫描与胸片相比在检测肺癌方面的风险和获益。NLST 表明,



使用低剂量 CT 筛查高危因素个体可使肺癌的死亡率降低 20%。⁷⁶ 当前或既往吸烟者，如果吸烟 ≥ 30 包-年（既往吸烟者入组前已戒烟 15 年）、年龄在 55 至 74 岁之间，且无肺癌证据，则归类为肺癌高风险人群。^{75,77}

NELSON 是一项 3 期随机试验，根据年龄和吸烟史评估了 15,789 名肺癌高危人群的低剂量 CT 筛查；85% 为男性。⁷⁸ 个人年龄在 50 至 74 岁之间，目前吸烟或在过去 10 年内戒烟。在 10 年随访中，NELSON 证明男性肺癌死亡率降低了 24%（肺癌死亡的累积比率：0.76；95% CI，0.61–0.94； $P = 0.01$ ）。

NCCN、ACS、美国预防服务工作组 (USPSTF)、美国胸科医师学会、欧洲肿瘤内科学会 (ESMO) 以及其他组织均推荐根据临床试验数据对目前或既往吸烟的特定高危人群采用低剂量 CT 进行肺癌筛查（见肺癌筛查 NCCN Guidelines，网址 www.NCCN.org）。⁷⁸⁻⁸³ 低剂量 CT 筛查和随访并不能代替戒烟；应向患者提供戒烟咨询（见戒烟 NCCN Guidelines，网址为 www.NCCN.org）。

分类和预后因素

WHO 根据肺癌生物学、治疗和预后将其分为两大类：NSCLC（在指南中讨论）和 SCLC（见小细胞肺癌 NCCN Guidelines，网址 www.NCCN.org）。⁸⁴⁻⁸⁷ NSCLC 占有肺癌病例的 80% 以上，包括两种主要类型：1) 非鳞癌（包括腺癌、大细胞癌和其他亚型）；和 2) 鳞状细胞（表皮样）癌。⁸⁸ 腺癌是美国最常见的肺癌亚型，也是从不吸烟者中最常见的组织学类型。肺腺癌分类由一个国际专家组制定，已被 WHO 采纳（见本讨论中的 *肺癌的病理学评估*）。^{84-87,89} 所有 NSCLC 均应使用 WHO 指南根据亚型进行分类。^{84,85,87} 该指南包含一个广泛的病理学部分（见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *病理学检查原则* 和本讨论中 *肺癌的病理学评估*）。某些预后因素可预测 NSCLC 患者的生存情况。预后良好的因素包括诊断时早期疾病、体能状态 (PS) 良好 (ECOG 0、1)、无明显体重减轻 (< 5%) 和女性。⁹⁰

指南更新的方法

有关 NCCN Guidelines 编写和更新的全部详情，请浏览 www.NCCN.org。

文献检索标准

在非小细胞肺癌 NCCN Guidelines 更新前，使用搜索词：非小细胞肺癌对 PubMed 数据库进行了电子搜索，以获取自上次指南更新以来发表的有关 NSCLC 的关键文献。之所以选择 PubMed 数据库，是因为它一直都是应用最广泛的医学文献资源，也是同行评审的生物医学文献索引。通过选择以英文发表的人体研究缩小检索结果范围。结果被限制为以下文章类型：临床试验，II 期；临床试验，III 期；临床试验，IV 期；指南；荟萃分析；随机对照试验；系统回顾；以及验证研究。关键 PubMed 文章，以及视作与本指南相关的其他来源的文章（在指南更新期间专家组有所讨论），其数据均已纳入本版本的“讨论”章节。对于缺乏高水平证据的内容，其推荐基于专家组对低水平证据和专家意见的审核。

敏感/包容性语言的使用

NCCN Guidelines 力求使用推进公平、包容和代表性目标的语言。NCCN Guidelines 努力使用以人为本的语言；不污名化；反种族主义、反阶级歧视、反厌女主义、反年龄歧视、反残疾歧视和反肥胖偏见；并包括所有性取向和性别认同的个人。NCCN Guidelines 包含非性别语言，而不是专注于特定器官的建议。这种语言更准确、更具包容性，有助于充分满足所有性取向和性别认同的个人的需求。在引用来自不使用包容性术语的组织或来源的统计数据、建议或数据时，NCCN Guidelines 将继续使用术语 *男士、女士、女性和男性*。大多数研究没有报告如何收集性和性别的数据，并且这些术语可以互换或不一致地使用。如果来源没有将性别与出生时的被指派性别或现有器官区分开来，则此类信息被假定为主要代表了顺性别个体。NCCN 鼓励研究人员在未来的研究中收集更具体的数据，并鼓励组织在未来的分析中使用更具包容性和准确性的语言。



诊断评估

偶发肺结节

推荐对无症状高危癌症患者进行早期肺癌筛查。^{75,78} 风险评估用于确定哪些个体罹患肺癌的风险高并因此适合进行低剂量 CT 筛查。⁹¹ 临床医师可参考肺癌筛查 NCCN Guidelines 中的风险评估标准，以确定哪些患者符合筛查条件，以及如何评估并随访低剂量 CT 筛查结果。⁹² 最近修订了肺癌筛查 NCCN Guidelines，以与美国放射学会开发的 LungRADs 系统保持一致，旨在减少 NLST 中报告的低剂量 CT 筛查假阳性结果。⁹³

NSCLC NCCN Guidelines 中的偶发性肺结节诊断算法结合了肺癌筛查 NCCN Guidelines 中的信息。在胸部 CT 上检测到的偶发实性和亚实性肺结节的诊断算法根据 Fleischner 标准 (见 NSCLC NCCN Guidelines) 使用 6 mm 的临界阈值作为阳性扫描结果。⁹⁴⁻⁹⁸ 请注意，Fleischner 学会指南并未规定随访是否需要行对比 CT 扫描或小剂量 CT 是否足够。除非需要造影剂强化以获得更好的诊断分辨率，否则低剂量 CT 是 NCCN Guidelines 中的首选推荐。

实性和亚实性结节是在胸部 CT 扫描中可见的两种主要肺结节类型。

Fleischner 学会对存在实性结节和亚实性结节的患者提出了推荐。^{95,96}

亚实性结节包括：1) 非实性结节，也称为磨玻璃样混浊影 (GGOs) 或磨玻璃样结节 (GGNs)；和 2) 部分实性结节，其中包含磨玻璃样和实性两种成分。^{96,99-101} 非实性结节主要为原位腺癌 (AIS) 或微浸润腺癌 (MIA)，旧称细支气管肺泡癌 (BAC) (见本讨论中的 *腺癌*)；如果这些非实性结节完全切除，则患者 5 年无病生存率为 100%。^{89,96,99,100,102-104} 数据表明，CT 成像偶然发现的许多非实性结节会消退，其中许多持续存在的结节可能不会进展为具有临床意义的癌症。^{102,105,106} 实性和部分实性结节更可能是浸润性、生长较快的癌症，这些因素也引发了对结节的怀疑和密切随访 (见肺癌筛查 NCCN Guidelines，网址为 www.NCCN.org)。^{92,95,96}

在确定肺癌诊断之前和开始治疗之前，需要多学科诊断团队仔细评估患者的所有检查结果和因素。NCCN Guidelines 推荐对低剂量 CT 扫描发现的高度可疑结节进行活检或手术切除，或根据结节类型和患者其他因素的多学科评估，对低度可疑癌结节进行进一步监测 (见肺癌筛查 NCCN Guidelines，网址 www.NCCN.org)。对于重复扫描的患者，最重要的放射学因素是与以前的影像学检查相比结节发生变化还是稳定。当使用 NLST 独创的认为可疑恶性肿瘤的结节大小临界值时，低剂量 CT 经常会出现假阳性结果 (如肺内良性淋巴结、非钙化肉芽肿)。⁷⁶ 据报道，美国放射学会推荐并纳入 LungRADs 系统的修订可疑结节临界值可降低低剂量 CT 的假阳性率。¹⁰⁷⁻¹⁰⁹

较大的肿瘤

NCCN Guidelines 推荐，应根据肿瘤的大小和部位、是否存在纵隔或远处病变、患者特征 (如合并症) 以及本地医生的专业知识，为每例患者制定个体化的诊断策略。需要在多学科背景下确定诊断策略。关于是否适合活检 (包括哪种活检类型) 或手术切除的决定取决于 NSCLC 算法中概述的几个因素，NCCN 专家组在 2023 年更新 (第 1 版) 中对其进行了修订 (请参见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *诊断评估原则*)。例如，NCCN 专家组阐明，术前活检可能对早期 NSCLC (即临床 IB 期或以上) 患者有用，这些患者可能适合术前全身治疗 (也称为新辅助治疗、诱导治疗或术前治疗)。¹¹⁰ 如果术中诊断困难或风险很大 (如小的中央病变、难以行楔形切除或术中空心针穿刺活检)，则术前活检可能是合适的。首选的活检技术取决于疾病部位，并在 NSCLC 算法中进行了描述。例如，对于疑似外周结节的患者，推荐使用径向支气管内超声 (EBUS；也称为内镜超声)、导航支气管镜或经胸针吸检查 (TTNA)。¹¹¹

在选择活检部位之前，PET/CT 成像很有用，因其可确认对最高分期的部位进行活检。对于怀疑淋巴结病变的患者，推荐采用无创或有创分期方法进行纵隔淋巴结病理学评估，包括内镜超声引导下细针穿刺活检 (EUS-FNA)、



EBUS 引导下经支气管针吸活检 (EBUS-TBNA)、导航支气管镜检查、机器人支气管镜检查或纵隔镜检查 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *诊断评估原则*)。临床医生在对患者进行分期时会使用无创和有创两种方法。¹¹² 专家组确定, 术前支气管镜检查也可能是组织诊断和/或纵隔分期 (EBUS) 的首选方法。EBUS 可进入 2R/2L、3P、4R/4L、7、10R/10L、11 至 13 和其他肺门淋巴结区。EUS 可进入 5、7、8 和 9 淋巴结区。

如果活检或手术切除的病理结果诊断为 NSCLC, 则需要进一步评估和分期, 以便患者的医疗团队能够确定最合理、最有效的治疗计划 (见本讨论中的 *肺癌的病理学评估、分期和临床评估*, 以及 NSCLC NCCN Guidelines)。诊断、分期和择期切除 (如肺叶切除) 是早期疾病患者的理想手术方法 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *诊断评估原则*)。在进行肺叶切除术、双肺叶切除术或全肺切除术之前, 应对肺癌进行术前或术中组织诊断。若术前或术中组织诊断发现有风险或不可靠, 建议进行多学科评估, 包括介入放射学、胸外科和介入性肺病学, 以确定最安全、最有效的方法, 或者就活检风险过高或难度过大以及无需对肺癌进行组织确认就可以进行解剖切除的问题达成共识。

肺癌的病理学评估

肺癌的病理学评估目的是确定患者是原发性肺癌还是转移癌, 对肺癌进行组织学亚型分类, 确定浸润程度, 确定手术切缘是否包含癌症 (即阳性或阴性切缘), 并做生物标志物诊断研究, 以评估某些体细胞、疾病相关变异/突变 (例如 *EGFR* 突变) 或免疫生物标志物 (例如 PD-L1) (请参见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *病理学检查原则*)。¹¹³ 靶向治疗对伴特定驱动突变 (如 *EGFR* 突变) 的 NSCLC 患者可能非常有效; 因此, 需要保存组织以进行分子学检测 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *分子和生物标志物分析原则*)。^{10,114-123} 应对所有标本进行形态学评估, 包括常规染色方法, 例如苏木精和伊红 (H&E) 组织学染色法 (或细胞学标本的相关染色)。细胞学可能足以区分腺癌和鳞状细胞癌。¹²⁴ 理想情况下, 可以使用 H&E 结果、临床结

果、影像学研究和患者病史来诊断 NSCLC, 这样可为分子学分析保存组织。如有必要, 应使用免疫组织化学 (IHC) 来区分腺癌、鳞状细胞癌、转移性恶性肿瘤和原发性胸膜间皮瘤 (尤其是胸膜活检) (见本讨论中 *NSCLC 诊断的免疫组织化学*)。¹²⁵ 通常情况下, 建议在患者被诊断出患有 NSCLC 之前不进行治疗。

术前评估包括下列检查: 支气管刷检、支气管灌洗、痰液、FNA 活检、空心针穿刺活检、支气管内活检和经支气管活检。^{111,126} 对于晚期无法切除的 NSCLC 患者, 可以采用微创技术获取标本。^{127,128} 不过, 当使用小活检和细胞学时, 诊断可能会更加困难。¹⁰³ 在可用的情况下, 快速现场评价 (ROSE) 可用于确保经支气管穿刺或 EBUS 标本足以进行诊断和生物标志物检测。¹²⁹⁻¹³³ 对纵隔淋巴结进行系统采样, 以确定分期和治疗方案。还需要排除其他肺部疾病, 如结核病、结节病和球孢子菌病。¹³⁴⁻¹³⁶ 术中评估肺叶或全肺切除标本以确定手术切缘状态、确诊手术时发现的偶发性结节或评估区域淋巴结。

术后评估提供肿瘤类型、分期和预后因素所必需的病理学特征。手术病理报告应包括肺癌的 WHO 组织学分类。^{85-87,137} 肺腺癌的分类由一个国际专家组确定, 已被 WHO 采纳 (见本讨论中的 *腺癌*)。^{85-87,89} 分类推荐进行 IHC 和分子学研究 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *病理学检查原则*)。^{85,138} 应尽量减少使用笼统分类 (如非小细胞肺癌 [NSCC]、NSCC 非特指 [NOS]), 因为在了解组织学后可以选择更为有效的治疗方法。

NSCLC 的主要亚型包括腺癌、鳞状细胞癌、腺鳞癌、大细胞癌、类癌, 以及不常见的亚型 (此处不再赘述) (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *病理学检查原则*)。所有 NSCLC 均应使用 WHO 指南根据亚型进行分类。^{85,87} 理想情况下应确定亚型。应很少使用通用术语 NSCC 或 NSCC NOS, 仅在形态学和/或特殊染色无法获得更具体诊断时使用。NSCLC 病理学评估的目的取决于样本是 1) 用于疑似 NSCLC 病例的初步诊断; 2)



根治性切除的标本；还是 3) 对确诊 NSCLC 进行分子学评估。算法中提供了更多细节。

腺癌包括 AIS、MIA、浸润性腺癌，以及浸润腺癌变异型 (见本讨论中的**腺癌**和 NSCLC NCCN Guidelines)。鳞状细胞癌是一种恶性上皮肿瘤：1) 呈现角化和/或细胞间桥；或 2) 是一种未分化的 NSCC，经 IHC 证明鳞状细胞癌标志物阳性。腺鳞癌是混合有腺癌和鳞状细胞癌成分的肿瘤；每种成分至少占肿瘤的 10%。如果活检标本中存在任何腺癌成分 (否则为鳞状细胞癌)，则建议进行分子学检测。大细胞癌是形态学或 IHC 缺乏明确的谱系证据、鳞状细胞癌和腺癌染色阴性或不能提供信息的肿瘤。大细胞癌的诊断需要对切除肿瘤进行充分采样，不能根据非切除或细胞学标本做出诊断。

由于对病灶进行完整评估存在挑战，使用小样本无法准确识别大细胞癌。⁸⁹ 在对大细胞癌做出诊断之前，需要进行免疫组化染色来排除腺癌 (TTF1, Napsin A) 和鳞状细胞癌 (p40, p63)；粘蛋白染色也被推荐用于评估隐性腺性分化。使用神经内分泌指南而非 NSCLC 指南治疗类癌；不过，它们是肺部病变鉴别诊断的一部分 (见神经内分泌和肾上腺肿瘤 NCCN Guidelines, 网址 www.NCCN.org)。应注意通过坏死评估来区分典型类癌与非典型类癌 (请参见小细胞肺癌 NCCN Guidelines, 载于 www.NCCN.org)。

NCCN NSCLC 专家组建议对符合条件的转移性 NSCLC 患者进行分子学检测，因为 FDA 批准的肺癌药物可用于可操作的生物标志物 (见本讨论中的**分子生物标志物检测**)。建议对转移性腺癌、大细胞癌和 NSCLC NOS 患者进行分子学检测。可考虑对转移性鳞状细胞癌患者进行检测。^{139,140} NCCN NSCLC 专家组还建议对所有转移性 NSCLC 患者进行 PD-L1 IHC 检测 (1 类)，因为 FDA 批准的免疫治疗药物可用于该免疫生物标志物 (见本讨论中的**免疫生物标志物检测**)。¹⁴¹

腺癌

大多数肺癌是腺癌。腺癌类别包括：1) AIS，是一种浸润前的、典型的孤立性病变，通常为非黏液性；2) MIA，是一种孤立且分散的非黏液性病变，最大浸润范围不超过 0.5 cm；和 3) 浸润性腺癌变异型 (见 NSCLC NCCN Guidelines)。如果切除，AIS 和 MIA 均可获得极好的生存率。由于对病灶进行完整评估存在挑战，术语 AIS、MIA 不应用于小样本。⁸⁹ BAC 或混合亚型腺癌类别不再用于对腺癌进行分类。⁸⁹ 肺腺癌的分类由一个国际专家组制定，已被 WHO 采纳。^{85-87,89} 肺腺癌分类建议尽量减少使用笼统分类 (如 NSCC 和 NSCC NOS)，因为在了解亚型后可以选择更为有效的治疗方法 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的**病理学检查原则**)。¹³⁸

NSCLC 诊断的免疫组织化学

为了在小组织样本中诊断 NSCLC，强烈推荐审慎使用 IHC 来保存肿瘤组织进行分子学研究，尤其是对于晚期疾病患者 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的**病理学检查原则**)。^{125,128,142} 注意，用于确定肿瘤类型与谱系 (如腺癌与鳞状细胞癌) 的特定 IHC 分析与用于确定患者是否适于间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 抑制剂治疗或 PD-L1 抑制剂治疗的 IHC 分析不同。如有必要，应使用 IHC 来区分腺癌、鳞状细胞癌、转移性恶性肿瘤和原发性胸膜间皮瘤 (尤其是胸膜活检)。¹²⁵ 在小活检和/或细胞学标本中，IHC 有助于评估低分化 NSCLC。^{89,143}

腺癌通常对甲状腺转录因子-1 (TTF-1) 呈阳性，而鳞状细胞癌通常对 TTF-1 呈阴性而对 p40 (或 p63) 呈阳性。⁸⁹ 80% 以上的肺腺癌为 Napsin A 阳性，Napsin A 阳性也可能有助于区分腺癌和鳞状细胞癌。^{144,145} 注意，腺癌中 p63 可与 TTF-1 或 Napsin A 共染。在先前被分类为 NSCC NOS 的小活检标本中，TTF-1 (或 Napsin A) 和 p40 (或 p63) 检查组可能足以将诊断细化为腺癌或鳞状细胞癌。因此，这两种标志物可能足以区分腺癌和鳞状细胞癌。^{89,143}



如果癌症原发灶不确定，则一组合理的 IHC 染色应包括评估转移性肺癌相关的染色。首先进行 NSCLC 相关的一组有限的 IHC 评估是合适的，如果阴性，再行其他 IHC 以评估来自远处部位转移的可能。TTF-1 对于区分原发性肺腺癌和转移性腺癌非常有用，因为大多数 (70%-90%) 非黏液性原发性腺癌均为 TTF-1 阳性。在鳞状细胞癌中，TTF-1 通常为阴性。¹⁴³ 但是，TTF-1 在甲状腺癌等肿瘤中也呈阳性，而在其他一些器官系统中则很少阳性。¹⁴⁶ 此外，甲状腺癌患者肿瘤中的甲状腺球蛋白和 PAX8 呈阳性，而在肺癌中呈阴性。可用于评估肺转移癌的免疫标志物包括乳腺癌 (ERα、PR、GCDPF-15、乳腺珠蛋白、GATA-3)、肾细胞癌 (PAX8)、乳头状浆液性癌 (PAX8、PAX2、ER) 和胃肠道腺癌 (CDX2) 或前列腺癌 (NKX3.1)。所有典型和非典型类癌肿瘤嗜铬粒蛋白和突触素均呈阳性。

尽管 NSCLC 的细胞学诊断通常可靠，但诊断 SCLC 却更加困难 (见小细胞肺癌 NCCN Guidelines，网址 www.NCCN.org)。^{111,143,147} 许多 SCLC 患者具有特征性的 CT 和临床表现 (如大量淋巴结肿大、纵隔浸润)。大多数 SCLC TTF-1 免疫反应阳性；CK34βE12 和 p63 通常呈阴性。^{148,149} 许多 SCLC 神经内分泌分化的标志物染色也呈阳性，包括胰岛素瘤相关蛋白 1 (INSM1)、CD56/NCAM、嗜铬粒蛋白和突触素。仅当存在适当的形态学特征 (斑点染色质图像、核型和周围栅栏状) 时，才应使用 IHC 来确认神经内分泌分化。如果形态学怀疑存在神经内分泌分化，则使用 CD56/NCAM、INSM1、嗜铬粒蛋白和突触素来识别神经内分泌肿瘤。¹⁵⁰ 如果 10% 以上肿瘤细胞 (TC) 染色不是模棱两可，则一个阳性标志物足矣。

恶性胸膜间皮瘤是一种罕见疾病 (请参见间皮瘤：胸膜 NCCN Guidelines：载于 www.NCCN.org)。¹⁵¹⁻¹⁵³ NCCN NSCLC 专家组认为，可以使用临床印象、影像学 and 少量免疫标志物 (如果需要) 来区分恶性间皮瘤和肺腺癌，以保留组织用于分子学检测。对腺癌敏感且特异的常用免疫染色包括 pCEA、Claudin-4、TTF-1 和 Napsin A (间皮瘤阴性)。其他可能有用的标志物包括 B72.3、Ber-EP4、MOC31 和 CD15；然而，这些标志物一般不具有常用标志物的敏感性和特异性。对胸膜间皮瘤敏感且特异的免疫染色包

括 WT-1、钙调蛋白、细胞角蛋白 5/6 和 D2-40 (平足蛋白抗体) (腺癌阴性)。¹⁵¹⁻¹⁵⁴ 鉴别诊断包括非肺和非间皮病变时，应使用广泛的上皮标志物，如角蛋白以及其他谱系特异性标志物。其他标志物也可用于间皮瘤和肺转移癌的鉴别诊断 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *病理学检查原则*)。

分期

AJCC 癌症分期手册 (第 8 版) 对 2018 年 1 月 1 日或之后记录的所有癌症病例有效。^{155,156} 肺癌分期系统由国际肺癌研究协会 (IASLC) 修订¹⁵⁷⁻¹⁵⁹，已被 AJCC 采纳。^{155,156,160,161} TNM 定义和第八版的分期组合总结见分期表的表 1 和表 2 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *分期*)。TNM 分类方案的描述符总结见分期表的表 3。¹⁶² 早期疾病为淋巴结阴性 (N0) 的 I 期和 II 期，而局部晚期疾病为淋巴结阳性 (N+) 的 II 期和 III 期；¹⁶³ 晚期或转移性疾病为 IV 期。病理分期使用临床分期信息 (为无创性，包括病史和体格检查 [H&P] 以及影像学) 和其他有创分期措施 (例如开胸术、纵隔镜淋巴结检查) 信息。¹⁶⁴

从 2012 年到 2018 年，美国腺癌的总 5 年相对生存率为 29.6%；鳞状细胞癌的 5 年生存率为 23%。⁴ 相应的腺癌 5 年相对生存率局部为 70.1%、区域为 44.7%、远处为 9.6%、而未分期为 20%。⁴ 肺叶切除术后病理 I 期 NSCLC 的 5 年生存率为 45% 至 65%，取决于患者是 1A 还是 1B 期以及肿瘤部位。¹⁶⁵ 另一项针对 I 期疾病患者的研究 (n = 19,702) 发现，82% 的患者接受了外科手术切除，其 5 年总生存率为 54%。而未经治疗的 I 期非小细胞肺癌的 5 年总生存率仅为 6%。¹⁶⁶ 在拒绝手术 (尽管推荐) 的 I 期患者中，78% 的患者在 5 年内死于肺癌。

预测性和预后性生物标志物

多种生物标志物已成为 NSCLC 的预测性和预后性标志物。*预测性*生物标志物是治疗疗效的指标，因为在生物标志物和治疗对患者的预后之间存在相互作用。*预后*生物标志物是与患者所接受的治疗无关的生存指标，因为该生物



NCCN Guidelines 2023 年第 3 版

非小细胞肺癌

标志物是固有的肿瘤行为指标 (见本讨论中的 *KRAS* 突变)。NSCLC 专家组推荐, 对所有合适的 NSCLC 患者进行某些分子和免疫生物标志物检测, 以根据接受靶向治疗或免疫治疗患者的总生存率较传统化疗方案改善的数据评估患者是否符合靶向治疗或免疫治疗的条件。²¹⁻²⁸ 建议对符合条件的 IV 期疾病 (包括 M1a、M1b 和 M1c) 患者进行生物标志物检测。对于符合条件的可切除早期 NSCLC 患者, 现在也建议检测某些生物标志物 (参见本讨论中的 *综合治疗*)。

预测性分子生物标志物包括 *ALK* 重排 *BRAF* p.V600E 点突变、*EGFR* 突变、v-erb-b2 禽类成红细胞白血病病毒致癌基因同源物 2 (*ERBB2*) (也称为人表皮生长因子受体 2 [*HER2*]) 突变、Kirsten 大鼠肉瘤病毒 (*KRAS*) 突变、间质上皮细胞转化因子外显子 14 (*MET*ex14) 跳跃突变、神经生长酪氨酸受体激酶 1/2/3 (*NTRK1/2/3*) 基因融合、转染重排 (*RET*) 重排和 ROS 原癌基因 1 (*ROS1*) 基因重排; PD-L1 表达是预测性免疫生物标志物 (请参见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *分子和生物标志物分析原则*)。对于 2023 年更新 (第 1 版), NCCN NSCLC 专家组增加了检测 *ERBB2* (*HER2*) 突变的建议。新兴的预测性分子生物标志物包括高水平 *MET* 扩增 (请参见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *确定转移性 NSCLC 患者新疗法的新兴生物标志物*)。靶向药物可用于治疗具有高水平 *MET* 扩增的 NSCLC 患者。¹⁶⁷⁻¹⁷² 然而, 支持使用这些药物的数据较少, 而且这些药物可能未得到 FDA 批准来用于 NSCLC; 因此, 它们被称为新兴生物标志物。2020 年, NCCN 专家组根据临床试验数据和其他问题删除了肿瘤突变负荷 (TMB) 的新兴免疫生物标志物身份 (见本讨论中的 *TMB*)。^{173,174}

NCCN NSCLC 专家组推荐基于临床试验数据进行分子学检测, 但强烈建议进行更广泛的分子谱分析, 以确定这些和其他可进行靶向治疗的罕见驱动突变, 从而确保患者获得最适当的治疗; 患者可能适合参加针对某些靶向药物的临床试验。¹⁷⁵ 一些在线资源描述了 NSCLC 驱动事件, 如 *My Cancer Genome*。现有资源可评估 *HER2* 突变是否致癌或可能致癌 (见 oncoKB.org)。¹⁷⁶

EGFR 外显子 19 缺失或 *EGFR* 外显子 21 L858R 突变的存在预示着可因 *EGFR* 酪氨酸激酶抑制剂 (*EGFR*-TKI) (如奥希替尼) 治疗获益 (见本讨论中的 *EGFR* 突变)。^{177,178} 以前, 这些突变被称为 *致敏 EGFR* 突变; 不过, 现在描述了具体的突变。*EGFR* 外显子 19 缺失或 *EGFR* 外显子 21 L858R 突变的存在似乎并非 NSCLC 患者生存的预后因素, 与治疗无关。¹⁷⁹ 根据显示某些 *EGFR* TKI 有效性的数据, 还建议对符合条件的转移性 NSCLC 患者进行分子学检测, 以确定是否存在不常见 *EGFR* 突变 (例如 *EGFR* S768I、L861Q 和 G719X 改变) (见本讨论中的 *抑制 EGFR S768I、L861Q 和 G719X 改变的口服 TKI*)。专家组还建议, 基于显示新型药物作为后续治疗选择的有效性的数据在符合条件的转移性 NSCLC 患者中检测是否存在 *EGFR* 外显子 20 插入突变 (见本讨论中的 *抑制 EGFR 外显子 20 插入突变的药物*)。^{180,181} 如果测定已得到适当验证, 所有这些 *EGFR* 突变都可在该同一测定中进行评估 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *分子和生物标志物分析原则*)。由于用于检测 *EGFR* 突变的基于靶向聚合酶链反应 (PCR) 的方法可能无法检测到 *EGFR* 外显子 20 插入, 因此首选基于 NGS 的策略。在这些 NCCN Guidelines 中使用短语 *后续治疗* 而不使用 *二线或以后治疗*, 因为治疗的“线”可能会因先前接受的靶向药物治疗而异。

ALK 重排可预测因阿来替尼、布加替尼或劳拉替尼等靶向治疗的获益 (见本讨论中的 *ALK 基因重排*)。对于转移性非鳞状 NSCLC 或 NSCLC NOS 患者, 建议检测 *ALK* 重排和 *EGFR* 突变 (均为 1 类), 以便具有这些驱动突变的患者能够接受有效的靶向药物治疗 (见本讨论中的 *靶向治疗* 和 NSCLC NCCN Guidelines)。^{175,182-185} 对非鳞状 NSCLC 或 NSCLC NOS, 还建议检测其他可操作突变 — 包括 *BRAF* p.V600E、*ERBB2* (*HER2*) 突变、*KRAS*、*MET*ex14 跳跃、*NTRK1/2/3*、*RET* 和 *ROS1* — 因为可以获得有效的靶向药物。

转移性 NSCLC 鳞状细胞癌患者也可以具有可操作的生物标志物, 例如 *EGFR* 突变, 尽管其发生率低于转移性 NSCLC 腺癌患者。^{139,140,186,187} 根据靶向治疗的疗效, 可以考虑对转移性鳞状细胞癌患者进行分子学检测, 以检



测是否存在可操作的改变。^{186,187} NCCN 专家组建议对所有转移性 NSCLC 鳞状细胞癌患者进行分子学检测，而不仅仅是那些具有某些特征的患者，例如从不吸烟患者、小活检标本患者和组织学混杂的患者。

对于转移性非鳞状 NSCLC 患者，NCCN NSCLC 专家组目前建议至少应评估以下生物标志物，包括 *ALK* 重排、*BRAF* 突变、*EGFR* 突变、*ERBB2 (HER2)* 突变、*KRAS* 突变、*MET*ex14 跳跃突变、*NTRK1/2/3* 融合、*RET* 重排、*ROS1* 重排和 PD-L1 表达水平；可考虑对转移性鳞状细胞癌患者进行分子学检测。随着新的致癌驱动突变的确定和新药物获得批准，这份推荐的生物标志物列表已进行了修订。NCCN NSCLC 专家组还建议对符合条件的转移性 NSCLC 患者进行 *EGFR* 外显子 20 插入突变和不常见 *EGFR* 突变 (例如 *EGFR* S768I、L861Q 和 G719X) 的分子检测。转移性 NSCLC 患者可能有可进行靶向治疗的其他体细胞基因组改变，即使这些靶向治疗未得到 FDA 批准用于 NSCLC，例如高水平 *MET* 扩增；这些被称为新兴生物标志物 (请参见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 **确定转移性 NSCLC 患者新疗法的新兴生物标志物**)。¹⁶⁷⁻¹⁷² 2020 年，NCCN 专家组根据临床试验数据和其他问题删除了 TMB 的新兴免疫生物标志物身份 (见本讨论中的 **TMB**)。¹⁷³ NSCLC NCCN Guidelines 为应检测的单个生物标志物提供了建议，并推荐了检测技术，但并未认可任何特定的市售生物标志物检测方法或商业实验室。¹⁸⁸ 生物标志物检测应在经过适当认证的实验室进行 (临床实验室改进修正案 [CLIA] 认证的最低要求) (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 **分子和生物标志物分析原则**)。

ALK、*BRAF* p.V600E、*EGFR*、*KRAS*、*MET*ex14 跳跃突变、*RET* 重排和 *ROS1* 重排通常不重叠；因此，检测 *KRAS* 突变可能会识别出不会从进一步分子学检测 (也称为分层检测方法) 中获益的患者。^{187,189-193} *KRAS* 癌基因是一种预后生物标志物。与不存在 *KRAS* 突变相比，*KRAS* 突变的存在预示着 NSCLC 患者生存不良，与治疗无关 (见本讨论中的 ***KRAS* 突变**)。¹⁹⁴

算法中包含有关可操作突变的生物标志物检测和血浆循环肿瘤 DNA (ctDNA) 检测 (所谓“液体活检”) 的信息 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 **分子和生物标志物分析原则**)。简而言之，专家组认为不应使用血浆 ctDNA 检测来诊断 NSCLC，应使用组织来诊断 NSCLC。尚未发布血浆 ctDNA 检测体细胞变异/突变的标准和指南，因为假阴性率高达 30%，并且可以检测到与肿瘤无关的变异 (如意义不明的克隆性造血 [CHIP])。^{195,196} 例如，通过血浆 ctDNA 检测识别的 *IDH1* 突变可能与 NSCLC 无关，因为其发生率极低，且更可能代表 CHIP。携带 *KRAS* 突变的 CHIP 罕见病例已有报道，表明在解释 ctDNA 结果时需谨慎。¹⁹⁷ 此外，接受化疗或放疗后可检出 CHIP，这进一步干扰了对 *TP53* 变异等的解释。¹⁹⁸ 鉴于先前的警告，需要仔细考虑确定 ctDNA 结果是反映了真正的致癌驱动突变还是无关发现。对于 2023 年更新 (第 1 版)，NCCN 专家组增加了一个警告，即许多 (但不是所有) ctDNA 检测使用基于二代基因测序 (NGS) 的技术。¹⁹⁹

但是，如果 1) 患者身体状况不适合进行侵入性组织取样，或者 2) 无足够组织用于分子学分析，并且如果未识别出致癌因素，随访时将进行基于组织的分析，则可以在特定情况下使用血浆 ctDNA 检测。^{200,201} 数据表明，血浆 ctDNA 检测是一种有用的微创检测，可用于识别 *ALK*、*BRAF*、*EGFR*、*HER2*、*MET* 外显子 14 跳跃、*RET*、*ROS1* 和其他无法在转移性 NSCLC 患者中识别的致癌生物标志物^{199,202-204} 血浆 ctDNA 的分子检测应采用经过临床验证的检测方法。¹⁹⁹

分子标志物检测

使用分子学检测来寻找可进行靶向治疗的致癌基因组驱动事件；这些体细胞基因组改变 (也称为分子生物标志物) 包括基因突变和融合。²⁰⁵ 还建议对符合条件的可切除早期和局部晚期 NSCLC 患者进行某些生物标志物检测 (见本讨论中的 **术后辅助治疗：试验数据和 NCCN 建议**)。专家组将 NSCLC 的广泛分子谱分析定义为可识别算法中描述的所有经典可操作生物标志物的分子检测 [例如，*ALK*、*BRAF*、*EGFR*、*ERBB2 (HER2)*、*KRAS*、*MET*ex14



NCCN Guidelines 2023 年第 3 版

非小细胞肺癌

跳跃、*NTRK1/2/3*、*RET*、*ROS1*] — 使用单一检测方法或有限数量检测方法的组合 — 并可以最佳方式识别新兴生物标志物 (例如, 高水平 *MET* 扩增) (请参见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 [指南更新摘要及分子和生物标志物分析原则](#))。鉴于同时出现的生物标志物的发生率较低, 分层 *KRAS* 测试方法是可以接受的 (见本讨论中的 *KRAS* 突变)。^{175,206} 广泛的基因组谱分析可用于评估靶向治疗后疾病进展的患者的耐药机制。此外, 广泛的分子谱分析可用于区分不同的原发性肺癌和肺内转移 (见本讨论中的 [多发性肺癌](#))。广泛的基因组谱分析也可能有助于确定某些分子驱动的临床试验是否符合条件。

在算法中描述了可用于评估不同生物标志物的各种检测方法 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 [分子和生物标志物分析原则](#))。广泛的分子表达谱分析系统可用于同时检测多种生物标志物。NGS (也称为大规模平行测序) 是一种广泛的分子表达谱分析系统, 如果 NGS 平台已针对检测这些体细胞基因组改变进行设计并验证, 则可以检测多种突变和基因融合。²⁰⁷⁻²¹⁵ 重要的是要认识到, NGS 与其他任何诊断技术一样都需要质量控制; 因为它取决于设计, 所以 NGS 检出的基因和异常会因 NGS 平台的设计而不同。例如, 某些 NGS 平台可以检测突变和基因融合以及拷贝数的变化, 但是商业或机构实验室进行的所有 NGS 分析中这些并不统一。

其他突变筛查分析可用于同时检测多种生物标志物, 可检测 50 多个点突变; NGS 平台可以检测更多生物标志物。不过, 多重 PCR 系统通常不能检测基因融合。可以使用荧光原位杂交 (FISH)、NGS 及其他方法检测 *ROS1* 和 *ALK* 基因重排 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 [分子和生物标志物分析原则](#))。

为了最大程度地减少组织使用和潜在浪费, NCCN NSCLC 专家组推荐使用经过验证的检测方法进行广泛的分子谱分析, 以此作为生物标志物检测的一部分, 该检测至少可以评估以下潜在遗传学变异: *ALK* 重排、*BRAF* 突变、*EGFR* 突变、*ERBB2 (HER2)* 突变、*KRAS* 突变、*MET*ex14 跳跃突变、*NTRK1/2/3* 基因融合、*RET* 重排和 *ROS1* 重排。FDA 和实验室开

发的检测平台均可评估这些和其他分析物。广泛分子谱分析也推荐用于识别可用于有效治疗的新兴生物标志物, 例如高水平 *MET* 扩增。尽管临床病理特征 (如吸烟状态、种族和组织学) 与特定的体细胞、疾病相关的变异/突变 (如 *EGFR* 突变) 相关, 但这些特征不应用于选择需接受检测的患者。NSCLC NCCN Guidelines 为应检测的单个生物标志物提供了建议, 并推荐了检测技术, 但并未认可任何特定的市售生物标志物检测方法或商业实验室。

有几种系统可用于对变异的致病性进行分类。一种分类系统使用 1) 具有强烈临床意义的变体 (I 级); 2) 具有潜在临床意义的变体 (II 级); 3) 临床意义未知的变体 (III 级); 4) 良性或可能良性的变体 (IV 级)。¹¹⁴ 另一种分类系统使用致病性变体、可能致病性变体、意义不确定的变体 (VUS)、可能不是致病性 (可能良性) 的变体和非致病性 (良性) 变体; 这种模式最常应用于种系改变, 在解释体细胞测试中也有一定采用。^{216,217} 采用任何一种方法 (或其他方法) 的实验室通常不会报告归类为非致病性/IV 级的改变。某些分子学检测方法 (例如 NGS 或 Sanger) 可以识别 VUS 改变, 而靶向检测通常无法检测到。NCCN Guidelines 指出, 任何被归类为 VUS 的变体都不应用于选择靶向治疗, 即使 VUS 发生在其他变体在临床上可操作的基因中 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 [分子和生物标志物分析原则](#))。

ALK 基因重排

约 5% 的 NSCLC 患者存在 *ALK* 基因重排。¹²³ 存在 *ALK* 重排的患者对 *EGFR* TKI 耐药, 但与 *EGFR* 突变患者临床特征相似 (例如腺癌组织学、轻度吸烟或从不吸烟史)。²¹⁸ 基于数据表明阿来替尼、布加替尼、塞瑞替尼、克唑替尼或劳拉替尼对 *ALK* 重排的有效性以及 FDA 批准, NCCN NSCLC 专家组建议对转移性非鳞状 NSCLC 患者进行 *ALK* 重排检测。²¹⁹⁻²²³ 如果患者似乎患有鳞状细胞 NSCLC, 则可以考虑进行 *ALK* 检测, 因为 *ALK* 重排也发生在鳞状细胞 NSCLC 中, 尽管发生率低于非鳞状 NSCLC。^{139,140} 对于 2023 年更新 (第 1 版), NCCN 专家组现在建议, 在符合条件的可切除早期 NSCLC (IB-III A 期、IIIB 期 [仅 T3, N2]) 患者中, 除检测 *EGFR* 突



变外，还应该检测 *ALK* 重排，以评估是否可以选择阿特珠单抗或帕博利珠单抗辅助治疗。PD-L1 抑制剂对具有某些致癌驱动因素 (即 *EGFR* 外显子 19 缺失、*EGFR* 外显子 21 L858R 突变或 *ALK* 重排) 的患者益处较小。

算法中描述了 *ALK* 重排的不同检测方法 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *分子和生物标志物分析原则*)。FDA 批准了一种分子诊断性 FISH 试验用于检测 *ALK* 重排。可以使用 IHC 进行快速预筛查以评估 *ALK* 重排。^{185,193,224-231} FDA 还批准了用于 *ALK* 重排的 IHC 测定。如果平台已针对检测 *ALK* 重排进行过适当设计和验证，则 NGS 也可用来评估是否存在 *ALK* 重排。²³²⁻²³⁴ 如果患者体内出现可操作的致癌基因变体，则通常只存在一种变体。^{187,189-193,235,236} 因此，分层方法可以识别不会从进一步分子学检测中获益的患者 (见本讨论中的 *KRAS* 突变)。

NCCN 专家组对 *ALK* 重排阳性转移性 NSCLC 患者的一线治疗方案进行了优先分层。推荐阿来替尼、布加替尼或劳拉替尼作为 *ALK* 重排阳性转移性 NSCLC 患者的首选一线单药治疗方案 (见本讨论中的 *抑制 ALK 重排的口* *服 TKI*)。塞瑞替尼是“其他推荐”的选择，而克唑替尼“在某些情况下有用”。数据表明，单药免疫检查点抑制剂 (ICI) 对 *ALK* 重排阳性转移性 NSCLC 患者无效。¹⁸⁶

患者通常会在接受阿来替尼、布加替尼、塞瑞替尼、克唑替尼或劳拉替尼一线治疗后出现疾病进展；算法中描述了后续治疗建议，并且通常包括继续一线靶向治疗，具体取决于进展的类型 [见本讨论中的 *二线及以后 (后续) 全身治疗* 和 NSCLC NCCN Guidelines]。*ALK* 重排患者在初始靶向治疗进展后通常会出现脑转移。NSCLC 患者局限性脑病变 (临床试验包括多达 3-5 个进展部位) 的治疗与中枢神经系统癌症 NCCN Guidelines 中推荐的治疗方法有所不同，因为存在脑病变的 NSCLC 患者通常可以长期生存；因此，需要关注全脑放疗可能发生的潜在神经认知问题。²³⁷ 对于局限性脑病变的 NSCLC 患者，临床医生较少使用全脑放疗。²³⁸ 对于多发病变，推荐全脑放疗；对于 PS 良好、全身肿瘤负荷低的患者，立体定向放射外科 (SRS)

可能是首选 (见中枢神经系统癌症 NCCN Guidelines，网址：www.NCCN.org)。²³⁹⁻²⁴²

***BRAF* V600E 突变**

BRAF (v-Raf 鼠肉瘤病毒致癌基因同源物 B) 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶，是 MAP/ERK 信号传导通路的一部分。1% 至 2% 的肺腺癌患者会发生 *BRAF* p.V600E 突变；如果考虑所有肿瘤类型，它是最常见的 *BRAF* 点突变。^{190,243} 罕见的 *BRAF* 突变包括 p.V600K、p.V600D 和其他突变。携带 *BRAF* p.V600E 突变的患者通常为目前或既往吸烟者，而携带 *EGFR* 突变或 *ALK* 重排的患者通常为从不吸烟者。²⁴⁴ *BRAF* 中的突变通常不与 *EGFR* 突变、*MET*ex14 跳跃突变、*RET* 重排、*ALK* 重排或 *ROS1* 重排重叠。^{190,191} 建议对转移性非鳞状 NSCLC 患者进行 *BRAF* 突变检测。可考虑对转移性 NSCLC 鳞状细胞癌患者进行检测，因为鳞状细胞 NSCLC 中也会发生 *BRAF* 突变，尽管发生率低于非鳞状 NSCLC。^{139,140,190,191} 实时 PCR、Sanger 测序和 NGS 是评估 *BRAF* 突变的最常用方法 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *分子和生物标志物分析原则*)。

基于表明达拉非尼加曲美替尼治疗对携带 *BRAF* p.V600E 突变的患者具有有效性的数据以及 FDA 批准，NCCN NSCLC 专家组推荐对转移性非鳞状 NSCLC 患者进行 *BRAF* 突变检测 (见本讨论中的 *抑制 BRAF 突变的口服药物*)。¹⁹⁰ NCCN 专家组对 *BRAF* p.V600E 突变阳性转移性 NSCLC 患者的一线治疗方案进行了优先分层。对于携带 *BRAF* p.V600E 突变的患者，达拉非尼加曲美替尼是首选治疗方案。如果不能耐受达拉非尼加曲美替尼的联合治疗，达拉非尼或维罗非尼的单药治疗是治疗选择；因此，这些药物被归类为“在某些情况下有用”。^{190,191,245} 用于初始全身治疗的化疗方案 (例如卡铂加紫杉醇) 也“在某些情况下有用”。在携带 *BRAF* p.V600E 突变阳性转移性 NSCLC 患者中，单药 ICI 的缓解率约为 24%。¹⁸⁶

**EGFR 突变**

NCCN NSCLC 专家组建议根据以下部分所述的临床试验数据在符合条件的转移性 NSCLC 患者中检测 *EGFR* 突变，包括常见和不常见的突变。还建议对符合条件的可切除 IB 期至 IIIA 期和 IIIB 期 (仅 T3, N2) NSCLC 患者进行 *EGFR* 突变的分子学检测，以确定是否可以选择使用奥希替尼进行辅助治疗 (见本讨论中的 *术后辅助治疗：试验数据和 NCCN 建议*)。

EGFR 外显子 19 缺失和 EGFR 外显子 21 L858R 突变

NSCLC 患者中，最常见的两种 *EGFR* 基因突变为外显子 19 缺失 (LREA 序列的保守缺失，占 *EGFR* 突变患者的 45%) 和外显子 21 点突变 (L858R，占 40%)。这两种突变都会导致酪氨酸激酶结构域的激活，并且都与对小分子 *EGFR* TKI 的敏感性相关，例如阿法替尼、达克替尼、厄洛替尼、吉非替尼和奥希替尼 (参见本讨论中的 *靶向治疗*)。²⁴⁶ 由于这些 *EGFR* 突变对 *EGFR* TKIs 敏感，因此它们以前被称为敏感 *EGFR* 突变；然而，现在描述了特定的突变。在大约 10% 的白人 NSCLC 患者和高达 50% 的亚洲患者中发现这些敏感 *EGFR* 突变。²⁴⁷ 其他也对 *EGFR* TKI 敏感的不太常见突变 (约 10%) 包括外显子 20 p.S768I、外显子 21 p.L861Q 和/或外显子 18 p.G719X (见本节中的 *EGFR S768I、L861Q 和 G719X 突变* 和 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *分子和生物标志物分析原则*)。^{248,249} 数据表明，对于无这些特定 *EGFR* 突变的肿瘤患者，在任何治疗线中都不应使用 *EGFR* TKI 治疗，尽管也有例外。

大多数携带常见 *EGFR* 突变的患者具有腺癌组织学，并且从不吸烟或既往轻度吸烟。数据表明，腺鳞癌患者可能发生 *EGFR* 突变，这在小样本中很难与鳞状细胞癌区分开。²⁵⁰ 纯鳞状细胞癌患者不太可能携带常见 *EGFR* 突变；腺鳞癌患者可能会携带突变。^{139,140,250} 但是，在选择要检查的患者时，不应使用吸烟状况、种族和组织学。NCCN 专家组建议对所有转移性 NSCLC 鳞状细胞癌患者进行分子学检测，因为这些患者也可能具有可操作

的生物标志物，例如 *EGFR* 突变，尽管其发生率低于转移性 NSCLC 腺癌患者。^{139,140,186,187}

EGFR 外显子 19 缺失和 *EGFR* 外显子 21 L858R 突变的预测效果已经明确。具有这些常见 *EGFR* 突变的患者对阿法替尼、达克替尼、厄洛替尼、吉非替尼或奥希替尼的缓解率明显更高。²⁴⁶ 数据表明，*EGFR* TKI 治疗作为一线单药治疗对晚期 NSCLC 和常见 *EGFR* 突变患者有效 (见本讨论中的 *靶向治疗*)。²⁵¹⁻²⁵⁶ 对于常见 *EGFR* 突变患者，与细胞毒性全身治疗相比，使用 *EGFR* TKI 单药治疗可以使无进展生存期 (PFS) 延长，但阿法替尼、厄洛替尼或吉非替尼的总生存期无统计学差异。^{251,252,257,258} 携带 *EGFR* 外显子 20 插入突变的患者通常对阿法替尼、达克替尼、厄洛替尼或吉非替尼耐药，但也有极少数例外 (如 p.A763_Y764insFQEA) (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *分子和生物标志物分析原则*)。²⁵⁹⁻²⁶⁴ 患者通常会在一线 *EGFR* TKI 单药治疗后发生疾病进展；算法中描述了后续治疗推荐 [见本讨论中的 *二线及以后 (后续) 全身治疗* 和 NSCLC NCCN Guidelines]。在这些 NCCN Guidelines 中使用短语 *后续治疗* 而不使用 *二线或以后治疗*，因为治疗的“线”可能会因先前接受的靶向药物治疗而异。

大多数携带常见 *EGFR* 突变的患者变得对阿法替尼、厄洛替尼或吉非替尼耐药；PFS 约为 9.7 到 13 个月。^{252,258,265-267} *EGFR* p.Thr790Met (T790M) 是一种与 *EGFR* TKI 治疗获得性耐药相关的 *EGFR* 外显子 20 突变，据报道，约 60% 的患者在对阿法替尼、厄洛替尼或吉非替尼初始治疗有效后发生疾病进展。^{212,267-273} 研究表明，T790M 也可能偶见于从未接受过阿法替尼、厄洛替尼或吉非替尼治疗的患者中，尽管这种情况很少见。²⁷⁴ 无论吸烟状况如何，种系 T790M 导致肺癌风险都较高。²⁷⁵⁻²⁷⁷ 因此，如果在治疗前发现 p.T790M，则建议患者进行遗传咨询。*EGFR* TKI 获得性耐药也可能与组织学由 NSCLC 转化为 SCLC 以及上皮细胞向间充质细胞转变有关。²⁷⁸⁻²⁸² NCCN NSCLC 专家组建议在进展时考虑进行组织活检，以排除 SCLC 转化 (约 6%) 并评估耐药机制。²⁷⁹ 获得性耐药也可以通过其他分子



事件介导，如获得 *ALK* 重排、*MET* 或 *ERBB2* 扩增以及其他生物标志物。²⁸³

NCCN NSCLC 专家组建议，根据表明示阿法替尼、达克替尼、厄洛替尼、吉非替尼或奥希替尼有效性的数据以及 FDA 批准，对转移性非鳞状 NSCLC 或 NSCLC NOS 患者进行 *EGFR* 突变 (1 类) 和其他生物标志物检测 (见本讨论中的 *抑制 EGFR 突变的药物*)。^{21,251-256} 如前所述，可以考虑对鳞状细胞癌患者的 *EGFR* 突变和其他生物标志物进行分子学检测。

DNA 突变分析用于评估 *EGFR* 状态；不建议使用 IHC 检测 *EGFR* 突变。²⁸⁴⁻²⁸⁷ 实时 PCR、Sanger 测序 (配合肿瘤富集) 和 NGS 是评估 *EGFR* 突变状态的最常用方法 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *分子和生物标志物分析原则*)。^{185,284} 对外显子 18 至 21 (或仅检测外显子 19 和 21) 相应的 DNA 直接测序是一种合理的方法；但可以使用更敏感的方法。^{247,286,288-290} 使用多重 PCR 的突变筛选测定可以同时检测 50 多个点突变。²⁹¹ NGS 是检测 *EGFR* 变体的首选方法，因为靶向 PCR 方法可能会遗漏一些 *EGFR* 外显子 20 插入突变。²¹⁴

NCCN 专家组对 *EGFR* 突变阳性 (外显子 19 缺失，外显子 21 L858R) 转移性 NSCLC 患者的一线治疗方案进行了优先分层。对于 *EGFR* 阳性转移性 NSCLC 患者，奥希替尼是首选一线 *EGFR* TKI 选择 (见本讨论中的 *抑制 EGFR 突变的药物*)。厄洛替尼 (±贝伐单抗或雷莫芦单抗)、阿法替尼、达克替尼或吉非替尼是一线治疗的“其他推荐”*EGFR* TKI 选择。对于接受厄洛替尼 (±贝伐单抗或雷莫芦单抗)、阿法替尼、达克替尼或吉非替尼治疗后发生疾病进展的 *EGFR* T790M 阳性转移性 NSCLC 患者，推荐将奥希替尼 (1 类) 作为二线及以后 (后续) 治疗。^{266,292}

EGFR S768I、L861Q 和 G719X 改变

对第一代、第二代和第三代 *EGFR* TKI (例如阿法替尼、厄洛替尼、吉非替尼、奥希替尼；经典 *EGFR* TKI) 也敏感的不太常见的 *EGFR* 突变

(约 10%) 包括外显子 20 p.S768I、外显子 21 p.L861Q 和外显子 18 p.G719X (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *分子和生物标志物分析原则*)。^{248,249,257,293} 根据表明阿法替尼或奥希替尼作为 *EGFR* S768I、L861Q 和 G719X 突变阳性转移性 NSCLC 患者首选一线治疗方案的有效性数据，NCCN NSCLC 专家组建议对符合条件的转移性 NSCLC 患者进行 *EGFR* S768I、L861Q 和 G719X 突变检测 (见本讨论中的 *抑制 EGFR S768I、L861Q 和 G719X 改变的口服 TKI*)。^{257,293} 在这种情况下，其他推荐的 TKI 选择包括达克替尼、厄洛替尼或吉非替尼。^{294,295}

EGFR 外显子 20 插入突变

外显子 20 插入是第三常见的 *EGFR* 突变；大约 2% 的 NSCLC 患者和 4% 至 12% 的 *EGFR* 突变患者会发生外显子 20 插入。^{181,261,296,297} 尽管存在许多不同的 *EGFR* 外显子 20 插入突变，但有三种更为常见 (insASV、insSVD 和 insNPH)。¹⁸¹ 大多数具有 *EGFR* 外显子 20 插入突变的患者对阿法替尼、厄洛替尼或吉非替尼的缓解率较低 (≤9%)。^{180,181} 一个例外是 p.A763_Y764insFQEA 突变；阿法替尼、厄洛替尼或吉非替尼对这种 *EGFR* 外显子 20 插入的患者有效。²⁵⁹ 当以高剂量 (160 mg/天) 使用时，奥希替尼在 *EGFR* 外显子 20 插入突变患者中的缓解率约为 25%，远低于 *EGFR* 外显子 19 缺失或 *EGFR* 外显子 21 L858R 突变患者。²⁹⁸ 对于 *EGFR* 外显子 20 突变 (例如卡铂加紫杉醇) 的患者，一线铂类化疗 (±免疫治疗) 是推荐的选择。²⁹⁹⁻³⁰¹ 与接受阿法替尼、厄洛替尼或吉非替尼靶向治疗的 *EGFR* 外显子 19 缺失或 *EGFR* 外显子 21 L858R 突变患者 (约 39 个月) 相比，接受一线铂类化疗的 *EGFR* 外显子 20 插入突变患者的中位总生存期较短 (约 16 个月)。^{180,302,303} 对免疫治疗方案的缓解率 (0%–25%) 因具体的 *EGFR* 外显子 20 插入突变而异。^{181,304,305}

根据表明 amivantamab-vmjw 或莫博替尼作为 *EGFR* 外显子 20 插入突变阳性转移性 NSCLC 患者后续治疗选择的有效性的数据以及 FDA 批准，NCCN NSCLC 专家组建议在符合条件的转移性 NSCLC 患者中进行 *EGFR*



外显子 20 插入突变检测 (见本讨论中的 *抑制 EGFR 外显子 20 插入突变的药物*)。^{180,181} NGS 是检测 *EGFR* 外显子 20 变异的首选方法, 因为基于 PCR 的策略可能会遗漏一些变异 (请参阅 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *分子和生物标志物分析原则*)。

ERBB2 (HER2) 突变

对于 2023 年更新 (第 1 版), NCCN 专家组增加了有关 *ERBB2 (HER2)* 突变的内容 (参见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *分子和生物标志物分析原则*)。ERBB2 编码 HER2 是一种在正常上皮细胞表面发现的受体酪氨酸激酶, 通常在多种人类恶性肿瘤 (例如 NSCLC) 中过表达或突变。*ERBB2 (HER2)* 改变通常是外显子 20 中的插入或复制事件, 但也观察到其他激活突变。专家组补充了一个警告, 尽管已知一些 *ERBB2 (HER2)* 突变是激活的, 但并非所有单核苷酸或双核苷酸变化都是激活的。*ERBB2 (HER2)* 外显子 20 突变发生在大约 3% 的晚期非鳞状 NSCLC 患者中 (中位年龄 62 岁)。³⁰⁶ 患者往往是从不吸烟的女性; 与具有其他可操作突变的患者相比, 她们的脑转移发生率更高。^{306,307} 尽管临床病理特征 (例如吸烟状态和组织学) 与 *ERBB2 (HER2)* 激活突变相关, 但这些特征不应用于选择需接受检测的患者。对于 2023 年更新 (第 1 版), NSCLC 专家组增加了针对 *ERBB2 (HER2)* 突变的检测建议。基于 NGS 的方法最能够调查可能发生的广谱基因组 *ERBB2 (HER2)* 改变, 尽管也可以使用 Sanger 测序和靶向 PCR 方法。根据临床试验数据和 FDA 对 fam-trastuzumab deruxtecan-nxki 的批准, NCCN NSCLC 专家组建议对所有转移性非鳞状 NSCLC 或 NSCLC NOS 患者进行 *ERBB2 (HER2)* 突变检测 [参见本讨论中 *抑制 ERBB2 (HER2)* 突变的药物]。转移性鳞状细胞癌患者可考虑检测 *ERBB2 (HER2)* 突变。有资源可用于评估 *ERBB2 (HER2)* 突变是否致癌或可能致癌, 例如 oncoKB.org。数据表明, *ERBB2* 突变患者对一线免疫治疗方案有缓解。³⁰⁸

KRAS 突变

KRAS 是一种具有 GTP 酶活性的 G-蛋白, 是 MAP/ERK 通路的一部分; *KRAS* 点突变最常发生在密码子 12。北美人群中约 25% 的腺癌患者携带 *KRAS* 突变; *KRAS* 是该人群中最常见的突变。^{121,177,213,309,310} 与许多其他可操作的突变 (如 *EGFR* 突变、*ALK* 重排) 不同, *KRAS* 突变的高发生率与吸烟有关。³¹¹ *KRAS* 突变患者的生存期似乎较野生型 *KRAS* 患者短; 因此, *KRAS* 突变是预后性生物标志物。^{194,310,312} *KRAS* 突变通常不会与 *EGFR*、*ROS1*、*BRAF* 和 *ALK* 基因变体重叠。^{187,190-193,313} 因此, *KRAS* 检测的分层方法可以识别可能无法从进一步分子生物标志物检测中获益的患者。^{175,206} 在极少的情况下, *KRAS* 突变可能与 *EGFR* 突变或 *RET* 重排重叠。^{314,315} 在 *KRAS* 突变阳性转移性 NSCLC 患者中, 数据表明 ICI 单药的缓解率约为 26%。^{186,316} 对于 *KRAS* 突变患者, 一线铂基化疗 (± 免疫治疗) (例如, 卡铂加紫杉醇) 是推荐方案。

基于表明阿达格拉西布或索托拉西布作为 *KRAS* p.G12C 突变患者后续治疗选择的有效性数据以及 FDA 的批准, NCCN NSCLC 专家组建议对符合条件的转移性 NSCLC 患者进行 *KRAS* 突变检测 (见本讨论中的 *抑制 KRAS 突变的口服药物*)。³¹⁷⁻³¹⁹ 不过, 尚未针对 *KRAS* G12C 以外的突变评估对阿达格拉西布的反应性。NGS、实时 PCR、Sanger 测序 (最好配合肿瘤富集) 是评估 *KRAS* 突变状态的最常用方法 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *分子和生物标志物分析原则*)。

MET 基因组改变

C-MET 是肝细胞生长因子 (HGF) 受体, 是一种酪氨酸激酶受体, 参与细胞存活和增殖; MET 的致癌驱动基因组改变包括 *MET*ex14 跳跃突变、MET 基因拷贝数 (GCN) 增加或扩增和 MET 蛋白过度表达。¹⁸⁹ *MET* 基因组改变通常不会与 *EGFR*、*ROS1*、*BRAF* 和 *ALK* 基因变体重叠。³²⁰ 但是, *MET*ex14 跳跃突变和 *MET* 扩增可能同时发生。3% 到 4% 的腺癌 NSCLC 患者和 1%



到 2% 的其他 NSCLC 组织学患者会发生 *MET*ex14 跳跃突变。^{321,322}

*MET*ex14 跳跃突变在从不吸烟的老年女性中更常见。³²³

可能会发生几种不同类型的 *MET*ex14 跳跃突变，例如突变、碱基置换以及缺失，这使得很难检测所有突变。NGS 是检测 *MET*ex14 跳跃突变的主要方法；基于 RNA 的 NGS 可能提高了检测能力。IHC 不应用于检测 *MET*ex14 跳跃突变。在 *MET*ex14 跳跃突变阳性转移性 NSCLC 患者中，数据表明 ICI 单药的缓解率约为 16% (即使 PD-L1 水平较高)。^{186,324} 数据表明，*MET* 扩增的患者对免疫治疗有缓解。³²⁵

根据表明几种药物对 *MET*ex14 跳跃突变患者的有效性的数据以及 FDA 对卡马替尼和特泊替尼的批准，NCCN NSCLC 专家组建议对符合条件的转移性 NSCLC 患者中进行 *MET*ex14 跳跃突变检测 (见本讨论中的 *抑制 MET*ex14 跳跃突变的口服 TKI)。^{326,327} NCCN 专家组对 *MET*ex14 跳跃突变阳性转移性 NSCLC 患者的一线治疗方案进行了优先分层。NCCN 专家组投票认为，对于 *MET*ex14 跳跃突变阳性转移性 NSCLC 患者，卡马替尼或特泊替尼是首选的一线单药治疗方案。专家组还投票认为，克唑替尼或全身治疗方案 (例如卡铂加紫杉醇) 在某些情况下是有用的。

***NTRK1/2/3* 基因融合**

NTRK 基因融合编码原肌球蛋白受体激酶 (TRK) 融合蛋白 (如 TRKA、TRKB、TRKC)，这些是实体瘤 (包括肺、唾液腺、甲状腺和肉瘤) 的致癌驱动因子。³²⁸⁻³³⁰ 儿童和成人的多种实体瘤可能由 *NTRK* 基因融合 (如 *NTRK1*、*NTRK2*、*NTRK3*) 引起。据估计，0.2% 的 NSCLC 患者会发生 *NTRK1/2/3* 融合，并且通常不会与其他致癌驱动因子 (例如 *EGFR*、*ALK* 或 *ROS1*) 重叠。³²⁹ 可以使用多种方法来检测 *NTRK1/2/3* 基因融合，包括 NGS、FISH、IHC 和 PCR 分析 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *分子和生物标志物分析原则*)。NGS 检测可以检测多种 *NTRK* 基因融合；不过，基于 RNA 的 NGS 可能会提高检测能力。基于 DNA 的 NGS 可能无法检出某些 *NTRK1* 和 *NTRK3* 融合，可以考虑基于 RNA 的 NGS 评估融合。³³¹

在一项临床试验中，用 NGS (50 例) 和 FISH (5 例) 检出 *NTRK* 基因融合。³³⁰ 拉罗替尼和恩曲替尼是口服 TKI，可在 *NTRK* 基因融合阳性病变患者的多种实体瘤中抑制 TRK，无论年龄如何。^{330,332}

基于拉罗替尼或恩曲替尼对 *NTRK* 基因融合阳性疾病患者具有有效性的临床试验数据和 FDA 批准，NCCN NSCLC 专家组推荐对转移性 NSCLC 患者进行 *NTRK1/2/3* 基因融合检测；但是，支持该推荐的 NSCLC 临床数据有限 (见本讨论中的 *抑制 TRK1/2/3 基因融合的口服 TKI*)。^{330,333}

***RET* 重排**

RET 是影响细胞增殖和分化的酪氨酸激酶受体。在 NSCLC 中，*RET* 基因和其他结构域之间可能发生重排 (融合)，特别是驱动蛋白家族 5B (*KIF5B*) 和包含 6 的卷曲螺旋结构域 (*CCDC6*)，从而导致 *RET* 蛋白过度表达。^{334,335} *RET* 重排发生在约 1% 到 2% 的 NSCLC 患者中，在腺癌组织学患者中更为常见。³³⁴⁻³³⁸ 在欧洲患者中，*RET* 重排发生在目前吸烟和从未戒烟者中。³³⁶ *RET* 重排通常不会与 *EGFR*、*ROS1*、*BRAF*、*MET*ex14 跳跃和 *ALK* 基因变体重叠。³³⁵ 但是，一些研究表明，在极少的情况下，*RET* 重排可能与 *EGFR* 或 *KRAS* 突变重叠。^{314,315} NGS、FISH 和 RT-PCR 可用于检测 *RET* 重排 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *分子和生物标志物分析原则*)。³³⁵ NGS 特异性高；不过，对于融合检测，基于 RNA 的 NGS 优于基于 DNA 的 NGS。在 *RET* 阳性转移性 NSCLC 患者中，数据表明 ICI 单药的缓解率约为 6%。¹⁸⁶

根据表明几种药物对 *RET* 重排患者的有效性的数据以及 FDA 对塞尔帕替尼和普拉替尼的批准，NCCN NSCLC 专家组建议对符合条件的转移性 NSCLC 患者进行 *RET* 重排检测。³³⁹⁻³⁴² 此前，因为有更好的治疗选择，专家组删除了用于 *RET* 重排患者的凡德他尼。^{343,344} NCCN 专家组对 *RET* 重排阳性转移性 NSCLC 患者的治疗方案进行了优先分层。NCCN 专家组投票认为，塞尔帕替尼或普拉替尼是 *RET* 重排阳性转移性 NSCLC 患者的首选单药治疗方案；卡博替尼在某些情况下有用。

**ROS1 重排**

尽管 *ROS1* 是一种独特的受体酪氨酸激酶，但它与 *ALK* 和胰岛素受体家族的成员非常相似。^{345,346} 据估计，大约 1% 至 2% 的 NSCLC 患者会发生 *ROS1* 基因重排。³⁴⁶⁻³⁴⁹ 基于表明克唑替尼、塞瑞替尼和恩曲替尼对 *ROS1* 重排患者具有有效性的数据，NCCN NSCLC 专家组推荐对转移性非鳞状 NSCLC 或 NSCLC NOS 患者进行 *ROS1* 检测。^{192,346,350,351} 可考虑对转移性 NSCLC 鳞状细胞 NSCLC 患者进行 *ROS1* 检测，因为转移性鳞状细胞 NSCLC 中也会发生 *ROS1* 重排，尽管发生率低于非鳞状 NSCLC。^{139,140} 可以使用多种方法来检测 *ROS1* 重排，包括 NGS、FISH、IHC 和 PCR 分析，尽管有些方法更为有效 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *分子和生物标志物分析原则*)。^{224,346,348,351-355} FISH、IHC、PCR 和基于 DNA 的 NGS 可能会出现假阴性结果。³⁵⁶ 可以考虑基于 RNA 的 NGS 来评估融合。

基于临床试验数据，NCCN NSCLC 专家组推荐将克唑替尼、恩曲替尼或塞瑞替尼作为 *ROS1* 阳性转移性 NSCLC 患者的一线单药治疗选择 (见本讨论中的 *抑制 ROS1 重排的口服 TKI*)。NCCN 专家组对 *ROS1* 阳性转移性 NSCLC 患者的一线治疗方案进行了优先分层。NCCN NSCLC 专家组投票决定，对于 *ROS1* 阳性转移性 NSCLC 患者，克唑替尼和恩曲替尼是一线治疗的首选药物，因为它们耐受性更好，已在更多患者中进行过评估，并已获得 FDA 批准。^{332,350,351,357} 尽管恩曲替尼的中枢神经系统 (CNS) 穿透性优于克唑替尼，但毒性更大。NCCN NSCLC 专家组投票认为，塞瑞替尼是 *ROS1* 阳性转移性 NSCLC 患者的“其他推荐”一线治疗选择。如果在一线全身治疗 (例如卡铂加紫杉醇) 期间发现 *ROS1* 重排，则可完成或中断计划的治疗，然后再给予克唑替尼 (首选)、恩曲替尼 (首选) 或塞瑞替尼治疗。

对于克唑替尼、恩曲替尼或塞瑞替尼治疗后出现疾病进展的 *ROS1* 阳性转移性 NSCLC 患者，NCCN NSCLC 专家组推荐将劳拉替尼作为后续治疗选择 (见本讨论中的 *抑制 ROS1 重排的口服 TKI*)。³⁵⁸ 不过，专家组澄清说，推荐将恩曲替尼作为使用克唑替尼或塞瑞替尼治疗后出现疾病进展的有症状性脑损伤患者的后续治疗选择。在这种情况下，也可以选择用于腺癌或鳞状

细胞癌的初始全身治疗方案 (例如卡铂加紫杉醇)。*ROS1* 阳性转移性 NSCLC 患者中，数据表明 ICI 单药的缓解率约为 17%。¹⁸⁶ 对于有限进展，可以考虑进行局部治疗。

免疫生物标志物检测**PD-L1 表达水平**

人 ICI 抗体抑制 PD-1 受体或 PD-L1，从而提高抗肿瘤免疫力。PD-1 受体在活化的细胞毒性 T 细胞上表达。³⁶⁰⁻³⁶² Cemiplimab-rwlc、纳武单抗和帕博利珠单抗抑制 PD-1 受体。^{141,363,364} 阿特珠单抗和德瓦鲁单抗抑制 PD-L1。^{365,366} 基于表明这些方案具有有效性的临床数据，NCCN NSCLC 专家组推荐，理想情况下，所有转移性 NSCLC 患者在接受一线治疗之前 (如果临床可行) 应进行 PD-L1 表达的 IHC 检测 (1 类)，以评估是否可选择 ICI 方案 (见本讨论中的 *免疫检查点抑制剂*)。^{141,367}

尽管并非最佳生物标志物，但目前 PD-L1 表达是评估患者是否适合接受 PD-1 或 PD-L1 抑制剂 (也称为 ICI、免疫肿瘤 [IO] 剂、免疫疗法) 的最佳可用生物标志物。^{368,369} PD-L1 表达是连续可变且动态的；因此其阳性结果临界值是人为设定的。PD-L1 表达水平恰好低于或高于 50% 的患者，其反应可能相似。³⁶⁸ 针对每种不同的 ICI 开发了独特的抗 PD-L1 IHC 分析方法。^{368,370-372} 阳性或阴性 PD-L1 测试结果的定义取决于单个抗体、克隆和平台，每个 ICI 在这方面可能都是独特的。³⁷² 已经进行了大量工作来检查不同克隆彼此之间的可比性，以促进检测的采用。虽然 PD-L1 的一些克隆已获得 FDA 批准用于特定适应症，但如果单个 IHC 检测已根据 FDA 批准的克隆进行了验证，则无需使用多个 IHC 检测。采用某些 ICI 方案进行一线治疗 (例如 cemiplimab-rwlc 单药治疗或阿特珠单抗联合或不联合化疗) 或纳武单抗或阿特珠单抗单药的后续治疗时，无需 PD-L1 检测。

NCCN NSCLC 专家组强调，如果临床可行，临床医生应给予一线 ICI 治疗之前获得可操作生物标志物的分子学检测结果，包括 *ALK*、*BRAF*、*EGFR*、*ERBB2 (HER2)*、*KRAS*、*MET*ex14 跳跃、*NTRK1/2/3*、*RET* 和



ROS1 变体。如果分子学检测不可行，则将患者视为无驱动癌基因。PD-L1 表达水平 $\geq 1\%$ 同时伴可靶向驱动癌基因分子变异的转移性 NSCLC 患者应接受针对该癌基因的一线靶向治疗，而不是一线 ICI，因为一线靶向治疗缓解率 (如奥希替尼 80%) 优于 ICI (缓解率较低)，靶向治疗耐受性更好，并且这些患者不太可能对 ICI 单药有缓解。^{186,373-376}

TMB

TMB 是体细胞突变总数的近似度量。³⁷⁷ 从理论上讲，高 TMB 水平与高新抗原水平相关，从而激活抗肿瘤免疫反应。³⁷⁸ 目前或既往吸烟的 NSCLC 患者的 TMB 水平通常较高。低 TMB 更常见于从不吸烟者。^{331,379} 设计复杂的 3 期随机试验 CHECKMATE 227 的 PFS 初步数据表明，TMB 可能是决定是否在转移性 NSCLC 患者中使用免疫治疗的有用免疫生物标志物。³⁸⁰ 然而，CHECKMATE 227 的最新数据显示，无论 TMB 或 PD-L1 表达水平如何，纳武单抗加伊匹单抗的总生存期有所提高。³⁸¹ 此外，将 TMB 与 PD-L1 表达水平相结合也与总生存期无关。多项试验表明，高 TMB 水平与 NSCLC 患者的 PD-L1 表达水平无关。2 期试验 KEYNOTE 158 评估了接受帕博利珠单抗作为二线治疗的实体瘤患者的 TMB 水平；不过，没有患者患有 NSCLC。³⁸⁴ TMB 不能识别对化疗有缓解的患者；因此，TMB 在评估免疫治疗加化疗联用方案方面的价值有限。³⁷⁸ TMB 也不是理想的免疫生物标志物，因为一些 TMB 水平低的患者对免疫治疗有缓解，而免疫治疗对其他 TMB 水平高的患者无效。³⁷⁸

除了缺乏支持使用 TMB 作为免疫生物标志物的临床数据外，测量 TMB 还存在技术问题。³⁷⁷ 这些问题包括：1) 对指定高 TMB 水平的临界值的定义缺乏一致意见；2) 实验室间 TMB 测量缺乏标准化。³⁷⁷ 在决定使用免疫疗法的方法方面，PD-L1 表达水平是比 TMB 更有用的免疫生物标志物，因为可以更快地获得测试结果，测试所需的组织更少，并且数据表明在各平台和个体间具有相对可重复性。2020 年，NCCN 专家组根据临床试验数据、对可变 TMB 测量值的担忧以及此处所述的其他问题，移除了 TMB 作为转移性 NSCLC 患者的新兴免疫生物标志物身份。^{173,377,381} NCCN Guidelines 不建

议在决定是使用纳武单抗加伊匹单抗方案还是使用其他 ICI (如帕博利珠单抗) 之前测量 TMB 水平。¹⁷³

治疗方法

手术、放疗和全身疗法是最常用于治疗 NSCLC 患者的三种方式。可以根据疾病状况单独或联合使用。在以下各节中，将介绍促成推荐治疗的临床试验。有关帮助对老年人进行最佳评估和护理的工具，见老年人肿瘤学 NCCN Guidelines (网址 www.NCCN.org)。老年人可能有治疗相关不良事件的风险。³⁸⁵

手术

通常，手术为 I 或 II 期疾病患者提供了最佳治愈机会。³⁸⁶ 胸部肿瘤外科咨询应该是任何考虑进行根治性局部治疗患者评估的一部分。在开始任何非紧急治疗前都应该确定整体治疗计划并进行必要的影像学检查。确定患者是否可以耐受手术或身体状况是否不适合手术至关重要；一些被认为不适合手术的患者可能能够耐受微创手术和/或次肺叶切除术。³⁸⁶⁻³⁹² 尽管人们逐渐认识到虚弱是手术和其他治疗并发症发生率的一个预测因素，但是尚未建立首选的虚弱评估体系。³⁹³⁻³⁹⁵

NSCLC 算法中描述了 *手术治疗原则*，并在此处进行了总结。应由参加肺癌患者多学科临床和/或肿瘤组的胸外科医生确定可切除性、手术分期以及肺切除术。某些罕见类型 (如肺上沟、胸壁受累) 的肺癌患者可能适合手术治疗 (见 NSCLC NCCN Guidelines)。³⁹⁶ 临床分期 \geq IB 期或有高危因素的患者可转诊肿瘤内科医生进行评估。对于认为可切除的 IIIA 期 NSCLC 患者，考虑转诊放射肿瘤医生。应避免由于专家之间协调不善而延误治疗。

所采用的手术步骤取决于病变范围和患者的心肺储备。在进行肺叶切除术、双肺叶切除术或全肺切除术之前，应对肺癌进行术前或术中组织诊断。若术前或术中组织诊断发现有风险或不可靠，建议进行多学科评估，以确定



最安全、最有效的方法，或者就活检风险过高或难度过大以及无需对肺癌进行组织确认就可以进行解剖切除的问题达成共识。

如果解剖学合适且可实现切缘阴性切除，则保留肺组织的解剖性切除术(袖状肺叶切除术[又称袖状切除术])比全肺切除术更可取。如果生理学方面可行，应进行肺叶切除术或全肺切除术。^{386,397,398} 小叶下切除术，无论是肺段切除术(首选)还是楔形切除术，都适用于特定患者：1) 不适合肺叶切除术的患者；和 2) 周围结节 ≤ 2 cm 且具有极低风险特征的患者(见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *手术治疗原则*)。^{387,399-404} 肺段切除术(首选)或楔形切除术应达到实质切除的边缘，即：1) ≥ 2 cm；或 2) \geq 结节的大小。切除(包括楔形切除)优于消融。^{386,398} 广泛的楔形切除术可以改善预后。⁴⁰⁵

身体状况不适合手术的早期 NSCLC 患者可能适合根治性放疗，首选 SABR，也称为立体定向放疗(SBRT)。^{406,407} 手术发病率高风险患者如果考虑 SABR，则推荐进行多学科综合评估(见本讨论中的 *立体定向消融放疗*)。^{406,408-410}

淋巴结清扫术

ACOSOG Z0030(一项 3 期随机试验)在 N0(区域淋巴结无明显转移)或 N1(同侧支气管周围和/或肺门区淋巴结转移，包括直接蔓延)NSCLC 患者中，比较了肺切除术期间进行系统性纵隔淋巴结采样与淋巴结彻底清扫。在系统淋巴结清扫术淋巴结阴性的早期 NSCLC 患者中，彻底的纵隔淋巴结清扫并不能改善生存。^{411,412} 因此，在肺切除术中系统性淋巴结采样是合适的；应该从所有纵隔站采样一个或多个淋巴结。对于右侧肺癌，充分的纵隔淋巴结切除术应包括 2R、4R、7、8 和 9 站。对于左侧癌，应对 4L、5、6、7、8 和 9 站进行采样。⁴¹¹ 患者应接受 N1 和 N2 淋巴结切除并绘图(美国胸科协会图谱)，最少采样三个 N2 站或进行彻底的淋巴结清扫。¹⁵⁵ IASLC 淋巴结图谱可能有用。⁴¹³ 对于 IIIA(N2)期接受切除的患者，应进行正规的同侧纵隔淋巴结清扫。对于接受次级小叶切除的患者，应当对 N1

和 N2 淋巴结站进行采样，除非因为采样会大幅增加手术风险，在技术上不可行。

胸腔镜肺叶切除术

电视胸腔镜手术(VATS)，也称为胸腔镜肺叶切除术，是一种微创手术治疗方法(见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *手术治疗原则*)。^{414,415} 已发表的研究表明，与开胸肺叶切除术相比，胸腔镜肺叶切除术具有若干优势。⁴¹⁶⁻⁴²⁰ 胸腔镜肺叶切除术的急慢性疼痛最轻；因此，该操作需要的住院时间较短。^{421,422} 胸腔镜肺叶切除术的术后并发症和死亡率也低、术中出血风险最小，或局部复发最低。⁴²³⁻⁴²⁷ 与开胸肺叶切除术相比，胸腔镜肺叶切除术的症状更轻，并发症更少，功能恢复更快。⁴²⁸⁻⁴³¹

在胸腔镜肺叶切除加淋巴结清扫的 I 期 NSCLC 患者中，其 5 年生存率、长期生存率和局部复发率与常规开胸肺切除术相当。⁴³²⁻⁴³⁶ 还证明胸腔镜肺叶切除术可提高老年人群和高危患者出院后的独立性。^{437,438} 数据表明，胸腔镜肺叶切除术可提高患者完成术后化疗方案的能力。^{439,440} 基于其对术后恢复和并发症发生率的有利影响，NSCLC 算法中推荐将胸腔镜肺叶切除术(包括机器人辅助法)作为可手术切除(且无解剖学或手术禁忌症)患者可接受的方法，前提是不违反胸外科手术原则(见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *手术治疗原则*)。⁴⁴¹⁻⁴⁴⁴ 与传统 VATS 相比，机器人 VATS 似乎更昂贵、操作时间更长。^{445,446}

IIIA N2 期疾病

NSCLC 算法中描述了手术在经病理证实的 IIIA(N2)期疾病患者中的地位(见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *手术治疗原则*)并总结如下。治疗前，必须利用影像学 and 创伤性分期(即 EBUS 引导程序、纵隔镜检查、胸腔镜检查)仔细评估 N2 病变，然后由多学科小组讨论是否适合进行手术，该团队应包括一名胸外科医生。^{447,448} 随机对照试验表明，手术并不会使这些患者的生存期延长。^{449,450} 不过，其中一项试验(EORTC)仅招募了病变无法切除的患者。⁴⁵⁰ 对于术前纵隔淋巴结阴性而开胸术中发现单个阳性淋巴结



(< 3 cm) 的患者，大多数医生赞成切除术是合适的。⁴⁵¹ 新辅助 (也称为术前或诱导) 全身治疗被推荐用于选定的可切除 NSCLC 患者 (参见本讨论中的 *综合治疗*)。

放疗在三联疗法中的最佳时机 (术前或术后化疗) 尚未确定且存在争议。⁴⁵²⁻⁴⁵⁴ 与术前化疗 (通常继以术后放疗) 相比，在 IIIA (N2) 期疾病患者的诱导方案中加入放疗与更高的病理缓解相关，但总生存期相似。⁴⁵⁴ 对于接受新辅助或辅助化疗的可完全切除 IIIA (N2) 期 NSCLC 患者，来自 LungART 和 PORTC 试验的数据表明，与不行术后放疗相比，行术后放疗 (也称为 PORT) 并未改善生存率，尽管局部区域控制明显改善。^{452,455} 对于具有阴性切缘和高风险 N2 疾病的选定患者，可考虑术后放疗 (参见本讨论中的 *放疗：试验数据和 NCCN 建议以及算法中的放射治疗原则*)。术前放化疗后全肺切除术是否合适尚存在争议。^{449,456-462} 临床医生还同意，切除术不适用于多发病理证实的恶性淋巴结 > 3 cm 的患者；推荐对这些患者进行根治性放化疗。不应将可切除的 IIIA (N2) 期患者排除在手术之外，因为其中一些可能长期生存或治愈。^{457,463}

NCCN NSCLC 专家组认为，手术可能适于特定 N2 疾病患者。^{447,457,464} NCCN 成员机构于 2021 年接受了有关 N2 疾病患者治疗方法的调查 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *手术治疗原则*)。例如，相比于新辅助放化疗比，现在更多的机构对 N2 疾病患者使用新辅助化疗。许多 (66%) NCCN 成员机构使用诱导化疗，而 33% 的机构使用诱导放化疗。^{465,466} 在手术前，大多数机构要求诱导治疗后至少出现疾病稳定，但不要求出现放射反应或病理反应。所有 NCCN 机构都考虑对单站非大块 N2 疾病进行手术。然而，50% 的机构考虑对单站大块疾病进行手术，39% 的机构考虑对多站非大块疾病进行手术，21% 的机构考虑对多站大块疾病进行手术。

放射疗法

NSCLC 算法中的 *放射疗法原则* 包括以下内容：1) 早期、局部晚期和晚期/转移性 NSCLC 的一般原则；2) 早期、局部晚期和晚期/转移性 NSCLC 的

靶体积、处方剂量和正常组织剂量限制；3) 放疗模拟、计划和递送。⁴⁶⁷⁻⁴⁷⁷ 本节概述了这些放疗原则。本节还讨论了脑转移瘤的全脑放疗和立体定向放射外科 (SRS)。放疗缩写写在 NSCLC 算法中定义 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中 *放射治疗原则* 中的表 1)。对于 2023 年更新 (第 1 版)，NCCN NSCLC 专家组修订了算法中的一些放疗建议 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *指南更新摘要* 和 *放射治疗原则*)。例如，已根据临床试验数据修订了有关术后放疗的建议。^{452,455,473-477}

一般原则

应与多学科团队讨论治疗建议。由于放疗在 NSCLC 的所有阶段均具有潜在的作用，因此无论是根治性治疗还是姑息治疗，应在所有 NSCLC 患者的多学科评估或讨论中纳入放射肿瘤科医生 (以肺癌放疗作为其临床工作的主要部分) 的意见。对 NSCLC 的放疗建议包括：1) 局部晚期 NSCLC 的根治性治疗，通常与化疗联合；2) 有手术禁忌症的早期 NSCLC 患者的根治性治疗；3) 对接受手术治疗的特定患者进行新辅助治疗或辅助治疗 (也称为术前或术后治疗)；4) 有限进展的治疗；和/或 5) 对无法治愈的 NSCLC 患者的姑息治疗。^{410,452,455,478-485} 放疗的目标是肿瘤控制最大化和治疗毒性最小化。非随机试验已经证明，先进技术如 4D-CT 模拟、调强放疗/旋转容积调强放疗 (IMRT/VMAT)、影像引导放疗 (IGRT)、运动管理策略以及质子治疗可以降低毒性并改善生存。^{474,486-492} 一项对 RTOG 0617 随机试验的二次分析报告称，尽管接受 IMRT 治疗的患者肿瘤负荷较高，但与较早的 3D 适形 RT (3D-CRT) 技术相比，IMRT 的 2 年总生存率、PFS、局部失败和无远处转移生存率没有显著差异。不过，与 3D-CRT 相比，IMRT 所致重症肺炎的发生率较三维适形放疗低 (3.5% vs. 7.9%； $P = 0.039$)。⁴⁹³ 目前认为 CT-planned 3D-CRT 是最低技术标准，首选 IMRT。

放疗模拟、计划和递送

应该使用在放疗部位获得的 CT 扫描进行模拟。推荐采用静脉 ± 口服对比剂 CT 扫描，以便在可能情况下都更准确进行靶区勾画，特别是对于中央区肿



瘤或淋巴结受累的患者。FDG PET/CT 可以显著提高靶区勾画的准确性，尤其是存在肺不张或静脉 CT 造影禁忌症时。^{494,495} 因为 NSCLC 可能快速进展，因此，理想情况下，应基于治疗前 4 周内获得的 PET/CT 进行靶区勾画。^{496,497} 在 NSCLC 算法中，为接受放化疗 (包括肺或心脏功能受损的患者)、光子束或 IMRT 的患者提供建议 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *放射治疗原则*)。^{491,498-501} 应对呼吸运动加以管理。AAPM 任务组 76 的报告为实施 NSCLC 算法所述广泛运动管理策略提供了有用的参考。⁵⁰²

靶体积、处方剂量和正常组织的剂量限制

常用的处方放疗 (或 SABR) 剂量和正常组织剂量限制汇总见 NSCLC 算法的 *放射治疗原则* (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的表 2-表 5)。^{468,470,482,503-508} 国际辐射单位与测量委员会的报告 50、62 和 83 基于肉眼可见病变、潜在的微扩散和靶区边界移动以及每天的摆位误差来定义放疗靶区；^{509,510} ACR 实践参数与技术标准也是有用的参考。^{488,511,512} 必须评估关键结构的剂量-体积直方图 (DVH)，并限制危险器官 (如脊髓、肺、心脏、食管和臂丛) 的剂量，以最大程度减少正常组织的毒性 (见 *放射治疗原则* 中的表 5)。⁵¹³ 对于接受术后放疗 (也称为 PORT) 的患者，应考虑更严格的肺 DVH 参数。QUANTEC 综述从量-效关系的临床数据为正常组织并发症提供了最全面的评价。⁵¹⁴⁻⁵¹⁸

基于对 NCCN 成员机构放射肿瘤科医生的调查，规定了常规分割放疗的正常组织剂量限制 (见 NSCLC NCCN Guidelines *放射治疗原则* 中的表 5)。^{475,519-524} 这些限制主要是经验性的，大部分未经严格验证。^{503,523,525-530} 因此，表中所提供的剂量与限制条件不是具体的规范性推荐；而是常用的或来自既往临床试验的有用参考剂量。还需要注意的是，这些限制代表通常不应超过的剂量。由于毒性风险随着正常组织剂量的增加而逐渐增加，因此放疗计划的一个关键原则是将正常组织剂量保持在“合理可行尽可能低”的水平，同时充分覆盖靶区。通常，任何危险器官的剂量均应低于这些限制，仅在接近靶区时才接近这些限制。手术后，肺对放疗的耐受性远不如肺完整的患者；因此，术后放疗应采用更为保守的限制。

对于根治性放疗，通常的处方剂量为 60-70 Gy，2 Gy/f，6-7 周。(见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *放射治疗原则*)。^{531,532} 一项 3 期随机试验 (RTOG 0617) 的结果表明，与 60 Gy 剂量相比，使用 74 Gy 高剂量放疗同步化疗并不能改善生存，甚至可能有害。^{520,533-537} 在这项试验和随后的回顾性分析中，心脏和特定心脏亚结构 (例如冠状动脉) 的较高剂量与死亡率增加有关。⁵³⁷⁻⁵⁴³ 尽管最佳放疗剂量强化仍然是一个有效的问题，但 NCCN 专家组目前不建议常规使用 74 Gy 的高剂量。^{534,536,537,539-547}

一般治疗信息

NSCLC 算法中描述了针对 I 至 IV 期患者的放疗建议 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *放射治疗原则*)。对于身体状况不适合手术或拒绝手术的早期 NSCLC 患者 (即 I-II 期，N0)，推荐行根治性放疗，首选 SABR (见本讨论中的 *立体定向消融放疗*)。^{406,407,410,485,548,549} 对于因主要合并症和/或肺功能严重受限而无法耐受肺叶切除的高手术风险患者，SABR 也是一种选择。根治性放疗 (首选 SABR) 后，对于有复发高风险因素 (例如，大肿瘤) 的患者，可考虑辅助化疗，类似于术后情况。^{408,550-552} 对于身体状况不适合手术且不接受 SABR 或根治性放疗的特定患者，图像引导热消融 (例如，冷冻、微波、射频消融 [RFA]) 是一种选择 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *图像引导热消融治疗原则*)。^{386,553-559} 对于身体状况良好的早期 NSCLC 患者，推荐切除术 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *手术治疗原则*)。⁵⁶⁰ NSCLC 算法中描述了使用术前或术后放化疗、全身治疗或单纯放疗的适应症 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *放射治疗原则*)。对于手术后升期至 N2+ 的临床 I 期或 II 期 NSCLC 患者，可行术后化疗，对切缘阳性患者行同步术后放疗，或对具有高危特征的选定患者继以术后放疗。

建议对不适合手术的 II 至 III 期疾病患者进行根治性放化疗。⁵⁶¹ 对于局部晚期 NSCLC (III 期) 患者，最常用的常规分割根治性放疗处方剂量为 60-70 Gy，2 Gy/f。应给予至少 60 Gy 剂量。⁵⁶² 受累野放疗 (也称为受累野照射或 IFI) 推荐用于治疗局部晚期 NSCLC 患者的淋巴结疾病 (优于选择性淋巴结照射或 ENI 的旧标准)。⁵⁶³⁻⁵⁷⁰



潜在可手术的 IIIA (N2) 期 NSCLC 患者的最佳护理尚存争议，在算法中进行了详细讨论 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *手术治疗原则*)。^{447,449,454,461,571} 在手术切除 IIIA 期 NSCLC 之前，建议行诱导全身治疗或诱导放疗，以潜在地缩小肿瘤。^{454,465} 术前全身治疗和术后放疗是可切除 IIIA 期 NSCLC 患者的一种选择 (最低限度的 N2 且可肺叶切除治疗)。^{453,466} 术前同步化放疗推荐用于可切除肺上沟肿瘤，并且也是其他可切除 IIA 至 IIIA 期 NSCLC 的一种选择。在 2021 年对 NCCN 成员机构的一项调查中，我们发现 66% 的机构使用诱导化疗，而 33% 的机构对 IIIA N2 期疾病患者术前使用诱导放疗。^{465,466} NCCN NSCLC 专家组推荐术前放疗剂量为 45 至 54 Gy，1.8 至 2 Gy/f，持续 5 周。^{453,572} 术前化/放疗可安全地给予根治性放疗剂量量，并可获得极佳的淋巴结清除率和生存率；^{506-508,573} 可通过专业的胸外科技术降低高剂量放疗后手术并发症的风险。大约 50% 的 NCCN 成员机构会考虑在术前化疗后行全肺切除，而只有 25% 的成员机构认为术前诱导放疗后行全肺切除并非绝对禁忌。

在大剂量放疗 (如 60 Gy) 野内，手术的并发症风险可能更大，尤其是残端破裂和支气管胸膜瘘。因此，外科医生往往对既往接受放疗剂量超过 45 至 50 Gy 区域的切除术小心谨慎，特别是术前接受根治性剂量 (即 ≥ 60 Gy) 同步放化疗的患者。软组织皮片覆盖、减少术中输液量以及降低呼吸机压力，可以降低这些并发症的风险。⁵⁰⁶⁻⁵⁰⁸ 术前放疗剂量小于根治性剂量 (例如 45 Gy) 时，如果患者由于某种原因未行手术，则应预先准备继续行完整根治性剂量放疗而不中断。由于这些原因，当考虑采用三联疗法时，应在开始任何治疗之前确定治疗方案，包括可切除性和切除类型的评估。在术后放疗中，临床靶区 (CTV) 包括支气管残端和高危引流淋巴结站。⁵⁷⁴ 完全切除术后的标准放疗剂量为 50 至 54 Gy，1.8 至 2 Gy/f，持续 5 至 6 周，但对于高危区域包括淋巴结囊外扩散区域或镜下切缘阳性区域可考虑给予推量照射。^{469,575,576} 因为手术后耐受性似乎降低，肺部剂量限制应更为保守。LungART 和 PORT-C 试验为术后放疗技术提供了有用的指南。^{452,455,577}

首选高度适形技术 (例如 IMRT 或质子治疗) 以最大限度地减少肺部和心脏剂量。

对于广泛转移的晚期肺癌 (即 IV 期) 患者，推荐全身治疗；姑息性放疗可用于缓解症状，并可能用于原发部位或远处部位的预防 (例如疼痛、出血或梗阻) (参见算法中的 *复发和转移的治疗*)。^{485,578-580} 对于有胸部疾病症状、PS 差和/或预期寿命较短的患者，首选短程姑息性放疗 (如 17 Gy，8.5 Gy/f，持续 1-2 周)，因其疼痛缓解效果可能与长疗程相似，尽管可能需要再治疗者更多 (见 NSCLC NCCN Guidelines *放射治疗原则* 中的表 4)。⁵⁸¹⁻⁵⁸⁴ 更高剂量、更长疗程的胸部放疗 (如 ≥ 30 Gy/10 f) 可适度改善症状与生存，尤其是 PS 良好的患者。^{578,585} 当需要更高剂量 (> 30 Gy) 时，可以使用减少正常组织照射的技术 (至少 3D-CRT，并酌情包括 IMRT 或质子治疗)。

寡转移性疾病为异源性，指有限的转移部位或疾病负担；其治疗在不断发展。对寡转移 (包括脑和肺) 进行局部根治性治疗，在一小部分经精心选择、PS 为 0 至 2 且胸内疾病接受过根治性治疗的患者中，可延长生存期。⁵⁸⁶ 如果可以对寡转移灶安全进行根治性放疗 (特别是 SABR)，则是一种合适的选择。^{587,588} 两项随机 II 期临床试验发现，对于全身治疗期间无进展的患者，与维持全身治疗或观察相比，对原发灶和寡转移灶进行局部巩固治疗 (放疗或手术) 可显著改善 PFS。^{589,590} 其中一项试验的最新数据表明，接受局部巩固治疗的寡转移性 NSCLC 患者，其中位总体生存期 (中位数 41.2 个月；95% CI，18.9 个月-未达到) 较接受维持治疗或观察的患者 (中位数 17.0 个月；95% CI，10.1-39.8 个月； $P = .017$) 长。⁵⁹¹ 针对寡转移性 NSCLC 巩固性放疗的 2 期试验 (n = 29) 报告，中位总生存期为 28.4 个月 (95% CI，14.5-45.8 个月)。⁵⁹² NCCN Guidelines 推荐，对于全身治疗期间无进展的患者，应考虑对原发灶和寡转移灶进行局部治疗 (RT、SABR 或手术)。⁵⁸⁹⁻⁵⁹¹

**立体定向消融放疗**

SABR (也称为 SBRT) 使用高度适形且剂量密集 (消融) 的短疗程放疗, 精确递送至大小有限的靶区。^{406,593-596} SABR 取得了良好的原发性肿瘤控制率和高于常规分割放疗的总生存期。⁴⁰⁶ 包括前瞻性多中心试验在内的多项研究已经证明 SABR 对不适合手术的 I 期 NSCLC 患者或拒绝手术的患者有效。^{410,597-601} 采用常规分割放疗, 这些患者的 3 年生存率仅为约 20% 至 35%, 局部失败率约为 40% 至 60%。⁴⁰⁷ 在前瞻性临床试验中, SABR 似乎可以显著提高身体状况不适合手术患者的局部控制率和总生存率, 一般为 85% 以上, 3 年时约为 60% (中位生存期为 4 年)。^{386,407,501,559,560,600,602-607} 对 65 例身体状况不适合手术的 I 期 NSCLC 患者进行了 7 年随访, 报告的 5 年总生存率为 55.7%, 7 年总生存率为 47.5%。⁵⁴⁸ 12 例 (18.5%) 患者在 SABR 之后发生了第二原发性肺癌, 中位时间为 35 个月 (范围 5-67 个月); SABR 后 27% (18/65) 的患者疾病复发, 中位时间为 14.5 个月 (范围 4.3-71.5 个月)。

尽管对于可手术的早期 NSCLC 患者, SABR 未证明与肺叶切除术等效, 但一些前瞻性系列研究显示总生存期和癌症特异性生存期相似。^{473,597,599,608} 两项随机试验 (单独未完成应计项目) 的合并分析将 SABR 与肺叶切除术进行了比较, 3 年总生存率分别为 95% 和 79%。⁶⁰⁸ 对其中一项试验的长期随访单臂 SABR 扩展队列与接受胸腔镜肺叶切除术和纵隔淋巴结清扫术的倾向匹配同期队列进行了非随机比较, 发现 5 年总生存率分别为 87% 和 84%。这些分析并未提供足以改变良好手术候选者治疗标准的数据, 但有助于在具有手术相对禁忌症或拒绝手术的患者中确定 SABR 的适应症。SABR 还可用于肺或其他部位局限性转移患者。^{594,601,609-615}

对于身体状况不适合手术的 I 期和 II 期 (T1-3, N0, M0) NSCLC 患者, NSCLC 算法中推荐使用 SABR; 对于高危、老年或在适当协商后仍拒绝手术的潜在可手术患者, SABR 是一种合理的手术替代方法 (见 NSCLC NCCN Guidelines)。^{386,601,603,608,616} 如有可能, 在使用 SABR 前应活检确认 NSCLC。^{406,617,618} 是否推荐 SABR 的决定应基于多学科讨论。如果治疗是

基于 NSCLC 的临床诊断而没有进行组织确认, 则需要多学科综合评估, 以就活检和/或临床诊断的风险获益比达成共识。^{619,620} 与手术治疗类似, 对于具有复发高危因素 (例如, 大肿瘤) 的患者, 根治性放疗后可考虑辅助化疗, 首选 SABR。^{408,550-552}

SABR 后可能会出现局部复发。^{560,599,621-626} 曾有 SABR 后 5 年多出现晚期复发的报告, 表明需要进行仔细监测。^{627,628} SABR 后, 由于良性炎性/纤维化改变, 治疗后两年或更长时间内仍可保持 FDG-PET 高摄取, 因此通过影像学评估复发可能存在困难, 强调拥有解释此类治疗后效应经验的团队进行随访的重要性。^{629,630} 这种细致的随访尤其有意义, 因为特定 SABR 后复发的患者可能会因手术或再次 SABR 治疗获益。^{627,631-635}

在 NSCLC 算法中提供了 SABR 分割方案和历史上使用的有限的最大剂量限制亚组; 通常使用 1 至 5 分割 (见 NSCLC NCCN Guidelines *放射治疗原则* 中的表 2 和表 3)。^{406,598,600,607,636-646} 在美国, 仅分割 ≤ 5 的方案符合 SBRT 任意计费代码定义; 但略微延时的消融方案也是合适的。^{646,647} 处方剂量不能完全描述实际给予的剂量。^{648,649} 这些最大剂量限制仅供参考, 并不具有规定性; 它们是常用的或已经用于临床试验的剂量。尽管这些剂量限制均未被证实为最大耐受剂量, 但迄今为止的临床试验结果表明它们是安全的限制。支气管树、食管和臂丛是 SABR 的关键结构。对于位于中央的肿瘤 (定义为距近端支气管树和/或邻接纵隔胸膜 2 cm 以内), 54 至 60 Gy/3 f 方案不安全, 应避免使用; 4 至 10 次分割的 SABR 方案似乎安全有效 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *放射治疗原则*)。^{408,639,650-652} RTOG 0813 试验评估了 5 次分割方案的毒性, 并发现 5 次分割 50 Gy 无高级别毒性。^{653,654}

对于脑或身体其他部位的局限性寡转移, 如果患者的胸部病变可行根治性治疗且 PS 良好, 则推荐分别给予 SRS 或 SABR (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *IVA 期 M1b*)。^{396,587,588,601,655-658} 对于某些转移有限、愿意接受根治性局部治疗的 M1c 期患者, 可以考虑给予 SRS 或 SABR; 临床



试验曾包括多达 3-5 处小转移灶。^{655,656} 对于因 *ALK* 重排、*ROS1* 重排或常见 *EGFR* 突变 (即外显子 19 缺失或外显子 21 L858R) 进行靶向治疗而出现疾病进展的患者, 建议对有限进展考虑局部治疗 (例如, 手术或 SABR [或 SRS])。⁶⁵⁹⁻⁶⁶² 如果无法制定 SABR 计划, 大分割或剂量强化的常规三维适形放疗是不太可取的选择。⁶⁶³⁻⁶⁶⁵ 非随机临床数据表明, SABR 对局部肿瘤的控制作用优于图像引导热消融技术。对于不接受 SABR 或根治性放疗的特定患者, 图像引导热消融 (例如, 冷冻、微波、射频) 是一种选择。^{386,410,559}

全脑放疗和立体定向放射外科

许多 NSCLC 患者存在脑转移 (30%-50%), 严重影响其生活质量。^{6,666} 控制脑转移可保留神经认知功能。^{667,668} 然而, 在临床试验中, 全脑放疗本身与神经认知功能的可测量下降有关, 特别是与患者剂量增加和年龄增长有关。⁶⁶⁹⁻⁶⁷¹ 对于有限脑转移, 随机试验发现, SRS 加全脑放疗可减少颅内复发, 但并不能改善生存, 反而可能增加认知能力下降的风险。^{668,672} 因此, 对于有限脑转移患者, 推荐单独使用 SRS。²³⁹ 一项随机试验评估了 213 例 1-3 处脑转移、接受单纯 SRS 与接受 SRS 加全脑放疗患者的认知功能; 大多数患者为肺癌。²³⁸ 接受单纯 SRS 后 3 个月时, 认知能力降低的患者 (40/63 [63.5%]) 少于接受 SRS + 全脑放疗患者 (44/48 [91.7%]); 差异为 -28.2%; 90% CI, -41.9% 至 -14.4%; $P < .001$ 。先行切除再对残腔进行 SRS (而非先行切除再全脑放疗) 可能会降低神经认知障碍的风险。^{673,674} 一项随机试验表明, 采用避开海马的 IMRT 可能可减少全脑放疗后的记忆障碍。⁶⁷⁵ 一项 3 期随机试验以不适合进行脑部手术或 SRS 的 NSCLC 脑转移患者为对象, 对最佳支持治疗 (包括地塞米松) 联合全脑放疗与单纯最佳支持治疗进行了比较评估。⁶⁷⁶ 两组之间总生存率相似 (HR, 1.06; 95% CI, 0.90-1.26)。两组之间总体生活质量、使用地塞米松和报告的不良事件也相似。两项回顾性分析报告, 接受 SRS 同步 ICI 治疗的脑转移患者的生存期延长。^{677,678}

NSCLC 患者局限性脑转移的治疗选择包括: 1) 单纯 SRS; 和 2) 对部分患者手术切除, 然后进行 SRS 或全脑放疗 (参见中枢神经系统癌症, 载于 www.NCCN.org)。这部分患者包括有症状病变或需要肿瘤组织进行诊断的患者。^{238,612,666,679-685} 对于局限性脑转移, 推荐单纯进行 SRS 还是脑部手术然后再行全脑放疗或 SRS 治疗, 应基于多学科讨论, 权衡每例患者的潜在获益超过风险。^{679,686-688} 对于复发性或进行性脑损伤患者, 应进行个体化治疗。⁶⁸⁹ 对于广泛脑转移, 推荐全脑放疗 (如果符合条件则避开海马) 和美金刚 (参见中枢神经系统癌症 NCCN Guidelines, 载于 www.NCCN.org)。²³⁹⁻²⁴²

联合治疗

如前所述, 对于无禁忌症且可以耐受手术的 I/II 期患者, 手术提供了最佳治愈机会。对于身体状况不适合手术或高危 I 或 II 期 (T1-3, N0) 病变, 或淋巴结阴性且拒绝手术的患者, 可以考虑 SABR (请参见本讨论中的 *立体定向消融放疗* 和 NSCLC NCCN Guidelines)。对于完全切除的 NSCLC 患者, 已证明辅助 (术后) 化疗可以改善早期疾病患者的生存率。⁶⁹⁰⁻⁶⁹³ 一些研究表明, 术前化疗 (也称为新辅助化疗或诱导化疗) 与术后化疗同样有效, 并且耐受性更高 (见本讨论中的 *术前化疗 (联用或不联用免疫治疗) 再手术*)。^{447,694-700} 一项随机试验发现术前化疗与术后化疗的生存率无差异。⁷⁰¹ NCCN Guidelines 指出, 如果 II 或 IIIA 期 (T3N1) 患者适于手术后辅助化疗, 则可以在手术前进行诱导全身治疗。^{386,702} 对于无法切除的 III 期患者, 同步放化疗比序贯放化疗更有效。⁷⁰³⁻⁷⁰⁶ 细胞毒性化学治疗剂可引起脱发, 这使患者感到痛苦。脱发取决于全身治疗方案和其他因素。非转移性乳腺癌女性的数据表明, 头皮冷却装置可以帮助减轻接受细胞毒性化疗方案的患者的脱发。⁷⁰⁷⁻⁷¹¹

对于 PS 良好的 IV 期疾病患者, 铂基化疗联合或不联合免疫治疗都是有益的。⁷¹²⁻⁷¹⁹ 数据表明, 与单纯接受全身治疗的患者相比, 早期姑息治疗结合全身治疗可改善转移性 NSCLC 患者的生活质量、情绪和生存, 即使这些患



者的临终关怀较不积极。^{720,721} 应针对患者的虚弱症状进行治疗。^{6,722,723} 一项研究还表明, 社会支持 (如结婚) 与全身疗法同样有效。⁷²⁴ 数据表明, 与常规治疗相比, 门诊化疗期间进行系统的症状监测可提高总生存率。⁷²⁵⁻⁷²⁷ 极少建议 IV 期疾病患者手术治疗。但是, 手术切除有限脑进展可以改善特定 IV 期患者生存率, 因此 NCCN Guidelines 推荐用于这些患者 (见 NSCLC NCCN Guidelines)。⁷²⁸ 对于脑部以外部位局限于单一器官的进展, 如果可以进行根治性胸部治疗, 则推荐进行手术切除根治性局部治疗或放疗 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *IVA 期, M1b*)。^{396,586,589,591,601,655,656} 在以下章节中将讨论支持综合治疗推荐的试验。

手术后辅助治疗: 试验数据和 NCCN 建议

化疗

国际辅助肺癌试验 (IALT) 在完全切除的 I、II 或 III 期 NSCLC 患者中, 对基于顺铂的术后治疗进行了评估。⁶⁹¹ 该研究包括 1867 例手术切除的肺癌患者, 随机分至基于顺铂的术后化疗或观察组, 中位随访时间 56 个月。基于顺铂的治疗组 5 年生存率为 45%, 而观察组为 40% (死亡 HR, 0.86; 95% CI, 0.76-0.98; $P < .03$); 5 年无病生存率分别为 39% 和 34% (HR, 0.83; 95% CI, 0.74-0.94; $P < .003$)。但在随访 7.5 年后, 化疗组死亡人数增加, 因此, 化疗的获益随时间的推移而减少。⁷²⁹ 数据表明, 术后化疗可防止复发。

NCIC CTG JBR.10 试验和 ANITA 试验比较了长春瑞滨加顺铂术后治疗与观察对早期 NSCLC 的疗效。在 JBR.10 试验中, 482 例完全切除的 IB 期 (T2aN0) 或 II 期 (T1N1 或 T2N1) NSCLC 患者 (ECOG PS 为 0-1) 随机分至长春瑞滨加顺铂或观察组。⁶⁹² 术后化疗组总生存期 (94 vs. 73 个月; 死亡 HR, 0.69; $P = .04$) 和无复发生存期 (未达到 vs. 47 个月, 复发 HR, 0.60; $P < .001$) 较单纯观察组显著延长。5 年生存率分别为 69% 和 54% ($P = .03$)。JBR.10 更新数据表明, 随访 9 年后, 与单纯观察相比, 术后化疗对 II 期患者有益, 但对 IB 期患者无益。⁷³⁰ 在接受术后化疗的 II 期疾病患

者中, 中位生存期为 6.8 年, 而单纯观察组患者为 3.6 年。值得注意的是, 接受化疗的患者死亡率并无增加。

在 ANITA 试验中, 840 例 IB 期 (T2aN0)、II 或 IIIA 期 NSCLC 患者随机分入术后长春瑞滨加顺铂或观察组。⁶⁹³ 化疗组 3 和 4 级毒性可控; 报告了七例因毒性死亡。中位随访 76 个月后, 化疗组中位生存期为 66 个月, 观察组为 44 个月。⁶⁹³ 术后化疗可显著改善 (8.6%) 完全切除的 II 期和 IIIA 期患者的 5 年总生存率, 但 I 期患者未观察到获益。基于试验和应用的数量, 一些临床医生认为长春瑞滨加顺铂是完全切除的早期 NSCLC 的首选方案;⁷³¹ 但美国大多数临床医生更偏好毒性较小的方案。^{732,733}

对 4584 例患者的一项荟萃分析 (LACE) 表明, 以顺铂为基础的术后化疗可提高 5 年生存率 (绝对获益为 5.4%); 化疗方案 (长春瑞滨、依托泊苷等) 之间无差异。⁷³⁴ 一项亚组分析发现, 顺铂加长春瑞滨也可以提高生存率。⁷³¹ II 期和 III 期疾病以及 PS 良好的患者获益更大。术后化疗使 80 岁以上的老年患者受益。^{391,735}

CALGB 9633 试验评估了紫杉醇加卡铂对 IB 期 (T2aN0M0) 肺癌患者的作用。⁷³⁶⁻⁷³⁸ 该试验中, 344 例患者随机分至紫杉醇加卡铂组或观察组 (切除后 4-8 周内), 平均随访时间为 74 个月。术后化疗耐受良好, 无化疗相关毒性死亡。尽管 3 年生存率差异显著 (t (80% vs. 73%, $P = 0.02$)), 但 6 年生存率无显著差异 (虽然亚组分析显示, 肿瘤 ≥ 4 cm 的患者获益)。^{737,738} 因此, 卡铂和紫杉醇方案仅推荐用于无法耐受顺铂的早期疾病患者 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *围手术期全身治疗*)。⁷³⁹ 值得注意的是, CALGB 试验对于 IB 疾病患者的效力不足。⁷⁴⁰

TREAT 是一项 2 期随机研究, 对完全切除的 1B 至 III 期 NSCLC 患者接受顺铂加培美曲塞与顺铂加长春瑞滨术后治疗进行了评估。⁷³² 数据显示, 与顺铂加长春瑞滨相比, 顺铂加培美曲塞是一种有效且毒性较小的方案;



NCCN Guidelines 2023 年第 3 版

非小细胞肺癌

此外，与顺铂加长春瑞滨相比，患者能够接受更多周期顺铂加培美曲塞治疗。⁷³² 两组 3 年总生存率相似 (75% vs. 77%; $P = .858$)。⁷⁴¹

根据前面段落中所述的试验，NCCN NSCLC 专家组不建议对已切除的 IA 期病变进行术后化疗。对于高危、切缘阴性、IB 期疾病，建议进行术后化疗。NCCN Guidelines 中为完全切除的 IB 至 III 期 NSCLC 患者术前和术后 (围手术期) 化疗推荐了化疗方案；这些方案还包括具体剂量 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *围手术期全身治疗*)。^{690,742}

NCCN NSCLC 专家组对所有全身治疗方案进行了优先分层，并决定顺铂加培美曲塞是非鳞状 NSCLC 的首选新辅助或辅助选择 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *围手术期全身治疗*)。^{732,741} 顺铂加吉西他滨或顺铂加多西他赛是鳞状细胞 NSCLC 患者围手术期化疗的首选方案。^{743,744} 其他推荐方案包括顺铂加长春瑞滨或顺铂加依托泊苷。⁶⁹¹⁻⁶⁹³ 对于不适合接受铂基治疗的患者，围手术期治疗方案优先分层为在某些情况下有用，包括：1) 卡铂加紫杉醇；2) 卡铂加吉西他滨；和 3) 卡铂加培美曲塞 (但仅适用于非鳞状 NSCLC)。⁷⁴⁵⁻⁷⁴⁸ 新辅助治疗也称为术前 (或诱导) 治疗；辅助治疗也称为术后治疗。

靶向治疗

3 期随机试验 ADAURA 在 682 例切除的 IB 至 IIIA 期 *EGFR* 突变阳性 NSCLC 患者中对奥希替尼与安慰剂的辅助治疗进行了比较评估。在 24 个月时，奥希替尼组 89% 的患者 (95% CI, 85%-92%) 和安慰剂组 52% 的患者 (95% CI, 46%-58%) 存活且无病 (疾病复发或死亡的总体 HR, 0.20; 99.12% CI, 0.14-0.30; $P < .001$)。在 24 个月时，奥希替尼组 98% 的患者 (95% CI, 95%-99%) 和安慰剂组 85% 的患者 (95% CI, 80%-89%) 存活且无 CNS 疾病 (疾病复发或死亡的总体 HR, 0.18; 95% CI, 0.10-0.33)。对于 IB 期 NSCLC 患者时，奥希替尼组 88% 的患者 (95% CI, 78%-94%) 和安慰剂组 71% 的患者 (95% CI, 60%-80%) 在 24 个月时存活且无病 (疾病复发或死亡的总体 HR, 0.39; 95% CI, 0.18-0.76)。对于 II 期 NSCLC

患者，奥希替尼组 91% 的患者 (95% CI, 82%-95%) 和安慰剂组 56% 的患者 (95% CI, 45%-65%) 在 24 个月时存活且无病 (总体 HR, 0.17; 95% CI, 0.08-0.31)。对于 IIIA 期 NSCLC 患者，奥希替尼组 88% 的患者 (95% CI, 79%-94%) 和安慰剂组 32% 的患者 (95% CI, 23%-41%) 在 24 个月时存活且无病 (总体 HR, 0.12; 95% CI, 0.07-0.20)。还报告了接受辅助化疗和未接受辅助化疗的患者的数据；60% (410/682) 的患者接受了辅助化疗。⁷⁵⁰ 目前尚无总体生存数据。接受奥希替尼治疗的患者中有 16% (54/339) 报告了严重不良事件，而接受安慰剂治疗的患者中有 12% (42/343) 报告了严重不良事件。接受奥希替尼治疗的 10 例患者 (3%) 患有间质性肺疾病，而安慰剂组则没有此类患者。奥希替尼组中未出现死亡，而安慰剂组中则有 1 例死亡。

根据临床试验数据和 FDA 批准，对于符合条件的可完全切除 (R0) IB 至 IIIA 期和 IIIB 期 (仅 T3, N2) *EGFR* 突变阳性 NSCLC 患者 (之前接受过辅助化疗或不符合接受铂类化疗)，NCCN 专家组推荐将奥希替尼作为辅助治疗选择。⁷⁴⁹ 在这种情况下，对于 *EGFR* 外显子 19 缺失或 *EGFR* 外显子 21 L858R 突变 (最常见的 *EGFR* 突变)，建议使用奥希替尼。虽然使用切除标本进行分子学检测在技术上更容易，但使用初始诊断活检标本也是可以接受的。对于 2023 年更新 (第 1 版)，NCCN 专家组根据第 7 版和第 8 版 AJCC 分期系统之间的差异 (参见算法中的表 3)¹⁶² 扩展了标准，将 IIIB 期 (仅 T3、N2) NSCLC 患者包括在内。虽然目前使用的是第 8 版 AJCC 分期手册，但临床试验使用的是第 7 版。

免疫疗法

试验数据

3 期随机试验 IMpower010 在 1005 例切除的早期 NSCLC 和接受过辅助化疗的 PD-L1 水平各异的患者中对阿特珠单抗辅助治疗与最佳支持治疗进行了比较评估。⁷⁵¹ 在切除 II 至 IIIA 期 NSCLC 且 PD-L1 $\geq 1\%$ 的患者中，与最佳支持治疗相比，接受阿特珠单抗辅助治疗的患者的无病生存期提高



(HR, 0.66; 95% CI, 0.5-0.88; $P = .0039$)。11% (53/495) 的患者报告了与治疗相关的 3 级和 4 级不良事件; 发生了 4 例死亡 (1%, 4/495)。

PEARLS/KEYNOTE 091 是一项 3 期随机试验, 在 1177 名可完全切除的 IB 至 IIIA 期 NSCLC 患者中评估了帕博利珠单抗与安慰剂的辅助治疗 (基于 AJCC 第 7 版)。³² 大多数患者 (86%) 在切除术后接受了铂基辅助化疗, 但未接受新辅助化疗或放疗。在切除术后接受辅助化疗的患者中, 接受帕博利珠单抗辅助治疗患者的中位无病生存期为 53.6 个月 (95% CI, 39.2 - 未达到), 而接受安慰剂的患者为 42.0 个月 (95% CI, 31.3 - 未达到) (HR, 0.76; 95% CI, 0.63-0.91)。3 级或更严重事件包括高血压 (6%) 和肺炎 (2%)。在接受帕博利珠单抗治疗的患者中, 有四种致命 (1%) 治疗相关不良反应, 包括心肌炎和心源性休克、感染性休克和心肌炎、肺炎、和猝死。帕博利珠单抗是一种抑制 PD-1 受体的 ICI。

NCCN 建议

对于可完全切除的 IIB 至 IIIA 期、IIIB 期 (仅 T3, N2)、或高危 IIA 期 NSCLC, PD-L1 为 1% 或以上, 某些生物标志物 (*EGFR* 外显子 19 缺失、*EGFR* 外显子 21 L858R 突变和 *ALK* 重排) 阴性, 且之前根据临床试验数据和 FDA 批准接受过辅助化疗的符合条件的患者, NCCN 专家组推荐将阿特珠单抗作为辅助治疗选择。⁷⁵¹ 对于 2023 年更新 (第 1 版), NCCN 专家组扩展了分子检测标准, 以包括 *ALK* 重排, 因为 *ALK* 重排、*EGFR* 外显子 19 缺失或 *EGFR* 外显子 21 L858R 突变的患者从 ICI 中获益较少。¹⁸⁶ 临床试验正在评估 *ALK* 抑制剂在这种情况下是否有效。⁷⁵²⁻⁷⁵⁸ NSCLC 专家组还阐明, 如果患者同时具有 *EGFR* 突变和 1% 或以上的 PD-L1, 则推荐奥希替尼单药治疗; 在这种情况下, 专家组不建议阿特珠单抗单药治疗或奥希替尼加阿特珠单抗联合治疗。NCCN 专家组还增加了一项建议, 即应在术前对患者进行围手术期 (新辅助或辅助) 治疗评估。对于 2023 年更新 (第 1 版), NCCN 专家组扩展了标准, 纳入了 IIIB 期 (仅 T3, N2) 疾病患者, 如前所述。

术前化疗 (联用或不联用免疫治疗) 再手术

试验数据

来自手术切除 NSCLC 患者的临床试验数据表明, 化疗实施是一个重要问题。在术后环境中, 严重合并症和手术后恢复不充分通常使患者难以耐受全身治疗。在 3 期随机试验 NATCH (比较单纯手术、术前或术后紫杉醇/卡铂化疗) 中证实了这一问题, 因为术前队列 90% 完成了 3 个周期化疗, 而术后队列仅 61% 完成了化疗; 但所有三组生存率相当。⁶⁹⁹ 随机试验 IFCT 0002 发现, 早期 NSCLC 患者术前和术后化疗的 3 年总生存率无差异 (67.4% vs. 67.7%)。两组缓解率和生活质量相似。⁷⁰¹

多项试验表明, 术前治疗对 N2 疾病患者有益。^{447,454,698} 其他试验表明, 术前治疗对早期疾病患者有益。^{695,696,700} 一项随机组间试验 (SWOG 9900) 对 354 例 IB 至 IIIA (非 N2) 期患者接受紫杉醇加卡铂术前治疗与单纯手术治疗进行了比较评估。由于实践的改变, 该试验提前结束, 因此并无合适功效。但是, 这项 SWOG 试验仍显示术前化疗有改善 PFS (33 个月 vs. 20 个月) 和总生存期 (62 个月 vs. 41 个月) 的趋势, 两组间切除率无差异。⁷⁰⁰

Scagliotti 等发表了一项 3 期试验, 对 270 例 IB 至 IIIA 期患者接受术前顺铂加吉西他滨与单纯手术治疗进行了比较。尽管该试验提前结束, 但是在接受术前化疗的 IIB 和 IIIA 期疾病患者中观察到显著生存获益 (HR, 0.63)。⁶⁹⁵ Song 等发表了 13 项随机临床试验的荟萃分析, 对可切除 NSCLC 的术前化疗后再手术与单纯手术进行了比较评估 (总生存期: HR, 0.84; 95% CI, 0.77-0.92; $P = .0001$)。⁶⁹⁴ 这些结果与另一项荟萃分析中报告的结果相似 (HR, 0.89; 95% CI, 0.81-0.98; $P = .02$)。⁶⁹⁵ 术前化疗的获益与术后化疗相似。^{695,699,701,734}

CheckMate 816 是一项 3 期随机试验, 在 358 例可切除 (肿瘤 ≥ 4 cm 或淋巴结阳性) NSCLC (IB-III A 期可切除 NSCLC, 采用第 7 版 AJCC 分期) 患者中对纳武单抗联合铂类双药化疗进行的新辅助治疗与单纯化疗进行了比较



NCCN Guidelines 2023 年第 3 版

非小细胞肺癌

评估。¹¹⁰ 化疗方案包括 1) 顺铂加培美曲塞 (仅非鳞状) 或吉西他滨 (仅鳞状)；或 2) 卡铂加紫杉醇 (任何组织学)。如果他们的患者不能耐受顺铂，临床医生可以用卡铂基治疗方案来替代。患者有 PS 良好 (0-1)，并且无 *EGFR* 或 *ALK* 改变。纳武单抗加化疗的中位无事件生存期为 31.6 个月 (95% CI, 30.2 - 未达到)，而单纯化疗为 20.8 个月 (95% CI, 14.0–26.7) (HR, 0.63; 97% CI, 0.43–0.91; $P = 0.005$) 纳武单抗加化疗的病理完全缓解率为 24% (95% CI, 18%–31%)，而单纯化疗为 2.2% (95% CI, 0.6%–5.6%) (比值比 13.9; 99% CI, 3.49–55.7; $P < 0.001$)。纳武单抗加化疗的主要病理缓解应为 36.9%，而单纯化疗的主要病理缓解为 8.9% (主要病理缓解指的是肺和淋巴结中存活的肿瘤 $\leq 10\%$)。纳武单抗加化疗的总缓解率为 53.6%，而单纯化疗的总缓解率为 37.4%。接受纳武单抗加化疗的患者中，有 83% 的患者接受了手术，而在接受单纯化疗的患者中，有 75% 的患者接受了手术。接受纳武单抗加化疗的患者中，有 33.5% 的患者发生了 3 至 4 级治疗相关的不良事件，而在接受单纯化疗的患者中，有 36.9% 的患者发生了 3 至 4 级治疗相关的不良事件。

NADIM 是一项单臂 2 期研究，评估了 46 例可手术切除 IIIA 期 NSCLC 患者使用纳武单抗加紫杉醇加卡铂的新辅助治疗；41 例患者进行了切除。^{759,760} 36 个月时，更新结果显示总生存率为 81.9% (95% CI, 66.8%–90.6%)。⁷⁵⁹ TMB 和 PD-L1 水平不能预测生存。30% (14/46) 的患者报告了 3 级或更高级别的不良事件，包括脂肪酶升高 (3/46, 7%) 和发热性中性粒细胞减少症 (3/46, 7%)。所有不良事件均与死亡或手术延迟不相关。

NCCN 建议

根据临床试验数据，NCCN 专家组建议可能接受辅助化疗的患者在手术评估后改为接受术前 (也称为诱导或新辅助) 全身治疗。^{695,699,701,734} 根据临床试验数据和 FDA 的批准，NCCN 专家组建议将纳武单抗加铂双药化疗作为符合条件的可切除 (肿瘤 ≥ 4 cm 或淋巴结阳性) NSCLC 且无 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗禁忌症患者的新辅助全身治疗选择。^{110,760} 对于 2023 年更新

(第 1 版)，专家组增加了一项建议，即所有患者都应接受新辅助治疗评估，并强烈考虑淋巴结阳性疾病或肿瘤 4 cm 或以上且无 ICI 禁忌症的患者。然而，新辅助治疗不应用于在初步评估时不符合可切除性标准的患者中尝试诱导可切除性。一些致癌驱动因素 (例如 *EGFR* 外显子 19 缺失、*EGFR* 外显子 21 L858R 突变或 *ALK* 重排) 已被证明与 PD-1/PD-L1 抑制剂获益较少相关。¹⁸⁶ 建议在对符合条件的 IB 期 (仅肿瘤 = 4 cm) 至 IIIA 期或 IIIB 期 (仅 T3, N2) NSCLC 患者进行新辅助纳武单抗加铂双药化疗之前，检测 PD-L1 状态、*EGFR* 突变和 *ALK* 重排。对于 2023 年更新 (第 1 版)，NCCN 专家组扩展了标准，纳入了 IIIB 期 (仅 T3, N2) NSCLC 患者，如前所述。可与新辅助纳武单抗一起使用的化疗方案包括：1) 顺铂加培美曲塞 (仅非鳞状)、吉西他滨 (仅鳞状) 或紫杉醇 (任何组织学)；或 2) 卡铂加培美曲塞 (仅非鳞状)、吉西他滨 (仅鳞状) 或紫杉醇 (任何组织学)。

放疗：试验数据和 NCCN 建议

NSCLC 中的主要争议与 IIIA 期疾病患者的护理有关 (见 NSCLC NCCN Guidelines 手术治疗原则中手术在 IIIA (N2) 期 NSCLC 患者中的地位)。在治疗 III 期疾病时，可以使用所有三种治疗方式 — 手术切除、化疗和放疗。正在争论的焦点是采用何种手段与何种顺序。⁷⁶¹⁻⁷⁶⁶

两项随机试验评估了临床 I 期或 II 期疾病术后升期至 N2 的患者的术后放疗。^{452,455} LungART 是一项 3 期随机试验，评估了 501 例接受新辅助 (14%) 或辅助化疗 (75%) 的可完全切除 IIIA (N2) 期 NSCLC 患者的术后放疗与无术后放疗。⁴⁵² 术后放疗组的中位无病生存期为 30.5 个月 (95% CI, 24–49)，而对照组为 22.8 个月 (95% CI, 17–37) (HR, 0.86; 95% CI, 0.68–1.08; $P = 0.18$)。常见的 3 至 4 级不良事件包括肺炎 (术后 RT: 5% [13/241]; 对照组: $<1\%$ [1/246]); 淋巴细胞减少 (术后放疗: 4% [9/241]; 对照组: 0); 和疲劳 (术后 RT: 3% [6/241]; 对照组: $<1\%$)。术后放疗组 11% (26/241) 的患者发生晚期 3 至 4 级心肺毒性，而对照组为 5% (12/246)。术后放疗组有 3 例患者死亡 (2 例肺炎; 1 例败血症)。



PORTC 是一项 3 期随机试验，评估了 394 例接受过辅助化疗的可完全切除 IIIA (N2) 期 NSCLC 患者的术后放疗与无术后放疗。⁴⁵⁵ 术后放疗组的 3 年无病生存率为 40.5%，而无放疗组为 32.7% (中位数为 22.1 个月与 18.6 个月) (HR, 0.84; 95% CI, 0.65–1.09; $P=0.20$)。接受术后放疗患者的 3 年总生存率为 78.3%，而未接受放疗的患者为 82.8% (HR, 1.02; $P=0.93$)。3 年仅局部复发率分别为 9.5% 和 18.3% (Fine-Gra HR, 0.55; Gray 检验 $P=0.04$)。无放疗相关的 4 级或 5 级不良事件报告。

来自 LungART 和 PORTC 试验的数据表明，与不行术后放疗相比，行术后放疗 (也称为 PORT) 并未改善生存率，尽管局部区域控制明显改善。^{452,455} 对于 2023 年更新 (第 1 版)，NCCN 专家组澄清，对于选定的高危 N2 疾病患者，例如囊外扩散、多站受累、淋巴结清扫或取样不充分、和/或拒绝或不耐受辅助全身治疗，可考虑术后放疗。^{452,455,761,767} 为了最大限度地减少潜在的肺和心脏毒性，首选高度适形放疗技术，例如 IMRT 或质子治疗。^{468,532,768,769}

对于无法切除的 IIIA 或 IIIB 期患者，综合治疗 (放化疗) 比单纯放疗更有效。^{762,763,765,766,770} 同步放化疗较序贯放化疗有效。^{703-706,771} 但是，同步放化疗组 3 级或 4 级食管炎发生率较序贯放化疗高。患者的选择不仅应基于预期治疗反应，还应基于预期患者对治疗的耐受程度。如果无法耐受同步放化疗，加速放疗方案可能有用。^{772,773} 对于无法耐受同步放化疗的体弱患者，推荐序贯放化疗或单纯放疗。^{389,774}

JCOG0301 是一项 3 期随机试验，在不可切除 NSCLC 患者 (> 70 岁) 中对低剂量卡铂放化疗与单纯放疗进行了评估。⁷⁷⁵ 卡铂化疗/放疗和单纯放疗的中位 OS 分别为 22.4 个月 (95% CI, 16.5-33.6) 和 16.9 个月 (95% CI, 13.4-20.3) (HR, 0.68, 95.4% CI, 0.47-0.98; $P=0.0179$)。放化疗组和单纯放疗组分别有 3% (3/100) 和 4% (4/100) 的患者死亡。放化疗组 3 至 4 级血液学作用发生率高于单纯放疗组，包括白细胞减少症 (61 [63.5%] vs. 无)、中性粒细胞减少症 (55 [57.3%] vs. 无) 和血小板减少症 (28 [29.2%]

vs. 2 [2.0%])。在接受放化疗与单纯放疗的老年患者中，总生存期的长期随访数据继续支持使用放化疗 (HR, 0.74; 95% CI, 0.55–0.99; $P=0.024$)。虽然无公认的最佳顺序，但术后放疗通常在辅助化疗后给予，或对于切缘阳性者同步进行。^{468,470,471,768}

推荐用于所有组织学初始治疗的同步放化疗方案包括 1) 顺铂加依托泊苷；2) 卡铂加紫杉醇 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中联合同步放化疗方案)。^{534,703,705,777-782} 对于非鳞状 NSCLC，其他推荐的同步放化疗方案包括培美曲塞加卡铂或顺铂。⁷⁸³⁻⁷⁸⁵ 每周一次紫杉醇加卡铂方案是另一种放化疗选择。⁵³⁴ 在算法中详细介绍了术前、根治性和术后化疗/放疗的不同方案。NCCN NSCLC 专家组对所有全身治疗方案进行了优先分层，并决定 NSCLC 患者首选以下同步放化疗方案：1) 培美曲塞加卡铂或顺铂仅适用于非鳞状 NSCLC；2) 卡铂加紫杉醇适用于所有组织学；和 3) 顺铂加依托泊苷适用于所有组织学。顺铂加长春碱同步方案在美国很少使用；因此，NCCN Guidelines 中不建议采用该方案。

推荐的序贯放化疗方案包括顺铂联合培美曲塞 (仅非鳞状细胞)、多西他赛、依托泊苷、吉西他滨或长春瑞滨。卡铂方案推荐用于伴合并症或不能耐受顺铂的患者，包括 1) 卡铂加吉西他滨；2) 卡铂加紫杉醇；和 3) 卡铂加培美曲塞 (仅非鳞状)。NCCN NSCLC 专家组对所有全身治疗方案进行了优先分层，并决定 NSCLC 患者首选以下顺序放化疗方案：1) 培美曲塞加顺铂仅适用于非鳞状 NSCLC；2) 顺铂加吉西他滨适用于鳞状组织学；和 3) 顺铂加多西他赛适用于鳞状组织学。

德瓦鲁单抗

德瓦鲁单抗是一种人 ICI 抗体，可抑制 PD-L1 (见本讨论中的 PD-L1 表达水平与免疫检查点抑制剂)。^{360-362,365} 在 3 期随机试验 PACIFIC 中，以经过 ≥ 2 周期铂类根治性同步放化疗后无疾病进展、无法切除的 III 期 NSCLC (PS 0–1) 患者为对象，对德瓦鲁单抗辅助治疗 (这种情况下也称为巩固免疫治疗) 与安慰剂进行了比较。^{365,786} 符合条件的患者在同步放化疗后 (1–42 天)



接受德瓦鲁单抗辅助治疗。大多数患者为目前或既往吸烟者、且无 *EGFR* 突变；其 PD-L1 状态通常低于 25% 或未知。两组患者 3 或 4 级不良事件的发生率相似 (德瓦鲁单抗 30.5% vs. 安慰剂 26.1%)。肺炎是最常见的 3 或 4 级不良事件 (德瓦鲁单抗 4.4% vs. 安慰剂 3.8%)。德瓦鲁单抗对患者报告的结果无影响。⁷⁸⁷ 这项试验的更新分析报告称，与安慰剂组 (29.1 个月；95% CI, 22.1-35.1) 相比，德瓦鲁单抗巩固治疗后的总生存期增加 (47.5 个月；95% CI, 38.4-52.6) (死亡的分层 HR, 0.72；95% CI, 0.45–0.68)。^{19,786} 5 年后，接受德瓦鲁单抗治疗患者的存活率为 42.9%，而接受安慰剂治疗患者的存活率为 33.4%。此外，接受德瓦鲁单抗治疗的患者在 5 年后有 42.9% 存活，33% 的患者存活且无疾病进展，相比之下，接受安慰剂的患者只有 19% 存活。亚组分析受到样本量小的限制，无法评估有效性。接受安慰剂的患者中有 28.3% 接受了后续免疫治疗，相比之下，接受德瓦鲁单抗的患者接受的后续免疫治疗较少，为 11.6%。

基于该试验和 FDA 批准，对于接受根治性同步铂类放化疗后无疾病进展、无法切除的 III 期 NSCLC 符合条件患者 (PS 0–1)，NCCN NSCLC 专家组推荐将德瓦鲁单抗 (1 类) 作为巩固免疫治疗选择 (无论 PD-L1 状态如何)。^{365,786} 值得注意的是，这种情况下，德瓦鲁单抗用作辅助治疗选择，而不作为二线治疗。接受该算法中所述任何同步放化疗方案 (如顺铂加依托泊苷、卡铂加紫杉醇) 治疗后，德瓦鲁单抗可用作巩固免疫治疗选择 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *同步放化疗方案*)。PACIFIC 试验中包括了 10 例 II 期 NSCLC 患者，采用了较老的 AJCC 分期标准 (第 7 版)。对于接受根治性同步铂类放化疗后无疾病进展、无法切除的 II 期 NSCLC 符合条件患者 (PS 0–1)，NCCN NSCLC 专家组推荐将德瓦鲁单抗作为巩固免疫治疗选择 (无论 PD-L1 状态如何)。

一些推荐的同步放化疗方案在放疗后可以选择增加化疗周期 (2 或 4)，这称为巩固化疗 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *同步放化疗方案*)。^{505,534,778,783} 如果患者将接受德瓦鲁单抗治疗，则 NCCN NSCLC 专家组不推荐巩固化疗，因为担心如果患者也正在接受德瓦鲁单抗，巩固

化疗会增加肺炎风险。对于存在重度或危及生命的肺炎患者，应停用德瓦鲁单抗；如果有其他重度或危及生命的免疫介导不良事件，则有指征时，应停用德瓦鲁单抗 (见处方信息)。如果患者因医学禁忌症或其他原因无法接受德瓦鲁单抗治疗，则同步放化疗后进行巩固化疗是一种选择，具体取决于初始治疗方案。

化疗：试验数据和 NCCN 建议

PS 良好的转移性 (IV 期) NSCLC 患者可因化疗获益，通常采用铂类方案，该方案在靶向治疗和免疫治疗方案问世之前是多年来唯一的治疗选择。⁷¹⁶⁻⁷¹⁸ 如果患者不适合靶向治疗或免疫治疗方案，则推荐化疗方案。联合化疗方案可使 1 年生存率达到 30% 至 40%，而且比单药治疗有效。^{739,744,788-790} 但是，有资格接受更新的靶向治疗或免疫治疗方案的 IV 期 NSCLC 患者，其生存率更高。^{12,17-30} 3 期随机试验表明，许多铂类双药联合方案的客观缓解率和生存率相似。^{791,792} 铂类双药联合方案在毒性、便利性和成本方面略有不同；因此，临床医生可以针对患者进行个体化治疗。^{744,793-799} 非铂基方案也是一种选择，例如 1) 吉西他滨加长春瑞滨，或 2) 吉西他滨加多西他赛。⁸⁰⁰⁻⁸⁰³ 如果不适合手术的 IV 期肺癌患者不适合接受靶向治疗或免疫治疗方案，则预后仍然很差。

美国 IV 期非鳞状 NSCLC 常用的初始细胞毒性疗法包括：1) 顺铂 (或卡铂) 加培美曲塞；或 2) 卡铂加紫杉醇 ± 贝伐珠单抗。^{777,804,805} 吉西他滨加顺铂 (或卡铂) 常用于 IV 期鳞状细胞 NSCLC 患者。^{790,795,804,805} 这些化疗方案是根据 3 期随机试验推荐的 (见 NSCLC NCCN Guidelines *中晚期或转移性疾病的全身治疗*)。^{790,806} 一项 3 期随机试验表明，常规细胞毒性药物不应超过 4 至 6 个疗程。但是，许多分配更长疗程的患者并未接受计划周期数 (见本讨论中的 *维持疗法*)。^{807,808}

一项 3 期随机临床试验中，对顺铂加培美曲塞与顺铂加吉西他滨作为 IIIB 或 IV 期 NSCLC 患者一线治疗的疗效进行了比较评估。⁷⁹⁰ 顺铂加培美曲塞治疗组腺癌患者的中位总生存期为 12.6 个月，而顺铂加吉西他滨组患者为



10.9 个月 (HR, 0.84; 95% CI, 0.71-0.99; $P = .03$)。相反, 对于鳞状细胞 NSCLC 患者, 顺铂加培美曲塞治疗组的总生存期为 9.4 个月, 而顺铂加吉西他滨组患者为 10.8 个月 (HR, 1.23; 95% CI, 1.00-1.51; $P = .05$)。与顺铂加吉西他滨治疗组患者相比, 顺铂加培美曲塞组非鳞状 NSCLC 患者的毒性较小。⁸⁰⁹ 组织学合并后, 两种方案的中位总生存期相似 (分别为 8.6 个月和 9.2 个月; HR, 1.08; 95% CI, 0.81-1.45; $P = .586$)。

3 期随机试验 TAX 326 中, 对多西他赛联合顺铂 (或卡铂) 与长春瑞滨加顺铂作为 III 期或 IV 期 NSCLC 患者一线治疗的疗效进行了比较评估。⁷⁴⁴ 多西他赛加顺铂与顺铂加长春瑞滨的总生存期相似 (11.3 vs. 10.1 个月; $P = 0.044$; HR, 1.183; 97.2% CI, 0.989-1.416) 但缓解率更高 (31.6% vs. 24.5%; $P = 0.029$); 多西他赛加顺铂组生活质量更好、耐受性更优。

许多肿瘤科医生使用基于培美曲塞的方案治疗 IV 期腺癌 (如果患者不适合靶向治疗或 PD-1/PD-L1 抑制剂), 因为基于紫杉烷的方案毒性更大 (如神经毒性)。^{790,810} 没有药物可以预防周围神经病变, 而且几乎没有有效的治疗药物。⁸¹¹ POINTBREAK 试验表明, 卡铂加培美曲塞加贝伐珠单抗是一种合理的选择, 并且证实基于紫杉烷的方案较基于培美曲塞的方案毒性更大。⁸¹² POINTBREAK 试验还表明, 两种方案的总生存期相似。因此, 肿瘤科医生可能会重新使用比较公认的基于紫杉烷的方案。一项回顾性队列研究表明, 卡铂加紫杉醇加用贝伐珠单抗并不能改善 ≥ 65 岁的晚期非鳞状 NSCLC 患者的生存。⁸¹³ 但是, 另一项回顾性队列研究报告老年患者生存率提高。⁸¹⁴ 对 ECOG 4599 和 POINTBREAK 试验的一项合并分析发现, 对于 < 75 岁的患者, 在卡铂加紫杉醇的基础上加用贝伐珠单抗可带来生存获益, 但对 > 75 岁的患者无生存获益。⁸¹⁵

对于下列患者, 白蛋白结合型紫杉醇 (也称为 nab-紫杉醇) 可以替代紫杉醇或多西他赛: 1) 尽管已经预处理用药, 但在接受紫杉醇或多西他赛后仍出现超敏反应者; 或 2) 对预防过敏的预处理药物 (即地塞米松、H2 阻滞剂、H1 阻滞剂) 有禁忌者。^{816,817} 一项针对晚期 NSCLC 患者的 3 期随机试验

报告, 与紫杉醇加卡铂对照组相比, 白蛋白结合型紫杉醇加卡铂方案的神经毒性较少、缓解率改善。⁸¹⁸ 根据该试验及 FDA 批准, NCCN NSCLC 专家组推荐将白蛋白结合型紫杉醇加卡铂方案作为 PS 良好的晚期 NSCLC 患者的初始细胞毒疗法。

对可操作驱动突变 (即 *ALK*、*BRAF* p.V600E、*ERBB2*、*EGFR*、*KRAS*、*MET*ex14 跳跃、*NTRK1/2/3*、*RET* 和 *ROS1*) 检测结果为阴性、PD-L1 表达低于 1%, 以及具有 PD-1 或 PD-L1 抑制剂禁忌症的 IV 期 NSCLC 患者推荐化疗。如算法所示, 化疗方案可用作具有可操作驱动突变的合格患者的一线或后续治疗方案, 尽管它们通常不是首选方案。靶向治疗是具有可操作驱动突变 (*EGFR* 外显子 20 突变或 *KRAS* 突变除外) 患者的首选一线治疗选择。基于 PS, 推荐的化疗方案包括铂类药物 (例如顺铂、卡铂)、紫杉烷类药物 (例如紫杉醇、白蛋白结合型紫杉醇、多西他赛)、长春瑞滨、依托泊苷、培美曲塞和吉西他滨。为阐明全身治疗的使用, NCCN Guidelines 根据组织学和 PS 列出了推荐用于转移性 NSCLC 患者的所有全身治疗方案组合和单药 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *晚期或转移性疾病的全身治疗*)。

对于 PS 为 2 的晚期 NSCLC 患者, NCCN Guidelines 推荐使用铂类联合方案和一些化疗药物单药治疗; 这种情况下不推荐基于顺铂的方案。⁸¹⁹ 对于非鳞状 NSCLC 或 NSCLC NOS, 单药化疗包括吉西他滨、培美曲塞或紫杉烷类药物; 联合化疗方案包括卡铂加紫杉醇或卡铂加培美曲塞。⁸²⁰⁻⁸²² 由于担心毒性, PS 为 2 的患者通常仅接受单药化疗。⁸²³ 对于 PS 为 2 的患者, 卡铂加培美曲塞治疗组中位总生存期较培美曲塞单药治疗组延长 (9.3 vs. 5.3 个月, $P = 0.001$); 但卡铂加培美曲塞组发生了 4 例治疗相关死亡。^{820,824}

NCCN NSCLC 专家组对 NSCLC 患者的所有全身治疗方案进行了优先分层。对于符合条件的无免疫治疗禁忌症且不适合靶向治疗的转移性 NSCLC 患者, 首选较新的化疗加帕博利珠单抗方案 (见 NSCLC NCCN Guidelines



NCCN Guidelines 2023 年第 3 版

非小细胞肺癌

中的晚期或转移性疾病的全身治疗和本讨论中的免疫检查点抑制剂)。对于转移性非鳞状 NSCLC、PS 为 0 至 1 且存在免疫疗法禁忌症的患者，专家组决定以下化疗方案“在某些情况下有用”，包括 1) 卡铂与紫杉醇 (或白蛋白结合型紫杉醇)、多西他赛、依托泊苷、吉西他滨或培美曲塞；均为 1 类推荐；2) 顺铂与紫杉醇 (或白蛋白结合型紫杉醇)、多西他赛、依托泊苷、吉西他滨或培美曲塞；均为 1 类推荐；3) 贝伐珠单抗联合卡铂和紫杉醇或培美曲塞；4) 吉西他滨联合多西他赛或长春瑞滨。专家组还对转移性非鳞状 NSCLC 和 PS 为 2 的患者的治疗方案进行了优先分层。腺癌患者首选卡铂加培美曲塞。对转移性鳞状细胞 NSCLC 患者的治疗方案也进行了优先分层。

根据每位专家的经验 and NCCN NSCLC 专家组的调查资料，初始细胞毒性全身治疗方案不包括在美国效果较差、毒性较大和/或不常使用的方案 (见 NSCLC NCCN Guidelines Evidence Blocks™，网址 www.NCCN.org)。对于转移性非鳞状 NSCLC 和 NSCLC NOS 患者，NCCN Guidelines 不推荐以下方案：卡铂加长春瑞滨、顺铂加长春瑞滨、依托泊苷、伊立替康和长春瑞滨。对于转移性鳞状细胞 NSCLC 患者，NCCN Guidelines 不推荐以下方案：卡铂加长春瑞滨、顺铂加吉西他滨加耐昔妥珠单抗、顺铂加长春瑞滨、依托泊苷、伊立替康和长春瑞滨。

NCCN NSCLC 专家组投票一致通过不推荐耐昔妥珠单抗加顺铂加吉西他滨方案用于转移性鳞状细胞 NSCLC 患者。基于毒性、成本和有效性提高的有限性，NCCN NSCLC 专家组认为，与顺铂加吉西他滨相比，该方案中加用耐昔妥珠单抗无益。一项 3 期随机试验仅显示总生存期略有改善 (11.5 个月；95% CI, 10.4-12.6；vs. 9.9 个月；95% CI, 8.9-11.1)。⁸²⁵ 分层 HR 为 0.84 (95% CI, 0.74-0.96； $P = .01$)。此外，与仅接受吉西他滨加顺铂的患者 (333/541 [62%]) 相比，耐昔妥珠单抗方案组患者更多发生 ≥ 3 级不良事件 (388/538 [72%])。尽管有人建议在顺铂加吉西他滨方案加用耐昔妥珠单抗可以增加价值并具有成本效益，但 NCCN NSCLC 专家组对此并不认同。⁸²⁶

靶向疗法

特异性靶向治疗可用于符合条件的转移性 NSCLC 患者。^{184,827,828} 阿法替尼、阿达格拉西布、布加替尼、卡博替尼、卡马替尼、塞瑞替尼、克唑替尼、达拉非尼、达克替尼、恩曲替尼、厄洛替尼、吉非替尼、拉罗替尼、劳拉替尼、奥希替尼、普拉替尼、塞尔帕替尼、索托拉西布、特泊替尼和曲美替尼是口服 TKI。阿来替尼抑制 *ALK* 和 *RET* 重排。⁸²⁹ 布加替尼抑制多种 *ALK* 重排和其他靶点。⁸³⁰ 塞瑞替尼抑制 *ALK* 和 *ROS1* 重排。克唑替尼抑制 *ALK* 重排、*ROS1* 重排和 *MET* 酪氨酸激酶 (即高水平 *MET* 扩增、*METex14* 跳跃突变)。厄洛替尼、吉非替尼、阿法替尼和达克替尼抑制 *EGFR* 突变 (例如，外显子 19 缺失、外显子 21 L858R、外显子 18 G719X、外显子 21 L861Q、外显子 20 S768I)；奥希替尼抑制这些 *EGFR* 突变和 T790M。²⁵² 劳拉替尼抑制 *ALK* 和 *ROS1* 重排。^{357,358,831-833} 达拉非尼抑制 *BRAF p.V600E* 突变；曲美替尼抑制 *MEK*；两种药物均抑制 *RAS/RAF/MEK/ERK* 通路中的不同激酶。^{190,191} 恩曲替尼和拉罗替尼抑制 *TRK* 融合蛋白。^{330,333,834} 卡马替尼和特泊替尼抑制几种 *MET* 酪氨酸激酶，包括 *METex14* 跳跃突变和高水平 *MET* 扩增。^{169,172,326,835} 塞尔帕替尼、普拉替尼和卡博替尼抑制 *RET* 重排。³³⁹⁻³⁴² 阿达格拉西布和索托拉西布抑制 *KRAS G12C* 突变。^{317,319} 贝伐珠单抗和雷莫芦单抗是分别靶向血管内皮生长因子 (VEGF) 或 VEGF 受体的重组单克隆抗体。西妥昔单抗是靶向 *EGFR* 的单克隆抗体。正在开发其他靶向疗法 (请参见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *确定转移性 NSCLC 患者新疗法的新兴生物标志物*)。一些停止针对驱动突变 (如 *ALK*、*EGFR*、*METex14* 跳跃、*RET* 或 *ROS1*) 靶向治疗的患者可能会出现闪烁现象。如果发生疾病复燃，则应重新开始靶向治疗。⁸³⁶⁻⁸³⁹

对于转移性 NSCLC 和特定致癌驱动因素的患者，推荐进行靶向治疗，无论 PD-L1 水平如何。PD-L1 表达水平 $\geq 1\%$ 同时伴可靶向驱动癌基因分子变异 (即 *EGFR* 外显子 19 缺失、*EGFR* 外显子 21 L858R 突变、*ALK* 重排) 的转移性 NSCLC 患者应接受针对该癌基因的一线靶向治疗，而不是一线 ICI，



因为一线靶向治疗缓解率(如奥希替尼 80%) 优于 ICI (缓解率不佳), 靶向治疗耐受性更好, 并且这些患者不太可能对 ICI 有缓解。^{186,374,840} 如果临床可行, 在对符合条件的晚期 NSCLC 患者开始使用 ICI 方案进行全身治疗之前, 应了解可操作致癌突变的分子学检测结果。如果分子学检测不可行, 则将患者视为无驱动癌基因。^{186,373-375,840} 如果分子学检测结果待定并且患者需要紧急开始治疗, 临床医生应考虑将免疫治疗保持一个周期(即仅使用铂类化疗方案)。建议在初始治疗期间进行监测, 在 2 个周期后使用 CT (± 强化) 对已知或高风险疾病部位进行疗效评估, 然后每 2 至 4 个周期进行一次。同样, 建议在维持治疗或后续治疗期间每 6 至 12 周使用 CT (± 强化) 进行一次监测。

抑制 ALK 重排的口服 TKI

约 5% 的 NSCLC 患者存在 ALK 基因重排。基于表明几种药物对 ALK 重排患者具有有效性的数据, NCCN NSCLC 专家组建议对所有转移性非鳞状 NSCLC 或 NSCLC NOS 患者进行 ALK 重排检测 (1 类) (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *分子和生物标志物分析原则*)。可以考虑对转移性鳞状细胞癌患者进行 ALK 检测。根据临床试验数据和 FDA 批准, NCCN NSCLC 专家组推荐了五种用于 ALK 阳性转移性 NSCLC 患者的药物 — 阿来替尼、布加替尼、塞瑞替尼、克唑替尼和劳拉替尼, 这些将在以下章节中进行描述。

阿来替尼

阿来替尼是第二代口服 TKI, 可抑制 ALK 重排。⁸²⁹

一线治疗

3 期随机试验 ALEX 中, 对 303 例 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者 (包括无症状的 CNS 疾病) 接受阿来替尼和克唑替尼一线治疗进行了比较评估。²²⁰ 与克唑替尼 (68% [102/151]; 中位随访 17.6 个月) 相比, 阿来替尼治疗患者较少发生疾病进展或死亡 (41% [62/152]; 中位随访 18.6 个月)。疾病进展或死亡的 HR 为 0.47 (95% CI, 0.34-0.65; $P < .001$)。与克唑替尼

(48.7%; 95% CI, 40.4%-56.9%) 相比, 阿来替尼 (68.4%; 95% CI, 61.0%-75.9%) 组 PFS 显著延长。阿来替尼组中位 PFS 尚未达到 (95% CI, 17.7-未达到), 而克唑替尼组为 11.1 个月 (95% CI, 9.1-13.1)。阿来替尼治疗组 CNS 进展的患者 (12% [18/152]) 较克唑替尼组 (45% [68/151]) 少。阿来替尼组和克唑替尼组的缓解率分别为 83% (126/152) 和 75% (114/151) ($P = .09$)。阿来替尼治疗组患者 3 至 5 级不良事件的发生率较克唑替尼组低 (分别为 41% [63/152] 和 50% [75/151]), 尽管患者接受阿来替尼的疗程较克唑替尼长 (中位数为 17.9 vs. 10.7 个月)。阿来替尼组报告的死亡 (3.3% [5/152]) 也较克唑替尼组少 (4.6% [7/151]); 克唑替尼组报告 2 例治疗相关死亡, 阿来替尼组无死亡。

3 期随机试验 J-ALEX 中, 对 207 例日本 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者接受阿来替尼和克唑替尼一线治疗进行了比较评估。⁸⁴¹ 阿来替尼组中位 PFS 未达到 (95% CI, 20.3 个月-未达到), 而克唑替尼组为 10.2 个月 (95% CI, 8.2-12.0) (HR, 0.34; 99.7% CI, 0.17-0.71; 分层对数秩 $P < .0001$)。阿来替尼 3 或 4 级不良事件的发生率 (26% [27/103]) 低于克唑替尼组 (52% [54/104]); 两组均无患者因不良事件死亡。阿来替尼组因不良事件停药的患者 (9%) 较克唑替尼 (20%) 组少。

基于临床试验数据和 FDA 批准, NCCN NSCLC 专家组推荐将阿来替尼作为 ALK 阳性转移性 NSCLC 患者的一线治疗选择。^{220,841,842} 基于这些试验, 专家组成员投票认为, 阿来替尼是 ALK 阳性转移性 NSCLC 患者的首选一线治疗选择。如果在给予一线全身治疗之前发现 ALK 重排, 则阿来替尼为 1 类 (首选) 选择; 如果在一线全身性治疗 (例如卡铂加紫杉醇) 期间发现 ALK 重排, 则阿来替尼为首选单药治疗选择。也推荐将布加替尼、塞瑞替尼、克唑替尼和劳拉替尼作为 ALK 阳性 NSCLC 患者的一线治疗选择。NCCN NSCLC 专家组对一线治疗方案进行了优先分层, 并决定阿来替尼、布加替尼和劳拉替尼都是 ALK 阳性转移性 NSCLC 患者的首选一线治疗方案。塞瑞替尼是“其他推荐”的选择, 而克唑替尼“在某些情况下有用”。



后续治疗

2 期试验中，对克唑替尼治疗期间疾病进展的 *ALK* 阳性转移性 NSCLC 患者接受阿来替尼治疗进行了评估，总缓解率为 48% 至 50%。^{182,843} 在较大试验 (138 例患者) 中，阿来替尼治疗患者的缓解率为 50% (95% CI, 41%-59%)，中位缓解持续时间为 11.2 个月 (95% CI, 9.6-未达到)。¹⁸² CNS 疾病的控制率为 83% (95% CI, 74%-91%)，中位缓解持续时间为 10.3 个月 (95% CI, 7.6-11.2)。84 例基线 CNS 转移患者中，阿来替尼治疗后 23 例 (27%) 达到 CNS 完全缓解。23 例基线 CNS 转移且既往未行颅脑放疗的患者中，阿来替尼治疗后 10 例 (43%) 达到 CNS 完全缓解。大多数不良事件仅为 1 至 2 级 (便秘、疲劳和周围水肿)，4 例 (3%) 发生 3 级呼吸困难。1 例因肠穿孔死亡，可能与阿来替尼有关。基于这些试验和 FDA 批准，NCCN NSCLC 专家组推荐将阿来替尼作为克唑替尼治疗后疾病进展的 *ALK* 阳性转移性 NSCLC 患者的后续治疗选择。^{182,842,843} 布加替尼、塞瑞替尼和劳拉替尼也被推荐作为克唑替尼后疾病进展的 *ALK* 阳性 NSCLC 患者的后续治疗选择。除非发生需要停药的不良副作用 (如肺炎)，否则无法耐受克唑替尼的患者可改用阿来替尼、布加替尼、塞瑞替尼或劳拉替尼。

布加替尼

布加替尼为第二代口服 TKI，可抑制 *ALK* 重排。

一线治疗

3 期随机试验 ALTA-1L 中，对布加替尼与克唑替尼作为 *ALK* 阳性转移性 NSCLC 患者的一线治疗进行了比较评估。²²³ 在第一次中期分析时，布加替尼治疗组患者 PFS (67%；95% CI, 56%-75%) 高于克唑替尼治疗组 (43%；95% CI, 32%-53%) (疾病进展或死亡的 HR, 0.49；95% CI, 0.33-0.74； $P < .001$)。布加替尼组颅内缓解率 (78%；95% CI, 52%-94%) 也高于克唑替尼组 (29%；95% CI, 11%-52%)。在第二次中期分析 (随访 24.9 个月) 时，布加替尼组的 PFS 仍旧高于克唑替尼组 (HR 0.43；

95% CI, 0.31-0.61；中位数，29.4 个月 vs. 9.2 个月)。⁸⁴⁴ 3 年后，布加替尼的 PFS 为 43%，克唑替尼为 19% (HR, 0.48；95% CI, 0.35-0.66)。两组均未达到中位总生存期。⁸⁴⁵

基于临床试验数据和 FDA 批准，NCCN NSCLC 专家组推荐将布加替尼作为 *ALK* 阳性 NSCLC 患者的一线治疗选择。²²³ 如果在给予一线全身治疗之前发现 *ALK* 重排，则布加替尼为 1 类 (首选) 选择。如果在一线全身治疗 (例如卡铂加紫杉醇) 期间发现 *ALK* 重排，则布加替尼为首选方案。对于 *ALK* 阳性 NSCLC 患者，其他一线治疗选择包括阿来替尼、塞瑞替尼、克唑替尼和劳拉替尼。NCCN NSCLC 专家组对一线治疗方案进行了优先分层，并决定阿来替尼、布加替尼和劳拉替尼都是 *ALK* 阳性转移性 NSCLC 患者的首选方案；塞瑞替尼是“其他推荐”选择，克唑替尼“在某些情况下有用”。⁸⁴⁴

后续治疗

2 期研究 ALTA 中，评估了两种不同剂量的布加替尼 — 每天 90 mg (A 组) 或 180 mg (B 组) — 用于克唑替尼治疗期间疾病进展或对克唑替尼不耐受的 *ALK* 阳性转移性 NSCLC 患者。^{846,847} A 组和 B 组的总缓解率分别为 45% (97% CI, 34%-56%) 和 54% (97% CI, 43%-65%)。多例患者发生脑转移 (分别为 71% 和 67%)。在可测量的脑转移患者中，颅内总缓解率分别为 42% (11/26) 和 67% (12/18)。中位 PFS 分别为 9.2 个月 (95% CI, 7.4-15.6) 和 12.9 个月 (95% CI, 11.1-未达到)。 ≥ 3 级不良事件包括高血压 (分别为 6% 和 6%) 和肺炎 (分别为 3% 和 5%)。

基于临床试验数据和 FDA 批准，NCCN NSCLC 专家组推荐将布加替尼作为克唑替尼治疗后疾病进展的 *ALK* 阳性 NSCLC 患者的后续治疗选择。^{846,847} 应仔细监测布加替尼治疗患者的呼吸道症状，尤其是在治疗第一周。阿来替尼、塞瑞替尼和劳拉替尼也被推荐作为克唑替尼后疾病进展的 *ALK* 阳性 NSCLC 患者的后续治疗选择。除非发生需要停药的不良副作用



(如肺炎)，否则无法耐受克唑替尼的患者可改用阿来替尼、布加替尼、塞瑞替尼或劳拉替尼。

塞瑞替尼

塞瑞替尼为第二代口服 TKI，可抑制 *ALK* 和 *ROS1* 重排。⁸⁴⁸

一线治疗

3 期随机试验 ASCEND-4 中，对塞瑞替尼与铂类化疗用于 *ALK* 阳性转移性 NSCLC 患者的一线治疗进行了比较评估。²²² 塞瑞替尼组和化疗组中位 PFS 分别为 16.6 个月 (95% CI, 12.6–27.2) 和 8.1 个月 (95% CI, 5.8–11.1) (HR, 0.55; 95% CI, 0.42–0.73; $P < .00001$)。塞瑞替尼组常见不良事件包括腹泻 (85% [160/189] 例患者)、恶心 (69% [130/189])、呕吐 (66% [125/189]) 和 ALT 升高 (60% [114/189])。化疗组常见不良事件包括恶心 (55% [97/175 患者])、呕吐 (36% [63/175]) 和贫血 (35% [62/175])。

基于临床试验数据和 FDA 批准，NCCN NSCLC 专家组推荐将塞瑞替尼作为 *ALK* 阳性转移性 NSCLC 患者的一线治疗选择。如果在给予一线全身治疗之前发现 *ALK* 重排，则塞瑞替尼为 1 类 (其他推荐) 选择；如果在一线全身治疗 (例如卡铂加紫杉醇) 期间发现 *ALK* 重排，则塞瑞替尼为一种治疗选择。也推荐将阿来替尼、布加替尼、克唑替尼和劳拉替尼作为 *ALK* 阳性 NSCLC 患者的一线治疗选择。NCCN NSCLC 专家组对一线治疗方案进行了优先分层，并决定阿来替尼、布加替尼和劳拉替尼都是 *ALK* 阳性转移性 NSCLC 患者的首选方案；塞瑞替尼是“其他推荐”选择，克唑替尼“在某些情况下有用”。

后续治疗

3 期随机试验 ASCEND-5 中，对接受过至少 ≥ 2 种治疗 (包括化疗和克唑替尼) 后疾病进展的晚期 *ALK* 阳性 NSCLC 患者使用塞瑞替尼与化疗 (培美曲塞或多西他赛) 作为后续治疗进行了比较评估。⁸⁴⁹ 塞瑞替尼组的中位 PFS 为 5.4 个月 (95% CI, 4.1–6.9)，而化疗组的中位 PFS 为 1.6 个月 (95%

CI, 1.4–2.8; HR, 0.49; 95% CI, 0.36–0.67; $P < 0.0001$)。据报道，塞瑞替尼和化疗患者中分别有 43% (49/115) 和 32% (36/113) 发生严重不良事件。2 期研究 ASCEND-2 中，对塞瑞替尼用于既往接受过至少 ≥ 2 种治疗、克唑替尼治疗期间疾病进展且伴脑转移的患者进行了评估。⁸⁵⁰ 总缓解率为 38%；缓解持续时间为 9.7 个月 (95% CI, 7.1–11.1)。⁸⁵⁰ 颅内总缓解率为 45.0% (95% CI, 23.1%–68.5%)。

基于临床试验数据和 FDA 批准，NCCN NSCLC 专家组推荐将塞瑞替尼作为克唑替尼治疗后疾病进展的 *ALK* 阳性转移性 NSCLC 患者的后续治疗选择。⁸⁴⁹ 阿来替尼、布加替尼和劳拉替尼也被推荐作为克唑替尼后疾病进展的 *ALK* 阳性 NSCLC 患者的后续治疗选择。除非发生需要停药的不良副作用 (如肺炎)，否则无法耐受克唑替尼的患者可改用阿来替尼、布加替尼、塞瑞替尼或劳拉替尼。

克唑替尼

克唑替尼是第一代口服 TKI，可抑制 *ALK* 重排、*ROS1* 重排和一些 *MET* 酪氨酸激酶 (高水平 *MET* 扩增或 *MET*ex14 跳跃突变)。^{192,221,320,851-855}

一线治疗

随机 3 期试验中，将克唑替尼一线化疗 (PROFILE 1014) 与后续化疗 (PROFILE 1007) 在 *ALK* 阳性转移性 NSCLC 患者中进行了比较。^{10,221,856} 克唑替尼一线治疗与化疗 (培美曲塞或顺铂或卡铂) 相比，可改善 PFS、缓解率 (74% vs. 45%; $P < .001$)、肺癌症状和生活质量。²²¹ 克唑替尼用于存在 *ALK* 重排的晚期 NSCLC 患者，包括脑转移患者时，可实现高缓解率 ($> 60\%$)。^{123,221,857-859} 克唑替尼有效的患者症状可能会迅速改善；克唑替尼治疗患者进展的中位时间约为 7 个月至 1 年。^{860,861} 克唑替尼的副作用 (如眼部疾病、水肿、一过性肾功能变化) 相对较少。^{858,862,863} 但是，有些患者患肺炎；这些患者应停用克唑替尼。⁸⁵³ 除非发生需要停药的不良副作用 (如



肺炎)，否则无法耐受克唑替尼的患者可改用阿来替尼、布加替尼、塞瑞替尼或劳拉替尼。

基于临床试验数据和 FDA 批准，NCCN NSCLC 专家组推荐将克唑替尼作为 ALK 重排阳性转移性 NSCLC 患者的一线治疗选择。²²¹如果在给予一线全身治疗之前发现 ALK 重排，则克唑替尼为 1 类（在某些情况下有用）选择；如果在一线全身治疗（例如卡铂加紫杉醇）期间发现 ALK 重排，则克唑替尼是一种治疗选择。也推荐将阿来替尼、布加替尼、塞瑞替尼和劳拉替尼作为 ALK 阳性 NSCLC 患者的一线治疗选择。NCCN NSCLC 专家组对一线治疗方案进行了优先分层，并决定阿来替尼、布加替尼和劳拉替尼都是 ALK 阳性转移性 NSCLC 患者的首选方案，而塞瑞替尼是“其他推荐”选择，克唑替尼“在某些情况下有用”。除非发生需要停药的不良副作用（如肺炎），否则无法耐受克唑替尼的患者可改用阿来替尼、布加替尼、塞瑞替尼或劳拉替尼。

后续治疗

对于一线化疗后疾病进展且既往未接受 ALK 抑制剂的 ALK 阳性 NSCLC 患者，克唑替尼后续治疗与多西他赛或培美曲塞治疗相比，PFS (7.7 个月 vs. 3.0 个月； $P < .001$) 和缓解率 (65% vs. 20%； $P < .001$) 改善。⁸⁵²对于克唑替尼治疗期间发生疾病进展的 ALK 重排患者，也可继续使用克唑替尼进行治疗，具体取决于进展类型。⁸⁵²NCCN NSCLC 专家组不建议在接受克唑替尼一线治疗后出现脑转移和疾病进展的患者继续使用克唑替尼；其他 ALK 抑制剂是这种情况下的推荐选择，因为它们 CNS 缓解率更好（即阿来替尼、布加替尼、塞瑞替尼、劳拉替尼）。^{849,850,864,865}

劳拉替尼

劳拉替尼是靶向 ALK 和 ROS1 酪氨酸激酶的第三代口服 TKI，具有良好的 CNS 穿透性。其对第一代和第二代 ALK 抑制剂治疗后产生的各种 ALK 耐药突变有抑制作用。^{358,831-833}

一线治疗

3 期随机试验 CROWN 中，对劳拉替尼与克唑替尼作为 ALK 阳性转移性 NSCLC 患者的一线治疗进行了比较评估。²¹⁹在 12 个月时，劳拉替尼组 78% (95% CI, 70%–84%) 的患者存活且无疾病进展，而克唑替尼组为 39% (95% CI, 30%–48%) (疾病进展或死亡的 HR, 0.28; 95% CI, 0.19–0.41; $P < 0.001$)。接受劳拉替尼患者的客观缓解率为 76% (95% CI, 68%–83%)，而接受克唑替尼患者的客观缓解率为 58% (95% CI, 49%–66%)。对于脑转移可测量的患者，接受劳拉替尼治疗的患者中有 82% (95% CI, 57%–96%) 出现颅内缓解，而接受克唑替尼治疗的患者中有 23% (95% CI, 5%–54%) 出现缓解。在接受劳拉替尼的患者中，71% 出现颅内完全缓解。高脂血症、水肿、体重增加、周围神经病变和认知影响是劳拉替尼的最常见不良事件。与克唑替尼相比，劳拉替尼发生了更多的 3 级或 4 级不良事件（主要是血脂水平改变）（分别为 72% 和 56%）。两组因不良事件而停止治疗的情况相似（劳拉替尼为 7%，克唑替尼为 9%）。CROWN 研究的更新数据显示，在基线时有脑转移的患者中，劳拉替尼组的 12 个月 CNS 进展累积发生率为 7%，而克唑替尼组为 72%；12 个月的 PFS 率分别为 78% 和 22%。⁸⁶⁶在基线时无脑转移的患者中，劳拉替尼组的 12 个月 CNS 进展累积发生率为 1%，而克唑替尼组为 18%；12 个月的 PFS 率分别为 78% 和 45%。⁸⁶⁶

基于临床试验数据和 FDA 批准，NCCN NSCLC 专家组推荐将劳拉替尼作为 ALK 阳性转移性 NSCLC 患者的一线治疗选择。^{219,866}基于试验数据，专家组成员投票认为，劳拉替尼是 ALK 阳性转移性 NSCLC 患者的首选一线治疗选择。²¹⁹如果在给予一线全身治疗之前发现 ALK 重排，则劳拉替尼为 1 类（首选）选择；如果在一线全身性治疗（例如卡铂加紫杉醇）期间发现 ALK 重排，则劳拉替尼为首选方案。也推荐将阿来替尼、布加替尼、塞瑞替尼和克唑替尼作为 ALK 阳性转移性 NSCLC 患者的一线治疗选择。NCCN NSCLC 专家组对一线治疗方案进行了优先分层，并决定阿来替尼、



布加替尼和劳拉替尼都是 ALK 阳性转移性 NSCLC 患者的首选方案；塞瑞替尼是“其他推荐”选择，克唑替尼“在某些情况下有用”。

后续治疗

数据表明，劳拉替尼对特定经 ALK 抑制剂治疗后疾病进展的患者有效，包括发生 CNS 转移的患者。^{831,832} 一项 2 期试验中，对劳拉替尼用于 ALK 抑制剂治疗后疾病进展的 ALK 阳性或 ROS1 阳性转移性 NSCLC 患者进行了评估；许多患者存在无症状的 CNS 转移。⁸³¹ 在接受过至少一种 ALK 抑制剂治疗的患者中，47% 的患者达到客观缓解 (93/198；95% CI, 39.9%-54.2%)；4 例完全缓解、89 例部分缓解。在基线 CNS 病变可测量的患者中，63% 的患者观察到颅内客观缓解 (51/81；95% CI, 51.5%-73.4%)。劳拉替尼对既往接受过三种 ALK 抑制剂的患者有效。3-4 级不良事件包括高胆固醇血症和高甘油三酯血症 (两者均为 43/275 [16%])。7% 的患者 (19/275) 发生严重治疗相关不良事件，其中 1% (2/275) 发生认知效应；认知效应导致劳拉替尼永久停药。未报告治疗相关死亡。该 2 期试验的数据还表明，劳拉替尼对存在耐药突变 ALK G1202R 患者的后续治疗有效，这种突变通常在使用第二代 ALK TKI (如布加替尼、阿来替尼或塞瑞替尼) 治疗进展后检测到。⁸³³ 在使用第二代 ALK TKI 治疗出现疾病进展的 ALK 耐药突变患者中，使用血浆 ctDNA 时，劳拉替尼的客观缓解率为 62% (使用组织时为 69%)，而无 ALK 突变的患者分别为 32% (血浆) 和 27% (组织)。

基于临床试验数据和 FDA 批准，NCCN NSCLC 专家组推荐将劳拉替尼作为 ALK 抑制剂治疗后疾病进展的特定 ALK 阳性转移性 NSCLC 患者的后续治疗选择。^{832,833} 根据临床试验数据，对于使用阿来替尼、布加替尼或塞瑞替尼 (取决于进展类型) 进展后的特定 ALK G1202R 阳性转移性 NSCLC 患者，建议将劳拉替尼作为后续治疗选择。⁸³³ 在进展时，专家组建议考虑使用广泛的分子谱分析进行基于血浆和/或组织的检测，以了解基因组耐药机制。⁸³³ 对于在克唑替尼治疗进展的特定 ALK 阳性转移性 NSCLC 患者，推荐将劳拉替尼作为后续治疗选择。如果之前未给予，对于在克唑替尼治疗

后进展，接着在阿来替尼、布加替尼或塞瑞替尼治疗后也出现进展的 ALK 阳性转移性 NSCLC，劳拉替尼也被推荐作为后续治疗选择。

抑制 BRAF 突变的口服药物

1% 至 2% 的肺腺癌患者会发生 BRAF p.V600E 突变；如果考虑所有肿瘤类型，它是最常见的 BRAF 点突变。罕见的 BRAF 突变包括 p.V600K 和 p.V600D。基于显示几种药物对 BRAF 突变患者的具有有效性的数据，NCCN NSCLC 专家组推荐对转移性非鳞状 NSCLC 或 NSCLC NOS 患者进行 BRAF 突变检测 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *分子和生物标志物分析原则*)。⁸⁶⁷⁻⁸⁷⁰ 应考虑对转移性鳞状细胞癌患者进行 BRAF 突变检测。

达拉非尼和曲美替尼

达拉非尼和曲美替尼抑制 RAS/RAF/MEK/ERK 通路中的激酶。^{190,191} 达拉非尼抑制 BRAF p.V600E 突变；曲美替尼抑制 BRAF 信号传递下游的 MEK 1/2。

一线治疗

一项 2 期试验中，对达拉非尼加曲美替尼一线联合治疗 36 例 BRAF p.V600E 突变的转移性 NSCLC 患者进行了评估。^{18,867} 总缓解率为 64% (23/36；95% CI, 46%-79%)；2 例完全缓解。中位 PFS 为 10.9 个月 (95% CI, 7.0-16.6)。多例患者 (69% [25/36]) 发生一起或多起 3 或 4 级不良事件。严重不良事件包括 谷丙转氨酶 (ALT) 升高 (14% [5/36])、天冬氨酸转氨酶 (AST) 升高 (8% [3/36])、发热 (11% [4/36]) 和射血分数降低 (8% [3/36])。最新分析报告显示，达拉非尼加曲美替尼治疗患者的平均总生存期为 17.3 个月 (95% CI, 12.3-40.2)。¹⁸ 5 年后，总生存率为 22%。

基于这些试验和 FDA 批准，NCCN NSCLC 专家组推荐将达拉非尼加曲美替尼联合治疗作为 BRAF p.V600E 突变转移性 NSCLC 患者的首选一线治疗选择。^{867,868,870} 对于不耐受达拉非尼加曲美替尼联合治疗的 BRAF p.V600E 突变患者，也可选用达拉非尼或维罗非尼单药治疗。^{191,868,871} 对于



BRAF p.V600E 突变患者，也推荐使用其他全身治疗方案；可以使用与转移性 NSCLC 患者相同的初始全身治疗方案（例如卡铂加紫杉醇）。NCCN NSCLC 专家组对 *BRAF* p.V600E 突变阳性转移性 NSCLC 患者的一线治疗选择进行了优先分层，并决定：1) 达拉非尼加曲美替尼是首选方案；2) 其他全身治疗方案（例如卡铂加紫杉醇）是其他推荐选择；3) 单药达拉非尼或维罗非尼为“在某些情况下有用”。对于 2023 年更新（第 1 版），NCCN 专家组将其他全身治疗方案的优先分层从“在某些情况下有用”修改为“其他推荐方案”。

后续治疗

一项 2 期研究中，对 57 例化疗后疾病进展的 *BRAF* p.V600E 突变晚期 NSCLC 患者接受达拉非尼加曲美替尼方案作为后续治疗进行了评估。^{18,190,869} 总缓解率为 68% (23/36；95% CI, 55%–80%)；PFS 为 9.7 个月 (6.9–19.6)。56% (32/57) 的患者发生严重不良事件，包括发热、贫血、精神错乱、咯血、高钙血症和皮肤鳞状细胞癌。3-4 级不良事件包括 9% (5/57) 患者中性粒细胞减少症、7% (4/57) 低钠血症和 5% (3/57) 贫血。研究期间有 4 例患者死亡，但认为这些死亡均与治疗无关（死亡是由于腹膜后出血、蛛网膜下腔出血、呼吸窘迫或重度疾病进展所致）。最新分析报告显示，中位总生存期为 18.2 个月 (95% CI, 14.3–28.6)。¹⁸ 5 年后，总生存率为 19%。

NCCN NSCLC 专家组建议，如果 *BRAF* p.V600E 突变患者在一线全身治疗方案（例如卡铂加紫杉醇）后出现疾病进展且未接受 *BRAF* p.V600E 抑制剂一线治疗，则将达拉非尼加曲美替尼作为后续治疗选择。^{190,869} 对于不耐受达拉非尼加曲美替尼联合治疗的 *BRAF* p.V600E 突变患者，也可选用达拉非尼或维罗非尼单药治疗。^{191,868,871} 临床医生应了解达拉非尼加曲美替尼可能发生的常见不良事件，包括发热、呕吐和恶心，以及不太常见的独特不良事件，如皮肤、眼部和出血事件。⁸⁷²

抑制 *EGFR* 突变的药物

抑制 *EGFR* 外显子 19 缺失和外显子 21 L858R 突变的口服 TKI

基于表明几种药物对 *EGFR* 突变患者具有有效性的数据，NCCN NSCLC 专家组推荐对所有转移性非鳞状 NSCLC 或 NSCLC NOS 患者进行 *EGFR* 突变检测 (1 类)。^{252,258} 应考虑对转移性鳞状细胞癌患者进行 *EGFR* 突变检测。根据临床试验数据和 FDA 批准，NCCN NSCLC 专家组推荐将阿法替尼、达克替尼、厄洛替尼 (± 贝伐单抗或雷莫芦单抗)、吉非替尼和奥希替尼用于转移性 NSCLC 和 *EGFR* 外显子 19 缺失或 *EGFR* 外显子 21 L858R 突变的患者，这些在以下章节中描述。

阿法替尼

阿法替尼为二代口服 TKI，不可逆地抑制 ErbB/HER 受体家族，包括 *EGFR* 和 ERBB2。^{873,874} 3 期随机试验 LUX-Lung 3 报告显示，对于 *EGFR* 突变的转移性腺癌患者，与顺铂加培美曲塞相比，阿法替尼一线治疗使 PFS 改善 (11.1 个月 vs. 6.9 个月， $P = .001$)。²⁵¹ 根据临床试验和 FDA 批准，NCCN NSCLC 专家组推荐将阿法替尼作为携带 *EGFR* 外显子 19 缺失或 *EGFR* 外显子 21 L858R 突变的转移性 NSCLC 患者的首选一线治疗方案。^{251,873,875-877} 如果在给予一线全身治疗之前发现 *EGFR* 外显子 19 缺失或 *EGFR* 外显子 21 L858R 突变，则阿法替尼为 1 类 (其他推荐) 选择。如果在一线全身治疗（例如卡铂加紫杉醇）期间发现 *EGFR* 外显子 19 缺失或 *EGFR* 外显子 21 L858R 突变，则可选择阿法替尼。

NCCN NSCLC 专家组对 *EGFR* 外显子 19 缺失或 *EGFR* 外显子 21 L858R 突变的转移性 NSCLC 患者的全身治疗方案进行了优先分层，并决定阿法替尼是“其他推荐”选择；在这种情况下，奥希替尼是首选方案。如果患者无多发全身症状性病灶，则已出现疾病进展的患者也可以继续使用阿法替尼（见本讨论中的初始治疗进展后继续靶向治疗）。²⁴⁶ 但是，基于一项显示低缓解率 (11%) 的 3 期随机试验，不推荐阿法替尼作为后续治疗，其疗效与安



全性低于其他可用选项 [见本讨论中的二线及以后 (后续) 全身治疗。⁸⁷⁸ 阿法替尼也推荐用于符合条件的转移性 NSCLC 和不太常见的 *EGFR* 突变患者, 包括 *EGFR* S768I、L861Q 和/或 G719X 突变 (参见本讨论中的抑制 *EGFR* S768I、L861Q 和 G719X 改变的口服 TKI)。⁸⁷⁹

一项 2B 期试验中, 对阿法替尼与吉非替尼用于常见 *EGFR* 突变转移性腺癌患者的一线治疗进行了比较评估。⁸⁸⁰ 阿法替尼与吉非替尼单药组的中位 PFS 分别为 11.0 个月 (95% CI, 10.6–12.9) 和 10.9 个月 (95% CI, 9.1–11.5) (HR, 0.73; 95% CI, 0.57–0.95; $P = .017$)。这些轻微 PFS 差异无临床相关性。更新结果表明, 阿法替尼和吉非替尼之间总生存期无显著差异 (27.9 个月 vs. 24.5 个月; HR, 0.86; 95% CI, 0.66–1.12; $P = .2580$)。⁸⁸¹ 与吉非替尼组患者相比, 阿法替尼组更多发生严重治疗相关副作用 (阿法替尼为 11% [17/160], 而吉非替尼为 4% [7/159])。吉非替尼治疗组 1 例患者死于治疗相关肝肾功能衰竭。认为其他死亡与治疗无关 (9% vs. 6% [15/160 vs. 10/159])。阿法替尼治疗组更多患者发生腹泻 (13% vs. 1%), 而吉非替尼治疗组更多患者发生肝酶水平升高 (0% vs. 9%)。NCCN Guidelines 未声明阿法替尼较吉非替尼更有效 (见 NSCLC NCCN Guidelines Evidence Blocks™, 网址 www.NCCN.org)。⁸⁸² 阿法替尼的安全性稍逊于厄洛替尼或吉非替尼 (即阿法替尼的安全性等级为 3, 厄洛替尼和吉非替尼为 4)。

厄洛替尼和吉非替尼

厄洛替尼和吉非替尼是第一代口服 TKI, 可抑制 *EGFR* 外显子 19 缺失和 *EGFR* 外显子 21 L858R 突变 (均为常见突变) 以及 *EGFR* G719X、L861Q 和/或 S768I (不太常见的突变) (见本讨论中的抑制 *EGFR* G719X、L861Q 和 S768I 改变的口服 TKI)。

临床试验数据

3 期随机试验 IPASS 中, 对亚洲 *EGFR* 阳性转移性 NSCLC 患者接受吉非替尼单药与卡铂加紫杉醇一线治疗进行了比较评估。²⁵⁸ 吉非替尼治疗组与

卡铂加紫杉醇组相比, 敏感 *EGFR* 突变患者的 PFS 时间更长 (24.9% vs. 6.7%)、缓解率更高 (71.2% vs. 47.3%)、生活质量改善且副作用 (如中性粒细胞减少症) 更少。²⁵⁸ IPASS 试验的最新结果表明, 无论 *EGFR* 突变状态如何, 吉非替尼或化疗患者的总生存率相似。⁸⁸³ 出现这些结果的原因可能是, 分配一线化疗的患者在发现携带 *EGFR* 突变后, 能够接受 TKI 作为后续治疗。

3 期随机试验 EURTAC 中, 对欧洲 *EGFR* 突变的转移性 NSCLC 患者接受厄洛替尼与化疗一线治疗进行了比较评估。²⁵² 厄洛替尼组和化疗组中位 PFS 分别为 9.7 个月 (95% CI, 8.4–12.3) 和 5.2 个月 (95% CI, 4.5–5.8) (HR = 0.37, 95% CI, 0.25–0.54; $P < .0001$)。厄洛替尼治疗组发生重度不良事件或死亡的患者较化疗组少。以前, 美国由于对吉非替尼的使用限制, 常见 *EGFR* 突变患者常使用厄洛替尼。但是, 基于 4 期研究, FDA 重新批准了吉非替尼, 并且在美国有售。^{183,884}

3 期随机试验 CALGB 30406 中, 对 *EGFR* 突变晚期 NSCLC 患者 (主要为高加索人) 接受厄洛替尼单药治疗与厄洛替尼加卡铂加紫杉醇一线治疗进行了比较。⁸⁸⁵ 与厄洛替尼加化疗相比, 厄洛替尼单药治疗组 *EGFR* 突变患者的副作用较少。因此, 对于一线化疗期间发现 *EGFR* 突变的患者, 中断或完成计划的化疗并改用 *EGFR* TKI 治疗是适当的。⁸⁸⁶ 基于此 CALGB 研究, NCCN Guidelines 不推荐在目前的化疗中加用 *EGFR* TKI。⁸⁸⁵ 如果患者无多发全身症状性病灶, 则已出现疾病进展的患者可继续使用 *EGFR* TKI (见本讨论中的初始治疗进展后继续靶向治疗)。

3 期随机试验 WJOG 5108L 中, 对化疗经治晚期肺癌患者接受吉非替尼与厄洛替尼的疗效进行了评估; 大多数患者 (72%) 为 *EGFR* 突变阳性。⁸⁸² *EGFR* 突变阳性患者中, 吉非替尼和厄洛替尼组中位 PFS 分别为 8.3 个月和 10.0 个月 (HR, 1.093; 95% CI, 0.879–1.358; $P = .424$)。主要的 3 级或 4 级毒性包括皮疹 (吉非替尼: 2.2% vs. 厄洛替尼: 18.1%) 以及 ALT/AST 水平升高 (吉非替尼: 6.1%/13.0% vs. 厄洛替尼: 2.2%/3.3%)。



对主要来自西半球 NSCLC (IIIB 或 IV 期) 患者 (n = 223) 的 5 项临床试验的分析发现, 接受 TKI 的 *EGFR* 突变患者的缓解率为 67%, 总生存期约为 24 个月。⁸⁸⁷ TORCH 试验建议应对晚期非鳞状 NSCLC 患者进行 *EGFR* 突变检测。⁸⁸⁸ 野生型 *EGFR* 患者中, 接受一线化疗患者的生存期较先接受厄洛替尼再接受化疗的患者长 (分别为 11.6 和 8.7 个月)。OPTIMAL 试验报告显示, 厄洛替尼治疗组 *EGFR* 突变患者的 PFS 延长。^{255,256} *EGFR* TKI 推荐用于 *EGFR* 突变的转移性 NSCLC 患者, 因为与化疗相比, 其生活质量得到了改善。厄洛替尼和吉非替尼为口服活性 TKI, 大多数患者耐受性非常好。^{889,890}

3 期随机试验 RELAY 中, 对 *EGFR* 突变的晚期 NSCLC 患者接受厄洛替尼加雷莫芦单抗与厄洛替尼单药一线治疗进行了比较。⁸⁹¹ 厄洛替尼加雷莫芦单抗与厄洛替尼单药组的中位 PFS 分别为 19.4 个月 (95% CI, 15.4-21.6) 和 12.4 个月 (95% CI, 11.0-13.5) (HR, 0.59, 95% CI, 0.46-0.76; $P < .0001$)。总缓解率相似 (厄洛替尼加雷莫芦单抗: 76% vs. 厄洛替尼单药: 75%)。厄洛替尼加雷莫芦单抗和厄洛替尼单药组分别有 72% (159/221) 和 54% (121/225) 的患者发生严重不良事件 (3-4 级), 包括 ALT 升高。厄洛替尼加雷莫芦单抗治疗组 1 例患者发生一起治疗相关死亡。

3 期随机试验 NEJ026 中, 对 228 例 *EGFR* 阳性晚期非鳞状 NSCLC 患者接受厄洛替尼联合贝伐珠单抗与厄洛替尼单药一线治疗的疗效进行了比较。^{892,893} 在中期分析中, 厄洛替尼加贝伐单抗组 PFS 为 16.9 个月 (95% CI, 14.2-21.0), 而厄洛替尼单药治疗组为 13.3 个月 (95% CI, 11.1-15.3) (HR, 0.605; 95% CI, 0.417-0.877; $P = .016$)。厄洛替尼加贝伐单抗组 88% (98/112) 的患者发生 3 级或更严重事件, 而厄洛替尼单药治疗组为 46% (53/114)。厄洛替尼加贝伐单抗组 8% 的患者 (9/112) 发生 4 级不良事件 (包括中性粒细胞减少症、肝功能障碍), 而厄洛替尼单药治疗组为 4% (5/114) (肝功能障碍); 未报告治疗相关死亡。最新数据显示, 厄洛替尼加贝伐单抗组的患者中位总生存期为 50.7 个月 (95% CI, 37.3-不

可估计), 而厄洛替尼单药治疗组的患者为 46.2 个月 (38.2-不可估计) (HR, 1.007; 95% CI, 0.681-1.490; $P = .97$)。⁸⁹²

NCCN 建议

根据这些临床和 FDA 批准, NCCN NSCLC 专家组推荐将厄洛替尼和吉非替尼作为携带 *EGFR* 外显子 19 缺失或 *EGFR* 外显子 21 L858R 突变的转移性非鳞状 NSCLC 患者的首选一线治疗方案 (无论其 PS 如何)。^{121,258,894,895} 如果在给予一线全身治疗之前发现 *EGFR* 外显子 19 缺失或 *EGFR* 外显子 21 L858R 突变, 则厄洛替尼和吉非替尼为 1 类 (其他推荐) 选择; 如果在一线全身治疗 (例如卡铂加紫杉醇) 期间发现 *EGFR* 外显子 19 缺失或 *EGFR* 外显子 21 L858R 突变, 则也可选择厄洛替尼和吉非替尼。

根据临床数据, NCCN NSCLC 专家组推荐将厄洛替尼加雷莫芦单抗作为携带 *EGFR* 外显子 19 缺失或 *EGFR* 外显子 21 L858R 突变的转移性 NSCLC 患者的一线治疗方案 (其他推荐干预措施)。⁸⁹¹ 根据临床数据, 专家组还推荐将厄洛替尼加贝伐珠单抗作为具有常见 *EGFR* 突变且无贝伐珠单抗禁忌症的符合条件的转移性非鳞状 NSCLC 患者的一线治疗选择 (其他推荐)。^{892,893} NCCN NSCLC 专家组推荐将贝伐珠单抗生物仿制药用于任何含贝伐珠单抗的治疗方案来治疗符合条件的转移性 NSCLC 患者。⁸⁹⁶⁻⁹⁰⁰ 如果患者无多发全身症状性病灶, 则已出现疾病进展的患者也可以继续使用厄洛替尼 (± 贝伐珠单抗或雷莫芦单抗) 或吉非替尼 [见本讨论中的二线及以后 (后续) 全身治疗]。²⁴⁶ 但是, 基于一项显示低缓解率的 3 期随机试验, 不推荐厄洛替尼作为无 *EGFR* 突变的转移性鳞状细胞 NSCLC 患者的后续治疗; 其疗效与安全性低于其他可用选项。⁸⁷⁸

NCCN NSCLC 专家组对全身治疗方案进行了优先分层, 并决定厄洛替尼 (± 贝伐珠单抗或雷莫芦单抗) 和吉非替尼是 *EGFR* 外显子 19 缺失或 *EGFR* 外显子 21 L858R 突变转移性 NSCLC 患者的“其他推荐”一线选择; 在这种情况下, 奥希替尼是首选方案。厄洛替尼和吉非替尼也推荐用于符合条件的转移性 NSCLC 和不太常见的 *EGFR* 突变患者, 例如 *EGFR* S768I、



L861Q 和/或 G719X 突变 (见本讨论中的 *抑制 EGFR S768I、L861Q 和 G719X 改变的口服 TKI*)。某些停用 EGFR TKI 的患者可能会出现复燃现象。如果发生疾病复燃，则应重新启动 EGFR TKI。

达克替尼

达克替尼是第二代口服 TKI，可不可逆地抑制 EGFR、HER1、HER2 和 HER4 等 ErbB/HER 受体。

临床试验数据

3 期随机试验 ARCHER 1050 中，对 EGFR 阳性转移性 NSCLC 患者接受达克替尼与吉非替尼一线治疗进行了比较。^{901,902} 伴脑转移的患者不符合入组条件。达克替尼治疗组患者的 PFS (14.7 个月；CI 95%，11.1-16.6) 较吉非替尼治疗患者长 (9.2 个月；95% CI, 9.1-11.0)。达克替尼和吉非替尼组分别有 21 例 (9%) 和 10 例 (4%) 患者报告严重治疗相关不良事件。治疗相关死亡包括达克替尼组 2 例患者 (1 例与未治疗的腹泻有关，1 例与未治疗的胆石症/肝病有关)、吉非替尼组 1 例患者 (与乙状结肠憩室炎/破裂并发肺炎相关)。最新分析报告表明，达克替尼治疗患者的中位总生存期为 34.1 个月 (95% CI, 29.5–39.8)，而吉非替尼治疗患者的中位总生存期为 27.0 个月 (95% CI, 24.4–31.6) (HR, 0.748；95% CI, 0.591–0.947；双侧 $P = .0155$)。^{901,903}

NCCN 建议

根据临床试验数据和 FDA 批准，NCCN NSCLC 专家组推荐将达克替尼作为携带 EGFR 外显子 19 缺失或 EGFR 外显子 21 L858R 突变的转移性 NSCLC 患者的一线治疗方案。^{901,904} 如果在给予一线全身治疗之前发现 EGFR 外显子 19 缺失或 EGFR 外显子 21 L858R 突变，则达克替尼为 1 类 (其他推荐) 选择；如果在一线全身治疗 (例如卡铂加紫杉醇) 期间发现 EGFR 外显子 19 缺失或 EGFR 外显子 21 L858R 突变，则也可选择达克替尼。NSCLC 专家组对全身治疗方案进行了优先分层，并决定达克替尼为“其他推荐”方案；在这种情况下，奥希替尼是首选方案。达克替尼也

推荐用于符合条件的转移性 NSCLC 和不太常见的 EGFR 突变患者，例如 EGFR S768I、L861Q 和/或 G719X 突变 (参见本讨论中的抑制 EGFR S768I、L861Q 和 G719X 改变的口服 TKI)。

奥希替尼

奥希替尼是第三代口服 TKI，可抑制常见和罕见的 EGFR 突变和 T790M。常见 EGFR 突变包括外显子 19 缺失和外显子 21 L858R；不太常见的 EGFR 突变包括 S768I、L861Q 和/或 G719X (见本讨论中的 EGFR 突变)。携带这些突变的患者对小分子口服 EGFR TKI 敏感，例如阿法替尼、达克替尼、厄洛替尼、吉非替尼和奥希替尼。²⁴⁶ EGFR T790M 是与一线 EGFR TKI 治疗获得性耐药相关的突变，在 EGFR TKI (例如厄洛替尼或吉非替尼) 一线治疗初始缓解后出现疾病进展的患者中，约有 60% 报告了 EGFR T790M。^{212,267-273} 大多数携带 EGFR 突变的转移性 NSCLC 患者通常在厄洛替尼、吉非替尼或阿法替尼治疗约 9.7 至 13 个月后出现疾病进展。^{252,258,266,267} 数据表明，接受奥希替尼一线治疗的患者，其 PFS 约为 19 个月。^{373,905}

一线治疗

临床试验数据

3 期随机试验 FLAURA 中，对携带 EGFR 突变的转移性 NSCLC 患者接受奥希替尼与厄洛替尼或吉非替尼一线治疗进行了比较评估，无论 T790M 状态如何。^{21,373,905,906} 奥希替尼组 PFS (18.9 个月；95% CI, 15.2-21.4) 较厄洛替尼或吉非替尼组 (10.2 个月；95% CI, 9.6-11.1；HR, 0.46；95% CI, 0.37-0.57； $P < .001$) 长。奥希替尼组中位缓解持续时间较厄洛替尼或吉非替尼组长 (中位缓解时间为 17.2 个月 vs. 8.5 个月)。厄洛替尼或吉非替尼治疗患者中 15% (42/277) 发生 CNS 进展，而奥希替尼治疗患者仅 6% (17/279) 发生。据报道，奥希替尼治疗患者中 34% (94/279) 发生 ≥ 3 级不良事件，厄洛替尼或吉非替尼治疗患者中 45% (124/277) 发生。最新分析



表明，奥希替尼组中位总生存期为 38.6 个月 (95% CI, 34.5-41.8)，而厄洛替尼或吉非替尼组为 31.8 个月 (95% CI, 26.6-36.0) (HR, 0.8; 95% CI, 0.64-1.0; $P = .046$)。²¹

NCCN 建议

根据临床数据和 FDA 批准，NCCN NSCLC 专家组推荐将奥希替尼作为携带 *EGFR* 外显子 19 缺失或 *EGFR* 外显子 21 L858R 突变的转移性 NSCLC 患者的首选一线治疗方案。^{21,373} 如果在给予一线全身治疗之前发现 *EGFR* 外显子 19 缺失或 *EGFR* 外显子 21 L858R 突变，则奥希替尼为 1 类 (首选) 推荐方案，如果在一线全身治疗 (例如卡铂加紫杉醇) 期间发现 *EGFR* 突变，则奥希替尼为首选方案。²¹。对于接受一线 ICI ± 化疗的患者，肿瘤科医师在将奥希替尼与以下 ICI 联用时，应了解 ICI 的半衰期较长及其可能产生的有害作用。^{907,908} 如果患者需要紧急开始一线治疗，但分子检测结果悬而未决，那么临床医生应考虑暂停免疫治疗方案，并在第一个疗程仅使用化疗方案。某些停用 *EGFR* TKI 的患者可能会出现复燃现象。如果发生疾病复燃，则应重新启动 *EGFR* TKI。⁸³⁶⁻⁸³⁹

对于可完全切除 IB 至 IIIA 期或 IIIB 期 (仅 T3, N2) NSCLC 和 *EGFR* 外显子 19 缺失或 *EGFR* 外显子 21 L858R 突变，且之前接受过辅助化疗或不符合接受铂基化疗的符合条件的患者，也推荐奥希替尼作为辅助治疗选择 (见本讨论中的 *手术后辅助治疗：试验数据和 NCCN 建议*)。⁷⁴⁹ 此外，奥希替尼也推荐用于符合条件的转移性 NSCLC 和不太常见的 *EGFR* 突变 (例如 *EGFR* S768I、L861Q 和/或 G719X 突变) 患者 (见本讨论中的 *抑制 EGFR S768I、L861Q 和 G719X 改变的口服 TKI*)。²⁹³

后续治疗

临床试验数据

3 期随机试验 AURA3 中，以一线厄洛替尼、吉非替尼或阿法替尼治疗期间发生疾病进展的 *EGFR* T790M 阳性转移性 NSCLC 患者为对象，对奥希替

尼与铂-培美曲塞化疗进行了比较评估。奥希替尼组 PFS 较化疗组长 (10.1 vs. 4.4 个月; HR, 0.30; 95% CI, 0.23-0.41; $P < .001$)。²⁶⁶ 对于 CNS 转移的患者，奥希替尼治疗组 PFS 也较化疗组长 (8.5 vs. 4.2 个月; HR, 0.32; 95% CI, 0.21-0.49)。此外，奥希替尼组的客观缓解率 (71%; 95% CI, 65%-76%) 高于化疗组 (31%; 95% CI, 24%-40%) (客观缓解的比值为 5.39; 95% CI, 3.47-8.48; $P < .001$)。奥希替尼组疾病控制率约为 93% (95% CI, 90%-96%)，而化疗组约为 74% (95% CI, 66%-81%)。奥希替尼治疗组发生 ≥ 3 级不良事件的患者较化疗组少 (23% vs. 47% [63/279 vs. 64/136])。奥希替尼组发生 4 例致命事件 (呼吸衰竭 [2 例患者]、肺和缺血性卒中)，化疗组发生 1 例致命事件 (低血容量性休克)。

BLOOM 研究 (n = 41) 评估了奥希替尼 (160 mg, 每天一次) 在患有进行性软脑膜疾病的 *EGFR* 突变 (无论 T790M 状态如何) 患者中的疗效。^{909,910} 大多数患者为女性 (71%)，而且都是亚洲人。大多数患者既往接受过吉非替尼 (76%)。中位总生存期为 11 个月 (95% CI, 8.0-18)。⁹⁰⁹ 总缓解率为 41% (95% CI, 26%-58%)。28% 的患者证实脑脊液中 TC 清除 (11/40; 95% CI, 15%-44%)。57% (12/21) 基线评估异常患者的神经功能得到改善。66% (27/41) 的患者报告了 3 级或更高级别的不良事件。有七例因不良事件死亡，但被认为与奥希替尼不相关。

NCCN 建议

NCCN NSCLC 专家组建议，基于奥希替尼疗效，对符合条件的 *EGFR* 突变阳性 NSCLC 患者和某些 *EGFR* TKI 疾病进展患者进行 T790M (1 类) 和其他基因组耐药突变的广泛分子谱分析。基于临床试验数据和 FDA 批准，NCCN NSCLC 专家组推荐将奥希替尼 (1 类) 作为某些 *EGFR* TKI (包括厄洛替尼 [± 雷莫芦单抗或贝伐珠单抗]) 治疗期间出现疾病进展的 *EGFR* T790M 阳性转移性 NSCLC 患者的后续治疗选择 [见本讨论中的 *二线及以后 (后续) 全身治疗*]。²⁶⁶



对于携带 *EGFR* 突变、奥希替尼一线治疗期间或之后出现疾病进展的患者，取决于进展是否有症状，推荐的后续治疗包括：1) 考虑进行局部治疗 (如 SABR 或手术)；2) 继续奥希替尼治疗；或 3) 转移性 NSCLC 的一线全身治疗方案 (例如卡铂加紫杉醇)。没有数据支持在奥希替尼一线治疗进展后使用厄洛替尼 (± 雷莫芦单抗或贝伐珠单抗)、吉非替尼、阿法替尼或达克替尼。可以使用 FDA 批准的试验或在 CLIA 批准的实验室中采用其他经过验证的实验室检测对 T790M 进行评估。数据表明，进展过程中可以考虑血浆基因分型 (也称为血浆 ctDNA 检测或液体活检)，而不是组织活检来检测患者是否存在 T790M。但如果血浆 ctDNA 检测结果为阴性，则建议进行组织活检。⁹¹¹⁻⁹¹³

基于病情改善数据，NCCN NSCLC 专家组还推荐将奥希替尼 (1 类) 用于厄洛替尼 (± 雷莫芦单抗或贝伐珠单抗)、吉非替尼、阿法替尼或达克替尼治疗期间进展后出现症状性脑转移的 T790M 患者。^{266,904,914-916} 根据临床试验数据，NCCN 专家组建议，对于患有进行性 CNS 疾病或软脑膜疾病的 *EGFR* 突变患者，可以考虑使用奥希替尼 (无论 T790M 状态如何)。^{909,910}

抑制 *EGFR* S768I、L861Q 和 G719X 改变的口服 TKI

EGFR 外显子 18 G719X、外显子 21 L861Q 和外显子 20 S768I 是不太常见的 *EGFR* 突变 (10%)，它们对第一代、第二代和第三代 *EGFR* TKI 也敏感，例如阿法替尼、达克替尼、厄洛替尼、吉非替尼和奥希替尼。^{248,249,293-295,879} *EGFR* 外显子 18 G719X 突变比外显子 21 L861Q 突变更频繁；外显子 20 S768I 突变频率最低。根据表明 *EGFR* TKI 作为携带 *EGFR* S768I、L861Q 和 G719X 突变患者的一线治疗选择具有有效性的数据，NCCN NSCLC 专家组建议在所有转移性非鳞状 NSCLC 或 NSCLC NOS 患者中进行上述类型的突变检测。^{293,295,879} 可考虑对转移性鳞状细胞癌患者进行 *EGFR* S768I、L861Q 和 G719X 突变检测。

临床试验数据

2 期试验 KCSG-LU15-09 中，评估了奥希替尼一线治疗在 37 例携带不太常见的 *EGFR* 突变 (包括 S768I、L861Q 和 G719X) 的转移性 NSCLC 患者中的疗效。²⁹³ 中位 PFS 为 8.2 个月 (95% CI, 5.9–10.5 个月)。客观缓解率为 50% (18/36; 95% CI, 33%–67%)。可控制的不良事件包括皮疹、瘙痒、食欲下降、腹泻和呼吸困难。²⁹³

对几项 LUX-Lung 试验 (LUX-Lung 2、3 和 6) 的事后分析评估了阿法替尼在少数 *EGFR* L861Q、G719X 和 S768I 突变阳性转移性 NSCLC 患者中的疗效。⁸⁷⁹ 中位总生存期为 19.4 个月 (95% CI, 16.4–26.9)。在 *EGFR* S768I 突变的患者中，100% (95% CI, 63.1%–100%) 对阿法替尼出现缓解。在 *EGFR* G719X 突变的患者中，77.8% (95% CI, 52.4%–93.6%) 对阿法替尼出现客观缓解。在 *EGFR* L861Q 突变的患者中，56% (95% CI, 29.9%–80.2%) 对阿法替尼出现缓解。

NCCN 建议

根据表明 *EGFR* TKI 作为携带 *EGFR* S768I、L861Q 和 G719X 突变患者的一线治疗选择具有有效性的数据，NCCN NSCLC 专家组建议在符合条件的转移性 NSCLC 患者中进行上述类型的突变检测。^{293,295,879} 根据临床试验数据，专家组推荐将阿法替尼或奥希替尼作为携带这些不太常见的 *EGFR* 突变的转移性 NSCLC 患者的一线治疗选择 (首选)^{293,879} NCCN NSCLC 专家组对全身治疗方案进行了优先分层，并决定阿法替尼或奥希替尼是 *EGFR* L861Q、G719X 和 S768I 突变的转移性 NSCLC 患者的首选方案；其他推荐的选择包括厄洛替尼、吉非替尼或达克替尼。

抑制 *EGFR* 外显子 20 插入突变的药物

EGFR 外显子 20 突变是一个异源组；第一代、第二代或第三代 *EGFR* TKI 对大多数变体无效。不过，一些 *EGFR* 外显子 20 改变 (如 p.A763_Y764insFQEA) 对 *EGFR* TKI 敏感；p.A763_Y764insLQEA 可能



对第一代和第三代 EGFR TKI 敏感。对于大多数 *EGFR* 外显子 20 插入阳性的转移性 NSCLC 患者 (例如卡铂加紫杉醇), 通常推荐采用一线铂类化疗。^{299,301} 对免疫治疗方案的缓解率 (0%–25%) 因具体的 *EGFR* 外显子 20 插入突变而异。^{181,304} 在一线治疗后疾病进展的转移性 NSCLC 患者中, 对经典后续治疗方案 (如多西他赛) 的缓解应率很低 (14%)。

根据表明几种药物作为 *EGFR* 外显子 20 插入阳性转移性 NSCLC 患者后续治疗选择具有有效性的数据, NCCN NSCLC 专家组建议在所有转移性非鳞状 NSCLC 或 NSCLC NOS 患者中进行 *EGFR* 外显子 20 插入突变检测。^{180,181} 可考虑对转移性鳞状细胞癌患者进行 *EGFR* 外显子 20 插入突变检测。

埃万妥单抗

Amivantamab-vmjw 是一种针对 EGFR 和 MET 受体的双特异性人抗体, 可无视对 EGFR TKI 的耐药性并具有免疫细胞导向活性。¹⁸⁰

后续治疗

1 期研究 CHRYSALIS 中, 评估了对 81 例之前曾接受过一个治疗线或多个治疗线治疗的 *EGFR* 外显子 20 插入阳性转移性 NSCLC 患者使用 amivantamab-vmjw 进行后续治疗的疗效。¹⁸⁰ 报告的总缓解率为 40% (95% CI, 29%–51%), 3 例完全缓解。中位 PFS 为 8.3 个月 (95% CI, 6.5–10.9)。常见的治疗相关不良事件包括皮肤反应、输液相关反应和甲沟炎。最常见的 3 至 4 级不良事件包括低钾血症 (5% [6/114]) 以及肺栓塞、中性粒细胞减少症、腹泻和皮疹 (各占 4% [4/114])。安全评估报告了 8 例死亡 (7% [8/114])。

根据临床试验数据和 FDA 批准, NCCN NSCLC 专家组推荐将埃万妥单抗作为在使用全身治疗方案进行治疗期间或之后疾病进展的 *EGFR* 外显子 20 插入突变阳性转移性 NSCLC 患者的后续治疗选择。¹⁸⁰ 如果患者在使用埃万妥单抗时出现疾病进展, 那么专家组推荐采用莫博替尼或后续全身治疗选

择 (如白蛋白结合型紫杉醇)。如果患者之前接受过埃万妥单抗, 则他们可以接受莫博替尼作为三线或以上疗法, 反之亦然, 因为这些药物具有不同的作用机制。对于 2023 年更新 (第 1 版), NCCN 专家组增加了一个警告, 即如果患者之前仅接受过一种或未接受过这些药物, 则埃万妥单抗或莫博替尼可用作三线或以上疗法。

莫博替尼

莫博替尼是一种口服 TKI, 可选择性抑制多种 *EGFR* 和 *ERBB2 (HER2)* 外显子 20 插入突变。^{181,297}

后续治疗

1/2 期试验 (n = 114) 评估了对接受过一线铂类化疗的 *EGFR* 外显子 20 插入突变阳性转移性 NSCLC 患者使用莫博替尼进行后续治疗的疗效。^{181,297} 客观缓解率为 28% (95% CI, 20%–37%)。中位总生存期为 24 个月 (95% CI, 14.6–28.8)。脑转移患者对莫博替尼的总缓解率 (18%; 95% CI, 7%–33%) 低于无脑转移的患者 (34%; 95% CI, 23%–46%)。腹泻和皮疹是最常见的治疗相关不良事件。47% 的患者 (54/114) 报告了 3 级或 4 级治疗相关不良事件; 腹泻是最常见的 3 级或 4 级不良事件 (21% [24/114])。²⁹⁷ 据报告, 1 例死亡 (心力衰竭) 与莫博替尼治疗有关。

根据临床试验数据和 FDA 批准, NCCN NSCLC 专家组推荐将莫博替尼作为在使用初始全身治疗方案进行治疗期间或之后疾病进展的 *EGFR* 外显子 20 插入阳性转移性 NSCLC 患者的后续治疗选择。¹⁸¹ 如果患者在使用莫博替尼时出现疾病进展, 那么专家组推荐采用埃万妥单抗或后续全身治疗选择 (如白蛋白结合型紫杉醇)。如果患者之前接受过莫博替尼, 则他们可以接受埃万妥单抗作为三线或以上疗法, 反之亦然, 因为这些药物具有不同的作用机制。对于 2023 年更新 (第 1 版), NCCN 专家组增加了一个警告, 即如果患者之前仅接受过一种或未接受过这些药物, 则莫博替尼或埃万妥单抗可用作三线或以上疗法。

**抑制 EGFR 的单克隆抗体****西妥昔单抗**

西妥昔单抗是靶向 EGFR 的单克隆抗体。数据表明，对于接受厄洛替尼、阿法替尼或吉非替尼以及化疗后进展的患者，阿法替尼加西妥昔单抗方案可能有用。⁹¹⁷ 阿法替尼加西妥昔单抗方案对 T790M 阳性和阴性肿瘤患者的有效率相似 (32% vs. 25%; $P = .341$)。根据这些数据，NCCN NSCLC 专家组建议考虑将阿法替尼加西妥昔单抗作为接受阿法替尼、达克替尼、厄洛替尼 (± 贝伐单抗或雷莫芦单抗) 后或吉非替尼以及化疗后疾病进展的患者的一种选择。

大型 3 期随机试验 FLEX 中，对顺铂加长春瑞滨 ± 西妥昔单抗治疗晚期 NSCLC 患者的疗效进行了评估；大多数患者为 IV 期疾病。⁹¹⁸ 加用西妥昔单抗可略微提高总生存期 (11.3 个月 vs. 10.1 个月；死亡 HR, 0.87; 95% CI, 0.762–0.996; $P = .044$)。西妥昔单抗治疗组患者 4 级事件较对照组增加 (62% vs. 52%, $P < .01$)。西妥昔单抗还与 2 级痤疮样皮疹相关。

基于临床数据，NCCN NSCLC 专家组不推荐西妥昔单抗加顺铂加长春瑞滨方案。⁹¹⁸ 这种基于西妥昔单抗的治疗方案获益很小，难以实施，患者对该治疗方案的耐受性较其他治疗方案差；例如，几乎 40% 的患者发生 4 级中性粒细胞减少症。⁷¹⁴ 患者可能还患有合并症，如肾脏功能不佳，妨碍其接受顺铂治疗。由于担心毒性，在美国通常不使用顺铂加长春瑞滨 ± 西妥昔单抗。^{714,732,918} 尽管据报告 FLEX 试验结果具有统计学意义，但专家组成员认为这些结果并无临床意义。⁷¹⁴ NCCN NSCLC 专家组不建议转移性 NSCLC 患者使用顺铂加长春瑞滨或卡铂加长春瑞滨方案。

抑制 ERBB2 (HER2) 突变的单克隆抗体药物偶联物**曲妥珠单抗抗体-药物偶联物**

曲妥珠单抗抗体-药物偶联物 (也称为 TDM1) 是一种人源化抗体药物偶联物，由靶向 HER2 的抗体 (免疫球蛋白 G1) trastuzumab 和微管抑制剂 emtansine 组成。一项 2 期篮子试验评估了曲妥珠单抗抗体-药物偶联物在 *ERBB2* (*HER2*) 突变转移性 NSCLC 患者中的疗效。^{170,919} 部分缓解率为 44% (95% CI, 22%–69%)。中位 PFS 为 5 个月 (95% CI, 3–9)。轻微毒性 (1–2 级) 包括输注反应、血小板减少症和转氨酶升高；未报告治疗相关死亡。患者 ($n = 18$) 主要为女性 (72%)，不吸烟，组织学均为腺癌。另一项研究在 22 例携带 *ERBB2* (*HER2*) 外显子 20 突变的转移性 NSCLC 患者中评估了曲妥珠单抗抗体-药物偶联物的作用。⁹²⁰ 曲妥珠单抗抗体-药物偶联物的总缓解率为 38% (95% CI, 23%–56%)。中位总生存期为 8.1 个月。

Fam-Trastuzumab Deruxtecan-nxki

Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki 是一种人源化单克隆抗体药物偶联物，由与 deruxtecan 连接的 trastuzumab 组成，deruxtecan 是一种拓扑异构酶 I 抑制剂；这种药物在被癌细胞中的肽分解之前保持稳定。¹⁷¹ 2 期研究 DESTINY-Lung01 中，评估了 fam-trastuzumab deruxtecan-nxki 对 91 例 *ERBB2* 突变转移性非鳞状 NSCLC 患者的疗效。^{171,921,922} 大多数患者有 *ERBB2* (*HER2*) 外显子 20 插入突变 (86%)；66% 为女性，57% 从不吸烟，36% 在基线时有 CNS 转移，并且所有人都患有非鳞状 NSCLC。最新结果显示，fam-trastuzumab deruxtecan-nxki 的总缓解率为 55% (95% CI, 44%–65%)；大多数患者接受过既往治疗。¹⁷¹ 然而，在没有 *ERBB2* (*HER2*) 突变的患者中也发现了应答。中位总生存期为 17.8 个月 (95% CI, 13.8–22.1)。¹⁷¹ 46% 的患者发生 ≥ 3 级的不良事件，包括中性粒细胞减少症 (19%)。两例患者死于药物相关的间质性肺炎。

**NCCN 建议**

根据临床试验数据和 FDA 批准，NCCN NSCLC 专家组推荐将 fam-trastuzumab deruxtecan-nxki 作为转移性 NSCLC 伴 *ERBB2 (HER2)* 突变患者的后续治疗选择。^{171,921,922} NCCN NSCLC 专家组还建议将曲妥珠单抗抗体-药物偶联物作为 *ERBB2 (HER2)* 突变阳性转移性 NSCLC 患者的后续治疗选择。专家组对 *ERBB2 (HER2)* 突变阳性转移性 NSCLC 患者的推荐治疗方案进行了优先分层，并投票认为 fam-trastuzumab deruxtecan-nxki 是首选后续治疗方案；曲妥珠单抗抗体-药物偶联物是另一种推荐后续治疗方案。NCCN NSCLC 专家组不推荐使用曲妥珠单抗或阿法替尼单药治疗 *ERBB2 (HER2)* 突变患者，因为使用这些药物时，缓解率较低且疗效较差。^{923,924}

根据临床试验数据和 FDA 对 fam-trastuzumab deruxtecan-nxki 的批准，NCCN NSCLC 专家组建议对所有转移性非鳞状 NSCLC 或 NSCLC NOS 患者进行 *ERBB2 (HER2)* 突变检测。可以考虑对转移性鳞状细胞癌患者检测这些生物标志物。此前，*ERBB2 (HER2)* 突变被列为新兴生物标志物，但现在因为 FDA 的批准而被列入标准清单。有资源可用于评估 *ERBB2 (HER2)* 突变是否致癌或可能致癌 (参见 oncoKB.org)。专家组建议转移性 NSCLC 和 *ERBB2 (HER2)* 突变患者的一线治疗采用铂基化疗联合或不联合免疫治疗。数据表明，*ERBB2* 突变患者对一线免疫治疗方案有缓解。³⁰⁸ *ERBB2 (HER2)* 外显子 20 插入突变患者对免疫治疗的反应在 7% 至 27% 之间。^{186,925}

抑制 KRAS 突变的口服 TKI

KRAS 是一种具有 GTP 酶活性的 G-蛋白，是 MAP/ERK 通路的一部分；KRAS 点突变最常发生在密码子 12。数据表明，北美人群中约 25% 的腺癌患者携带 *KRAS* 突变；*KRAS* 是该人群中最常见的突变。^{121,177,213,309,310} 与许多其他可操作的突变 (如 *EGFR* 突变、*ALK* 重排) 不同，*KRAS* 突变的高发生率与吸烟有关。³¹¹ 根据表明阿达格拉西布和索托拉西布作为 *KRAS*

p.G12C 突变阳性转移性 NSCLC 患者后续治疗方案具有有效性的数据，NCCN NSCLC 专家组建议在所有转移性非鳞状 NSCLC 或 NSCLC NOS 患者中进行 *KRAS* 突变检测。可以考虑对转移性鳞状细胞癌患者行 *KRAS* 突变检测。

阿达格拉西布

阿达格拉西布是一种口服 RAS GTPase 家族抑制剂，可抑制先前接受过联合化疗方案 (± 免疫治疗) 治疗的转移性 NSCLC 患者的 *KRAS* p.G12C 突变。阿达格拉西布的半衰期长达 23 小时。一项 2 期研究在 116 例既往接受过铂基化疗 (± 免疫治疗) 的 *KRAS* p.G12C 突变阳性晚期 NSCLC 患者中评估了阿达格拉西布作为后续治疗的疗效。³¹⁷ 大多数患者为转移性 NSCLC (89%)；少数为局部晚期 NSCLC (11%)。腺癌是最常见的组织学类型 (97%)。大多数患者既往吸烟 (86%)，少数目前吸烟 (9.5%)。中位总生存期为 12.6 个月 (95% CI, 9.2–19.2)。客观缓解率为 42.9% (95% CI, 33.5%–52.6%)。颅内缓解率为 33.3% (95% CI, 18.0%–51.8%)。44.8% (52/116) 的患者发生了 3 级或更高级别的不良事件，包括贫血、肺炎、呼吸困难、急性肾损伤、低钠血症、疲劳、恶心以及 ALT 和 AST 水平升高。两例死亡 (一例死于心力衰竭，一例死于肺出血)。

对于 2023 年更新 (第 1 版)，根据临床试验数据和 FDA 批准，NCCN NSCLC 专家组推荐将阿达格拉西布作为特定接受铂类化疗 (± 免疫治疗) 治疗后疾病进展的 *KRAS* p.G12C 突变的转移性 NSCLC 患者的后续治疗选择。³¹⁷ 不过，尚未针对 *KRAS* G12C 以外的突变评估对阿达格拉西布的反应性。NCCN 专家组澄清，如果患者既往未接受过 *KRAS* p.G12C 靶向治疗，则阿达格拉西布可用作三线或以上治疗。由于阿达格拉西布和索托拉西布具有相似的作用机制，因此不建议在阿达格拉西布进展后改用索托拉西布。



索托拉西布

索托拉西布是一种口服 RAS 抑制剂，可抑制先前接受过联合化疗方案 (± 免疫治疗) 治疗的转移性 NSCLC 患者的 *KRAS* p.G12C 突变。索托拉西布的半衰期为 5 小时。CodeBreak 200 是一项随机 3 期试验，在 345 例既往接受过铂基化疗加免疫治疗的 *KRAS* p.G12C 突变阳性晚期 NSCLC 患者中评估了索托拉西布对比多西他赛作为后续治疗的疗效。³¹⁸ 接受索托拉西布患者的中位 PFS 为 5.6 个月 (95% CI, 4.3–7.8)，而接受多西他赛的患者为 4.5 个月 (95% CI, 3.0–5.7) (HR, 0.66; 95% CI, 0.51–0.86; $P = 0.0017$)。一项 2 期研究在 126 例既往接受过铂基化疗 (± 免疫治疗) 的 *KRAS* p.G12C 突变阳性晚期 NSCLC 患者中评估了索托拉西布作为后续治疗的疗效。³¹⁹ 腺癌是最常见的组织学类型 (95%)。大多数患者既往吸烟 (81%)，少数目前吸烟 (12%)。中位总生存期为 12.5 个月 (95% CI, 10.0–无法评估)。缓解率为 37.1% (95% CI, 28.6%–46.2%)。19.8% (25/126) 的患者发生治疗相关 3 级不良事件，包括腹泻、ALT 和 AST 水平升高；发生了一起 4 级事件 (呼吸困难和肺炎)。

根据临床试验数据和 FDA 批准，NCCN NSCLC 专家组推荐将索托拉西布作为特定接受铂类化疗 (± 免疫治疗) 治疗后疾病进展的 *KRAS* p.G12C 突变的转移性 NSCLC 患者的后续治疗选择。³¹⁹ 不过，尚未针对 *KRAS* G12C 以外的突变评估对索托拉西布的反应性。对于 2023 年更新 (第 1 版)，NCCN 专家组澄清，如果患者既往未接受过针对 *KRAS* p.G12C 突变的靶向治疗，则建议将索托拉西布作为三线或以上治疗。由于索托拉西布和阿达格拉西布具有相似的作用机制，因此不建议在索托拉西布进展后改用阿达格拉西布。

抑制 *MET*ex14 跳跃突变的口服 TKI

MET 的致癌驱动基因组改变包括 *MET*ex14 跳跃突变、*MET* GCN 增加或扩增，以及 *MET* 蛋白过度表达 (见本讨论中的 *MET* 基因组改变)。根据临床试验数据和 FDA 对几种药物的批准，NCCN 专家组建议在符合条件的转

移性 NSCLC 患者中进行 *MET*ex14 跳跃突变检测。^{172,327,835} 尽管高水平 *MET* 扩增是 NCCN Guidelines 中的新兴生物标志物，但根据临床试验数据，专家组认为最佳生物标志物测试应包括该生物标志物。^{167-169,172} 需要注意的是，高水平 *MET* 扩增的定义正在不断演变，可能会因使用的检测方法而异。使用 NGS 时，大于 10 的拷贝数与高水平 *MET* 扩增一致。

卡马替尼

卡马替尼是一种口服 TKI，可选择性抑制 *MET* 基因组改变。已在晚期 NSCLC 患者的 1 期和 2 期研究中对卡马替尼进行了评估。^{172,326,926,927} 2 期研究 GEOMETRY 中，在 *MET* 基因组改变患者的不同队列中评估了卡马替尼，包括 *MET*ex14 跳跃突变患者以及 *EGFR* 和 *ALK* 基因组改变为野生型的 IIIB 或 IV 期 NSCLC 患者。^{172,326} GEOMETRY 的最新结果显示，在 28 例 *MET*ex14 跳跃突变患者中，卡马替尼一线治疗的总缓解率为 68% (95% CI, 48%–84%)；一线治疗的中位 PFS 为 9.13 个月 (5.52–13.9 个月)。¹⁷² 在 69 例 *MET*ex14 跳跃突变患者中，卡马替尼后续治疗的总缓解率为 41% (95% CI, 29%–53%)；后续治疗的中位 PFS 为 5.42 个月 (95% CI, 4.17–6.97 个月)。¹⁷² GEOMETRY 的最新结果表明，卡马替尼对脑转移患者有效。^{172,926} 在脑转移患者中，54% (7/13) 对卡马替尼有反应；4 例患者脑部完全缓解。不过，43% (3/7) 疾病有缓解的患者既往接受过放疗。¹⁷² 所有队列中 *MET*ex14 跳跃突变患者的常见不良事件包括外周水肿 (65%)、恶心 (46%) 和呕吐 (26%)，但这些事件大多为 1 至 2 级。¹⁷² 75% 的患者发生 3 至 4 级不良事件。发生了 1 例与治疗相关的死亡。在不禁食的情况下给药卡马替尼时，胃肠道不良事件较少。

根据临床试验数据和 FDA 批准，NCCN NSCLC 专家组推荐将卡马替尼作为转移性 NSCLC 和 *MET*ex14 跳跃突变患者的一线治疗或后续治疗选择 (首选)。^{172,326,926} 如果之前未给予卡马替尼、特泊替尼或克唑替尼一线治疗，则可以将卡马替尼用作后续治疗选择。专家组对 *MET*ex14 跳跃突变阳性转移性 NSCLC 患者的推荐方案进行了优先分层，并决定卡马替尼和特泊



替尼是首选的一线治疗或后续治疗选择。专家组将克唑替尼优先分层为在某些情况下对一线治疗或后续治疗选择有用。³²⁷对全身治疗方案进行了优先分层，认为在某些情况下作为一线治疗方案(例如卡铂加紫杉醇)有用。这些铂类双药可作为对卡马替尼、特泊替尼或克唑替尼出现疾病进展的患者的后续治疗。

GEOMETRY 还评估了卡马替尼在高水平 *MET* 扩增转移性 NSCLC 患者中的疗效。¹⁷²卡马替尼一线治疗的缓解率为 40% (95% CI, 16%–68%)；卡马替尼二线治疗的缓解率为 29% (95% CI, 19%–41%)。所有队列中高水平 *MET* 扩增患者的不良事件包括外周水肿 (49%)、呕吐 (30%) 和恶心 (48%)；这些事件大多为 1 级或 2 级。68% 的患者发生 3 至 4 级不良事件。根据临床试验数据，NCCN 专家组推荐卡马替尼、克唑替尼和特泊替尼用于转移性 NSCLC 和高水平 *MET* 扩增 (GCN ≥10) 的患者。^{167-169,172}如前所述，高水平 *MET* 扩增是 NCCN Guidelines 中的新兴生物标志物。

克唑替尼

克唑替尼是一种口服 TKI，可抑制一些 *MET* 酪氨酸激酶 (高水平 *MET* 扩增或 *MET* 扩增)、*ALK* 重排和 *ROS1* 重排；该药已获得 FDA 批准用于存在 *ALK* 或 *ROS1* 重排的转移性 NSCLC 患者。2 期研究对克唑替尼用于 69 例 *METex14* 跳跃突变为阳性的晚期 NSCLC 患者进行了评估。³²⁷客观缓解率为 32% (95% CI, 21%–45%)。中位 PFS 为 7.3 个月 (95% CI, 5.4–9.1 个月)。

根据这些数据，NCCN NSCLC 专家组推荐将克唑替尼作为转移性 NSCLC 和 *METex14* 跳跃突变患者的一线治疗或后续治疗选择 (在某些情况下有用)。³²⁷如果之前未将克唑替尼、特泊替尼或卡马替尼作为 *METex14* 跳跃突变阳性转移性 NSCLC 的一线治疗，则克唑替尼可用作后续治疗选择。根据临床试验数据，专家组对 *METex14* 跳跃突变阳性转移性 NSCLC 患者的推荐方案进行了优先分层，并决定卡马替尼和特泊替尼是首选的一线治疗或后续治疗选择。专家组决定，克唑替尼在某些情况下作为一线治疗或后续治

疗选择有用。³²⁷也将全身治疗方案推荐为在某些情况下对一线治疗 (例如卡铂加紫杉醇) 有用。这些铂类双药可作为对卡马替尼、特泊替尼或克唑替尼出现疾病进展的患者的后续治疗选择。根据临床试验数据，NCCN 专家组也推荐卡马替尼、克唑替尼和特泊替尼用于高水平 *MET* 扩增 (GCN ≥10) 阳性转移性 NSCLC 患者。^{167-169,172}

特泊替尼

特泊替尼是一种口服 TKI，可选择性抑制 *METex14* 跳跃突变和高水平 *MET* 扩增 (见本讨论中的 *MET* 基因组改变)。2 期研究 VISION 中，评估了特泊替尼在 *METex14* 跳跃突变患者中的疗效；患者主要患有 *EGFR* 和 *ALK* 基因组改变为野生型 (阴性) 的 IV 期 NSCLC。^{169,835,928}特泊替尼的缓解率为 46% (95% CI, 36%–57%)；联合活检组 (组织活检加血浆 ctDNA) 的 PFS 为 8.5 个月 (95% CI, 6.7-11)。特泊替尼组中有 28% 的患者发生了 ≥3 级的不良事件，例如外周水肿 (7%)；由于外周水肿、胸腔积液或呼吸困难，11% 的患者不得不永久停用特泊替尼。发生了 1 例与治疗相关的死亡。VISION 试验的另一个队列在 24 例 *MET* 扩增但无 *METex14* 跳跃突变的晚期 NSCLC 的患者中评估了特泊替尼。¹⁶⁹初步数据表明总缓解率约为 42% (10/24)。

根据临床试验数据和 FDA 批准，NCCN NSCLC 专家组推荐将特泊替尼作为符合条件的 *METex14* 跳跃突变为阳性的转移性 NSCLC 患者的一线治疗或后续治疗选择 (首选)。⁸³⁵如果先前未给予特泊替尼、卡马替尼或克唑替尼一线治疗，则特泊替尼可用作 *METex14* 跳跃突变阳性转移性 NSCLC 的后续治疗选择。根据临床试验数据，NCCN NSCLC 专家组对 *METex14* 跳跃突变阳性转移性 NSCLC 患者的推荐方案进行了优先分层，并决定卡特泊替尼和卡马替尼是首选的一线治疗或后续治疗选择。^{172,835}根据初步数据，NCCN NSCLC 专家组推荐将特泊替尼用于晚期 NSCLC 和高水平 *MET* 扩增的患者；在这种情况下，卡马替尼和克唑替尼也是推荐选择。^{167-169,172}如前所述，高水平 *MET* 扩增是 NCCN Guidelines 中的新兴生物标志物。



抑制 *NTRK1/2/3* 基因融合的口服 TKI

NTRK1/2/3 基因融合编码 *TRK* 融合蛋白，充当各种实体瘤 (包括肺、唾液腺、甲状腺和肉瘤) 的致癌驱动因子 (见本讨论中的 *NTRK1/2/3* 基因融合)。³³⁰ 根据临床试验数据，NCCN 专家组建议对所有转移性非鳞状 NSCLC 或 NSCLC NOS 患者进行 *NTRK1/2/3* 基因融合检测。可考虑对转移性鳞状细胞癌患者进行 *NTRK1/2/3* 基因融合检测。

恩曲替尼

恩曲替尼是一种口服 TKI，可抑制无法切除或转移性疾病年轻和老年患者的多种实体瘤中的 *TRK* 融合蛋白；因此，恩曲替尼被视为与年龄和肿瘤类型无关的治疗方法。已在多项 1 期和 2 期试验 (2 期 STARTRK-2 试验、1 期 STARTRK-1 试验和 1 期 ALKA-372-001 试验) 中，对恩曲替尼治疗 *NTRK* 基因融合阳性转移性 NSCLC 患者进行了评估。^{333,350,929} 来自这 3 项试验中 10 例 *NTRK* 基因融合阳性 NSCLC 患者的汇总数据显示，恩曲替尼治疗的总缓解率为 70% (95% CI, 35%-93%；7/10：7/7 腺癌 NSCLC, 0/3 鳞状细胞癌，未分类或未分化 NSCLC)；1 例完全缓解。³³³ 大多数 *NTRK* 基因融合阳性 NSCLC 患者 (70%) 既往已接受过一线或多线治疗。在 6 例 CNS 疾病患者中，恩曲替尼的颅内缓解率为 67% (4/6；2 例完全缓解，2 例部分缓解)。恩曲替尼在多种实体瘤中的 3 级不良反应包括贫血和体重增加。3 例患者发生 4 起不良事件 (即 AST 升高、ALT 升高、尿酸升高、高尿酸血症)。神经系统疾病是最常见的治疗相关严重不良事件 (4% [3/68] 和 3% [10/355])。未报告治疗相关死亡。

基于这些数据，NCCN NSCLC 专家组推荐将恩曲替尼作为 *NTRK1/2/3* 基因融合阳性转移性 NSCLC 的一线治疗或后续治疗选择。³³³ 如果之前未给予拉罗替尼或恩曲替尼一线治疗，则可以将恩曲替尼用作后续治疗选择。NCCN NSCLC 专家组对 *NTRK1/2/3* 基因融合阳性转移性 NSCLC 患者的推荐方案进行了优先分层，并决定恩曲替尼和拉罗替尼是首选的一线治疗选择。对于 *NTRK1/2/3* 基因融合患者，也推荐使用全身治疗方案 (在某些情

况下有用)；可以使用与转移性 NSCLC 患者相同的初始全身治疗方案 (例如卡铂加紫杉醇)。

拉罗替尼

拉罗替尼为口服 TKI，可在无法切除或转移性疾病的年轻和老年患者抑制多种实体瘤中的 *TRK* 融合蛋白；因此，拉罗替尼是一种与年龄和肿瘤类型无关的治疗方法。³³⁰ 一项针对 55 例 *NTRK* 基因融合阳性多种实体瘤患者的研究表明，拉罗替尼的总缓解率为 75% (95% CI, 61%-85%)。³³⁰ 最新分析表明，一年后 90% 的患者仍然存活，18% 的患者完全缓解，69% 的患者仍然缓解，58% 的患者无疾病进展。⁸³⁴ 另外 35 例 *NTRK* 基因融合阳性患者的总缓解率为 74%。⁸³⁴ 不足 3% 的患者发生 3 至 4 级不良反应。对儿童和成人患者的综合分析报告，总缓解率为 79% (95% CI, 72%-85%)。

根据这些数据，NCCN NSCLC 专家组推荐将拉罗替尼作为 *NTRK1/2/3* 基因融合阳性转移性 NSCLC 患者的一线治疗或后续治疗选择。^{330,834} 如果先前未给予恩曲替尼一线治疗，则拉罗替尼可用作 *NTRK1/2/3* 基因融合阳性转移性 NSCLC 患者的后续治疗选择。专家组对 *NTRK1/2/3* 基因融合阳性转移性 NSCLC 患者的全身治疗方案进行了优先分层，并决定拉罗替尼和恩曲替尼是首选的一线治疗方案。其他全身治疗方案 (例如卡铂加紫杉醇) 也被推荐为一线或后续治疗选择，并被归类为在某些情况下有用。

抑制 *RET* 重排的口服 TKI

此前，因为有更好的治疗选择，专家组删除了作为 *RET* 重排阳性转移性 NSCLC 治疗选择的凡德他尼。^{343,344}

卡博替尼

卡博替尼是一种口服 TKI，可抑制 *RET* 重排，但也可抑制其他激酶。2 期研究对卡博替尼用于 26 例患者进行了评估。^{341,342,930} 总体缓解率为 28% (95% CI, 12%-49%)。多例患者 (19 [73%]) 因不良事件需要减量。最常见的 3 级不良事件包括脂肪酶升高 (4 例 [15%])、ALT 升高 (2 例 [8%])、



血小板计数减少 (2 例 [8%]) 和低磷血症 (2 例 [8%])。根据这些数据，NCCN NSCLC 专家组推荐将卡博替尼作为 *RET* 重排为阳性的转移性 NSCLC 的一线治疗或后续治疗选择 (在某些情况下有用)。^{341,342} 如果之前未对 *RET* 重排为阳性的转移性 NSCLC 给予普拉替尼、塞尔帕替尼或卡博替尼，则可将卡博替尼作为后续治疗选择。

普拉替尼

普拉替尼是一种口服 TKI，可选择性抑制 *RET* 重排。ARROW 是一项 1/2 期研究，对普拉替尼用于转移性 NSCLC 和 *RET* 重排患者进行了评估。³³⁹ 普拉替尼一线治疗的总缓解率为 70% (19/27; 95% CI, 50%–86%); 3 例患者 (11%) 完全缓解。普拉替尼二线治疗的总缓解率为 61% (53/87; 95% CI, 50%–71%); 5 例患者 (6%) 完全缓解。9 例患者具有可测量的脑转移，其中 56% 对普拉替尼出现缓解; 3 例患者出现颅内完全缓解。普拉替尼的 3 级或以上不良事件包括贫血 (10%)、中性粒细胞减少症 (18%) 和高血压 (11%)。普拉替尼的常见不良事件包括 AST 水平升高 (31%)、ALT 水平升高 (21%)、贫血 (22%)、高血压 (20%)、便秘 (21%) 和中性粒细胞减少症 (19%)。只有 4% 的患者 (5/132) 因副作用而必须停止服用普拉替尼。未报告治疗相关死亡。根据临床试验数据和 FDA 批准，NCCN NSCLC 专家组推荐将普拉替尼作为 *RET* 重排为阳性的转移性 NSCLC 患者的一线或后续治疗选择 (首选)。³³⁹ 如果先前未给予普拉替尼、塞尔帕替尼或卡博替尼一线治疗，则普拉替尼可用作 *RET* 重排阳性转移性 NSCLC 患者的后续治疗选择。

塞尔帕替尼 (Selpercatinib)

塞尔帕替尼是一种口服 TKI，可选择性抑制 *RET* 重排。1/2 期研究 Libretto-001 中，对塞尔帕替尼用于 *RET* 重排 NSCLC 患者进行了评估。^{340,931} Libretto-001 的最新结果显示，塞尔帕替尼一线治疗的总缓解率为 85% (33/39; 95% CI, 70%–94%)。³⁴⁰ 塞尔帕替尼二线治疗的总缓解率为 64% (67/105; 95% CI, 54%–73%); 中位 PFS 为 18.4 个月 (95%

CI, 16.4–24.8)。脑转移患者中，91% (10/11) 对塞尔帕替尼出现缓解。塞尔帕替尼常见的 3 级或以上不良事件包括高血压 (14%)、肝酶水平升高 (12%)、低钠血症 (6%) 和淋巴细胞减少 (6%)。只有 2% 的患者 (12/531) 因副作用而必须停止服用塞尔帕替尼。

根据临床试验数据和 FDA 批准，NCCN NSCLC 专家组推荐将塞尔帕替尼作为 *RET* 重排为阳性的转移性 NSCLC 患者的一线或后续治疗选择 (首选)。^{926,931} 如果先前未给予塞尔帕替尼、普拉替尼或卡博替尼一线治疗，则塞尔帕替尼可用作 *RET* 重排阳性转移性 NSCLC 患者的后续治疗选择。

优先分层

根据临床试验数据，NCCN NSCLC 专家组对 *RET* 重排阳性转移性 NSCLC 的推荐方案进行了优先分层，并决定塞尔帕替尼和普拉替尼是首选的一线或后续治疗选择。^{339,340} 专家组决定卡博替尼在某些情况下有用。如果之前未对 *RET* 重排为阳性的转移性 NSCLC 给予塞尔帕替尼、普拉替尼或卡博替尼一线治疗，则可将这些药物作为后续治疗选择。还推荐将全身治疗方案 (其他推荐方案) 作为 *RET* 重排为阳性的转移性 NSCLC 患者的一线治疗选择; 这些全身治疗方案包括铂类双药 (例如卡铂加紫杉醇)。这些铂类双药可作为对普拉替尼、塞尔帕替尼或卡博替尼出现疾病进展的患者的后续治疗。

抑制 *ROS1* 重排的口服 TKI

尽管 *ROS1* 是一种独特的受体酪氨酸激酶，但它与 ALK 和胰岛素受体家族的成员非常相似。^{345,346} 据估计，大约 1% 至 2% 的 NSCLC 患者会发生 *ROS1* 基因重排。³⁴⁶⁻³⁴⁹ 根据临床试验数据和 FDA 对几种药物的批准，NCCN 专家组建议对所有转移性非鳞状 NSCLC 或 NSCLC NOS 患者进行 *ROS1* 重排检测。^{330,332,350,357,834,929} 可考虑对转移性鳞状细胞癌患者进行 *ROS1* 重排检测。根据临床试验数据和 FDA 批准，专家组推荐了四种用于



ROS1 阳性转移性 NSCLC 患者的药物—塞瑞替尼、克唑替尼、恩曲替尼和劳拉替尼，这些将在以下章节中进行描述。

塞瑞替尼

塞瑞替尼为第二代口服 TKI，可抑制 *ALK* 和 *ROS1* 重排。⁸⁴⁸ 一项 2 期试验中，对 *ROS1* 重排的 NSCLC 患者 (可评估 $n = 28$) 接受塞瑞替尼一线治疗进行了评估。⁸⁴⁸ 塞瑞替尼治疗患者报告 1 例完全缓解、19 例部分缓解 (总缓解率 62% [95% CI, 45%-77%])。克唑替尼初治患者 PFS 为 19.3 个月 (95% CI, 1–37)，所有患者为 9.3 个月 (95% CI, 0–22)。中位总生存期为 24 个月 (95% CI, 5-43)。

根据临床试验数据，NCCN NSCLC 专家组推荐将塞瑞替尼作为 *ROS1* 阳性转移性 NSCLC 患者的一线治疗选择。⁸⁴⁸ 如果在给予一线全身治疗 (例如卡铂加紫杉醇) 之前或期间发现 *ROS1* 重排，则可以选择塞瑞替尼。NCCN NSCLC 专家组对 *ROS1* 阳性转移性 NSCLC 患者的一线治疗选择进行了优先分层。专家组决定，对于 *ROS1* 阳性转移性 NSCLC 患者，克唑替尼和恩曲替尼是一线治疗的首选药物，因为它们耐受性更好，已在更多患者中进行过评估，并已获得 FDA 批准。塞瑞替尼是 *ROS1* 阳性转移性 NSCLC 患者的“其他推荐”选择。推荐劳拉替尼作为对塞瑞替尼、克唑替尼或恩曲替尼耐药的某些 *ROS1* 阳性转移性 NSCLC 患者的后续治疗选择。³⁵⁸ 不过，对于克唑替尼或塞瑞替尼治疗后出现 CNS 进展的患者，建议将恩曲替尼作为后续治疗选择。

克唑替尼

克唑替尼是第一代口服 TKI，可抑制 *ALK* 重排、*ROS1* 重排和一些 *MET* 酪氨酸激酶 (高水平 *MET* 扩增或 *METex14* 跳跃突变)。^{192,221,320,851-855} 克唑替尼对 *ROS1* 重排患者非常有效，包括完全缓解在内，缓解率约为 70% 至 80%。^{192,346,351,932,933} 一项 2 期试验中，对克唑替尼用于 127 例接受 ≤ 3 线治疗方案的 *ROS1* 阳性晚期 NSCLC 东亚患者进行了评估。总缓解率为

72% (95% CI, 63%-79%)，其中 17 例完全缓解。中位缓解时间为 19.7 个月 (95% CI, 14.1-未达到)。中位 PFS 为 15.9 个月 (95% CI, 12.9-24.0)。⁹³³

PROFILE 1001 是一项 2 期研究，在 50 例晚期 NSCLC 和 *ROS1* 重排患者中评估了克唑替尼。³⁴⁶ 克唑替尼的客观缓解率为 72% (95% CI, 58%-84%)；3 例完全缓解、33 例部分缓解。³⁴⁶ 中位缓解持续时间为 17.6 个月 (95% CI, 14.5-未达到)，中位 PFS 为 19.2 个月 (95% CI, 14.4-未达到)。PROFILE 1001 的最新结果报告，克唑替尼的总缓解率为 72% (95% CI, 58%-83%)，53 例 *ROS1* 阳性晚期 NSCLC 患者中，6 例确认完全缓解。²⁵ 中位总生存期为 51.4 个月 (95% CI, 29.3-未达到)。未报告 ≥ 4 级治疗相关不良事件。

EUCROSS 研究报告，30 例 *ROS1* 阳性晚期 NSCLC 患者接受克唑替尼治疗后，总缓解率为 70% (21/30；95% CI, 51%–85%)。⁹³² 97% (33/34) 的患者发生了治疗相关不良事件。一项针对 IV 期 NSCLC 和 *ROS1* 重排患者 (可评估 $n = 30$) 的欧洲回顾性研究也

评估了克唑替尼。5 例完全缓解 (总缓解率为 80%；疾病控制率为 86.7%)。中位 PFS 为 9.1 个月。多例患者 ($n = 26$) 接受了培美曲塞 (单药或与铂联用，克唑替尼治疗前或治疗后给药)，缓解率为 57.7%，中位 PFS 为 7.2 个月。

基于表明几种药物对 *ROS1* 重排患者具有有效的数据以及 FDA 批准，NCCN NSCLC 专家组推荐对某些转移性 NSCLC 患者进行 *ROS1* 检测 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *分子和生物标志物分析原则*)。^{192,346,351} 根据临床试验数据和 FDA 批准，NCCN NSCLC 专家组推荐将克唑替尼作为 *ROS1* 阳性转移性 NSCLC 患者的一线治疗选择。^{25,346,932,933} 如果在给予一线全身治疗 (例如卡铂加紫杉醇) 之前或期间发现 *ROS1* 重排，则克唑替尼为首选药物。NCCN NSCLC 专家组决定，对于 *ROS1* 阳性转移性 NSCLC



患者，与塞瑞替尼相比，克唑替尼和恩曲替尼是一线治疗的首选药物，因为它们耐受性更好，已经在更多患者中进行了评估，并获得了 FDA 批准。对于克唑替尼、塞瑞替尼或恩曲替尼耐药的 *ROS1* 阳性转移性 NSCLC 患者，推荐劳拉替尼作为后续治疗选择。³⁵⁸ 不过，对于克唑替尼或塞瑞替尼治疗后出现 CNS 进展的患者，建议将恩曲替尼作为后续治疗选择。³⁵⁹

克唑替尼是第一代口服 TKI，可抑制 *ALK* 重排、*ROS1* 重排和一些 *MET* 酪氨酸激酶 (高水平 *MET* 扩增或 *MET*ex14 跳跃突变)。^{192,221,320,851-855} 克唑替尼对 *ROS1* 重排患者非常有效，包括完全缓解在内，缓解率约为 70% 至 80%。^{192,346,351,932,933} 一项 2 期试验中，对克唑替尼用于 127 例接受 ≤ 3 线治疗方案的 *ROS1* 阳性晚期 NSCLC 东亚患者进行了评估。总缓解率为 72% (95% CI, 63%-79%)，其中 17 例完全缓解。中位缓解时间为 19.7 个月 (95% CI, 14.1-未达到)。中位 PFS 为 15.9 个月 (95% CI, 12.9-24.0)。⁹³³

PROFILE 1001 是一项 2 期研究，在 50 例晚期 NSCLC 和 *ROS1* 重排患者中评估了克唑替尼。³⁴⁶ 克唑替尼的客观缓解率为 72% (95% CI, 58%-84%)；3 例完全缓解、33 例部分缓解。³⁴⁶ 中位缓解持续时间为 17.6 个月 (95% CI, 14.5-未达到)，中位 PFS 为 19.2 个月 (95% CI, 14.4-未达到)。PROFILE 1001 的最新结果报告，克唑替尼的总缓解率为 72% (95% CI, 58%-83%)，53 例 *ROS1* 阳性晚期 NSCLC 患者中，6 例确认完全缓解。²⁵ 中位总生存期为 51.4 个月 (95% CI, 29.3-未达到)。未报告 ≥ 4 级治疗相关不良事件。

EUCROSS 研究报告，30 例 *ROS1* 阳性晚期 NSCLC 患者接受克唑替尼治疗后，总缓解率为 70% (21/30；95% CI, 51%-85%)。⁹³² 97% (33/34) 的患者发生了治疗相关不良事件。一项对 *ROS1* 重排 IV 期 NSCLC 患者的欧洲回顾性研究 (可评估 n = 30) 也对克唑替尼进行了评估。¹⁹² 5 例完全缓解 (总缓解率为 80%；疾病控制率为 86.7%)。中位 PFS 为 9.1 个月。多例患

者 (n = 26) 接受了培美曲塞 (单药或与铂联用，克唑替尼治疗前或治疗后给药)，缓解率为 57.7%，中位 PFS 为 7.2 个月。

基于表明几种药物对 *ROS1* 重排患者具有有效的数据以及 FDA 批准，NCCN NSCLC 专家组推荐对某些转移性 NSCLC 患者进行 *ROS1* 检测 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *分子和生物标志物分析原则*)。^{192,346,351} 根据临床试验数据和 FDA 批准，NCCN NSCLC 专家组推荐将克唑替尼作为 *ROS1* 阳性转移性 NSCLC 患者的一线治疗选择。^{25,346,932,933} 如果在给予一线全身治疗 (例如卡铂加紫杉醇) 之前或期间发现 *ROS1* 重排，则克唑替尼为首选药物。NCCN NSCLC 专家组决定，对于 *ROS1* 阳性转移性 NSCLC 患者，与塞瑞替尼相比，克唑替尼和恩曲替尼是一线治疗的首选药物，因为它们耐受性更好，已经在更多患者中进行了评估，并获得了 FDA 批准。对于克唑替尼、塞瑞替尼或恩曲替尼耐药的 *ROS1* 阳性转移性 NSCLC 患者，推荐劳拉替尼作为后续治疗选择。³⁵⁸ 不过，对于克唑替尼或塞瑞替尼治疗后出现 CNS 进展的患者，建议将恩曲替尼作为后续治疗选择。³⁵⁹

恩曲替尼

恩曲替尼为口服 TKI，可抑制多种酪氨酸激酶，包括 *ROS1* 和 *TRK* (见本讨论中的 *ROS1 重排和 NTRK1/2/3 基因重排*)。^{332,934} 已在多项 1 期和 2 期试验 (即 2 期 STARTRK-2 试验、1 期 STARTRK-1 试验、1 期 ALKA-372-001 试验) 中，对恩曲替尼治疗 *ROS1* 阳性转移性 NSCLC 患者进行了评估。^{350,929} 这 3 项试验中，53 例 *ROS1* 阳性转移性 NSCLC 患者接受恩曲替尼一线治疗，汇总数据表明，总缓解率为 77% (41/53；95% CI, 64%-88%)；3 例完全缓解。^{350,359} 颅内病变总缓解率为 55% (95% CI, 32%-77%)；4 例完全缓解，7 例部分缓解。^{350,929} 在更大的 *ROS1* 人群中 (n = 134)，34% 的患者发生 3 至 4 级不良事件。15 例患者发生严重不良事件，如神经系统疾病 (4 例 [3%]) 和心脏疾病 (3 例 [2%])。未报告治疗相关死亡。尽管恩曲替尼的 CNS 穿透性优于克唑替尼，但毒性更大。³⁵⁹



根据这些数据和 FDA 批准，NCCN NSCLC 专家组推荐将恩曲替尼作为 *ROS1* 阳性转移性 NSCLC 患者的一线治疗选择 (首选)。^{332,350,357,929} 恩曲替尼被推荐作为 *ROS1* 阳性转移性 NSCLC 患者和使用克唑替尼或塞瑞替尼后出现脑转移疾病进展患者的后续治疗选择。³⁵⁹ 对于经克唑替尼、塞瑞替尼或恩曲替尼治疗后出现疾病进展的特定 *ROS1* 阳性转移性 NSCLC 患者，也推荐使用劳拉替尼进行后续治疗。专家组对 *ROS1* 阳性转移性 NSCLC 患者的推荐方案进行了优先分层，并决定恩曲替尼和克唑替尼是首选的一线治疗方案；将塞瑞替尼分层为“其他推荐”选项。

劳拉替尼

劳拉替尼是靶向 *ALK* 和 *ROS1* 酪氨酸激酶的第三代口服 TKI，具有良好的 CNS 穿透性。其对第一代和第二代 *ALK* 抑制剂治疗后产生的各种 *ALK* 耐药突变有抑制作用。^{358,831-833} 一项 1 至 2 期试验对 *ROS1* 阳性转移性 NSCLC 患者使用劳拉替尼进行了评估。³⁵⁸ 多例患者 (58%[40/69]) 既往曾接受过克唑替尼治疗；有些患者为 TKI 初治 (30%[21/69])。先前接受过克唑替尼的患者中，35% (14/40) 的患者达到客观缓解，而 TKI 初治患者中，62% (13/21) 达到客观缓解。既往接受过克唑替尼的患者中，50% (12/24) 的患者达到颅内缓解，而 TKI 初治患者中，64% (7/11) 达到颅内缓解。7% (5/69) 的患者发生严重治疗相关不良事件；未报告治疗相关死亡。

NCCN NSCLC 专家组推荐将劳拉替尼作为使用塞瑞替尼、克唑替尼或恩曲替尼治疗后出现疾病进展的 *ROS1* 阳性转移性 NSCLC 患者的后续治疗选择 (具体取决于进展类型)。³⁵⁸ 不过，对于克唑替尼或塞瑞替尼治疗后出现 CNS 进展的患者，建议将恩曲替尼作为后续治疗选择。对于 2023 年更新 (第 1 版)，NCCN 专家组现在推荐劳拉替尼作为 *ROS1* 阳性转移性 NSCLC 和有症状脑转移患者的后续治疗选择 (如果之前未给予)。^{935,936}

抑制 VEGF 或 VEGF 受体的药物

贝伐珠单抗

贝伐珠单抗是靶向 VEGF 的重组单克隆抗体。3 期随机试验 ECOG 4599 中，对复发或晚期非鳞状 NSCLC (IIIB-IV 期) 患者接受贝伐珠单抗联合紫杉醇加卡铂与单纯化疗进行了比较评估。⁸⁰⁶ 贝伐珠单抗加化疗组中位生存期为 12.3 个月，而单纯化疗组的中位生存期为 10.3 个月 (死亡 HR 为 0.79; $P = 0.003$)。贝伐单抗加化疗组较单纯化疗组更常发生有临床意义的出血 (分别为 4.4% 和 0.7%; $P < 0.001$)。贝伐珠单抗加化疗组报告了 15 例治疗相关死亡。

贝伐珠单抗可添加到以下方案中：卡铂加紫杉醇 (1 类)、卡铂加培美曲塞或顺铂加培美曲塞。NCCN NSCLC 专家组对全身治疗方案进行了优先分层，并决定，对符合条件的转移性 NSCLC 患者，这些特定的贝伐珠单抗加化疗方案“在某些情况下有用”。^{806,937} 这些贝伐珠单抗加化疗方案是以下患者的一线治疗选择：PS 0 至 1、患有非鳞状 NSCLC 或 NSCLC NOS、可操作驱动突变检测结果为阴性、PD-L1 表达低于 1% 和/或具有 PD-1 或 PD-L1 抑制剂禁忌症。贝伐珠单抗加化疗方案可用作一线或后续治疗方案，尽管它们不是首选方案，但适用于具有可操作驱动突变的符合条件的患者，如算法所示。靶向治疗是具有可操作驱动突变 (*EGFR* 外显子 20 突变或 *KRAS* 突变除外) 患者的首选一线治疗选择。无论 PD-L1 表达如何，贝伐珠单抗联合 PD-L1 抑制剂加化疗 (如 ABCP) 为以下患者的一线治疗选择 (1 类，其他推荐)：PS 0 至 1；患有非鳞状 NSCLC 或 NSCLC NOS；可操作驱动突变检测结果为阴性；无 PD-1 或 PD-L1 抑制剂或贝伐珠单抗禁忌症 (见本讨论中的阿特殊单抗)。与 ABCP 方案的联合治疗可用作一线或后续治疗选择，尽管它不是首选方案，但适用于具有可操作驱动突变的符合条件的患者，如算法所示。靶向治疗是具有可操作驱动突变 (*EGFR* 外显子 20 突变或 *KRAS* 突变除外) 患者的首选一线治疗选择。



接受贝伐珠单抗和化疗的患者必须符合以下标准：非鳞状 NSCLC 且近期无咯血史。任何血小板减少症高风险 (可能出血) 的方案与贝伐珠单抗联合使用时均应谨慎。不建议贝伐珠单抗用于鳞状细胞 NSCLC 患者。NCCN NSCLC 专家组推荐将贝伐珠单抗生物仿制药用于任何推荐的含贝伐珠单抗的全身治疗方案 (例如 ABCP) 治疗符合条件的转移性 NSCLC 患者。⁸⁹⁶⁻⁹⁰⁰

3 期随机试验 NEJ026 中, 对 228 名 *EGFR* 阳性晚期非鳞状 NSCLC 患者接受贝伐珠单抗联合厄洛替尼与厄洛替尼单药一线治疗的疗效进行了比较。^{892,893} 在中期分析中, 厄洛替尼加贝伐单抗组 PFS 为 16.9 个月 (95% CI, 14.2-21.0), 而厄洛替尼单药治疗组为 13.3 个月 (95% CI, 11.1-15.3) (HR, 0.605; 95% CI, 0.417-0.877; $P = .016$)。厄洛替尼/贝伐珠单抗组 88% (98/112) 的患者发生 3 级或更严重事件, 而厄洛替尼单药治疗组为 46% (53/114)。厄洛替尼加贝伐珠单抗组 8% 的患者 (9/112) 发生 4 级不良事件 (包括中性粒细胞减少症、肝功能障碍), 而厄洛替尼单药治疗组为 4% (5/114) (肝功能障碍)。未报告治疗相关死亡。^{892,893} 最新数据显示, 厄洛替尼加贝伐珠单抗组的患者中位总生存期为 50.7 个月 (95% CI, 37.3-不可估计), 而厄洛替尼单药治疗组的患者为 46.2 个月 (95% CI, 38.2-不可估计) (HR, 1.007; 95% CI, 0.681-1.490; $P = .97$)。⁸⁹² 根据临床数据, NCCN NSCLC 专家组还推荐将厄洛替尼加贝伐珠单抗作为具有 *EGFR* 外显子 19 缺失或 *EGFR* 外显子 21 L858R 突变且无贝伐珠单抗禁忌症的符合条件的转移性非鳞状 NSCLC 患者的一线治疗选择 (其他推荐)。^{892,893} 专家组推荐将奥希替尼作为 *EGFR* 阳性转移性 NSCLC 患者的首选一线治疗选择。

雷莫芦单抗

雷莫芦单抗是靶向 VEGF 受体的重组单克隆抗体。

一线治疗

3 期随机试验 RELAY 中, 对常见 *EGFR* 突变的晚期 NSCLC 患者接受雷莫芦单抗加厄洛替尼与厄洛替尼单药一线治疗进行了比较。⁸⁹¹ 雷莫芦单抗加厄洛替尼与厄洛替尼单药组的中位 PFS 分别为 19.4 个月 (95% CI, 15.4-21.6) 和 12.4 个月 (95% CI, 11.0-13.5) (HR, 0.59; 95% CI, 0.46-0.76; $P < .0001$)。厄洛替尼加雷莫芦单抗和厄洛替尼单药组分别有 72% (159/221) 和 54% (121/225) 的患者发生严重不良事件 (3-4 级), 包括 ALT 升高。1 例厄洛替尼加雷莫芦单抗组的患者发生了 1 起治疗相关死亡 (血胸)。根据临床试验数据, NCCN NSCLC 专家组推荐将厄洛替尼加雷莫芦单抗作为携带 *EGFR* 外显子 19 缺失或 *EGFR* 外显子 21 L858R 突变的转移性 NSCLC 患者的一线治疗方案 (其他推荐干预措施)。⁸⁹¹ 专家组推荐将奥希替尼作为 *EGFR* 阳性转移性 NSCLC 患者的首选一线治疗选择。

后续治疗

3 期随机试验 REVEL 中, 对出现疾病进展的转移性 NSCLC 患者接受雷莫芦单抗加多西他赛与多西他赛单药进行了比较评估。⁹³⁸ 雷莫芦单抗加多西他赛和多西他赛单药组的中位总生存期分别为 10.5 个月和 9.1 个月 (HR, 0.86; 95% CI, 0.75-0.98; $P < .023$)。两组均有 70% 以上患者发生 ≥ 3 级不良事件 (雷莫芦单抗加多西他赛组 79%, 多西他赛单药组 71%)。雷莫芦单抗加多西他赛治疗的特别关注不良事件风险包括严重出血、3-4 级胃肠道出血、胃肠穿孔或肠瘘、伤口愈合不良以及难以控制的高血压。REVEL 试验中, 16 例患者死于 ≥ 3 级肺出血和其他不良事件: 雷莫芦单抗加多西他赛组和多西他赛单药组各有 8 例死亡。根据临床数据和 FDA 批准, NCCN NSCLC 专家组推荐将雷莫芦单抗加多西他赛作为转移性 NSCLC 患者的后续治疗选择 (无论组织学如何)。^{938,939}

抑制高水平 *MET* 扩增的药物

NCCN Guidelines 将高水平 *MET* 扩增指定为新兴生物标志物, 因为对于这些生物标志物使用靶向药物的证据较少。此外, 推荐的药物尚未获得 FDA



批准用于 NSCLC 患者的这些突变，尽管它们已被批准用于其他癌症。专家组决定，基于临床试验数据，最佳生物标志物检测应包括所有转移性非鳞状 NSCLC 或 NSCLC NOS 患者的高水平 *MET* 扩增检测。^{167-169,172,940,941} 鳞状细胞癌患者可考虑检测高水平 *MET* 扩增。高水平 *MET* 扩增的定义正在不断演变，可能会因使用的检测方法而异。使用 NGS 时，大于 10 的拷贝数与高水平 *MET* 扩增一致。¹⁷²

卡马替尼

卡马替尼是一种口服 TKI，可选择性抑制 *MET* 基因组改变。GEOMETRY 评估了卡马替尼在高水平 *MET* 扩增转移性 NSCLC 患者中的疗效。¹⁷² 卡马替尼一线治疗的缓解率为 40% (95% CI, 16%–68%)；卡马替尼二线治疗的缓解率为 29% (95% CI, 19%–41%)。所有队列中高水平 *MET* 扩增患者的不良事件包括外周水肿 (49%)、呕吐 (30%) 和恶心 (48%)；这些事件大多为 1 级或 2 级。68% 的患者发生 3 至 4 级不良事件。另一项试验评估了卡马替尼在 *MET* 改变患者中的作用。接受卡马替尼治疗的 10 名具有高水平 *MET* 扩增患者的中位总生存期为 21.5 个月 (95% CI, 20.8–不适用)。⁹⁴⁰

根据临床试验数据，NCCN NSCLC 专家组推荐将卡马替尼用于高水平 *MET* 扩增的晚期 NSCLC 患者；在这种情况下，特泊替尼和克唑替尼也是推荐选择。^{167-169,172,941}

克唑替尼

克唑替尼是一种口服 TKI，可抑制一些 *MET* 酪氨酸激酶 (高水平 *MET* 扩增或 *MET*ex14 跳跃突变)、*ALK* 重排和 *ROS1* 重排。PROFILE 1001 的亚组分析评估了克唑替尼在不同水平 *MET* 扩增的晚期 NSCLC 患者中的疗效；具有 *MET* 扩增且通过 NGS 测得的 GCN ≥ 6 的患者中有 40% (6/15) 对克唑替尼有缓解。⁹⁴¹ 其中两例有缓解的患者同时存在 *MET*ex14 跳跃突变。在 GCN ≥ 10 的患者中，克唑替尼的总缓解率为 29%。同时存在 *KRAS*、

BRAF 或 *EGFR* 突变的患者对克唑替尼无缓解。大多数患者患有腺癌并接受了至少一个治疗线的治疗。在 *MET* 扩增较高的组中，中位总生存期为 11.4 个月 (95% CI, 7.2-19.3)。有 1 例与治疗相关的死亡。

一例 IV 期中度分化腺癌患者对卡铂加吉西他滨加贝伐珠单抗一线治疗出现部分缓解；她接受了贝伐珠单抗维持治疗。¹⁶⁷ 发现她的肿瘤具有高水平 *MET* 扩增 (*MET*/*CEPT* 比值 >5.0)，并且 *ALK* 重排呈阴性。患者对使用克唑替尼的单药治疗有快速且持久的缓解 (聚集肿瘤测量值减少 54.8%)。她出现了轻度 1 级副作用，包括无症状的窦性心动过缓和一过性视觉障碍。

根据临床试验数据，NCCN NSCLC 专家组推荐将克唑替尼用于高水平 *MET* 扩增的晚期 NSCLC 患者；在这种情况下，特泊替尼和卡马替尼也是推荐选择。^{167-169,172,941}

特泊替尼

特泊替尼是一种口服 TKI，可选择性抑制 *MET*ex14 跳跃突变和高水平 *MET* 扩增；它已获得 FDA 批准用于具有 *MET*ex14 跳跃突变的转移性 NSCLC 患者。VISION 试验的另一个队列在 24 例 *MET* 扩增但无 *MET*ex14 跳跃突变的晚期 NSCLC 的患者中评估了特泊替尼。¹⁶⁹ 初步数据表明总缓解率约为 42% (10/24)。根据初步数据，NCCN NSCLC 专家组推荐将特泊替尼用于晚期 NSCLC 和高水平 *MET* 扩增的患者；在这种情况下，卡马替尼和克唑替尼也是推荐选择。^{167-169,172}

免疫检查点抑制剂

人 ICI 抗体抑制 PD-1 受体或 PD-L1，从而提高抗肿瘤免疫力。PD-1 受体在活化的细胞毒性 T 细胞上表达。³⁶⁰⁻³⁶² Cemiplimab-rwlc、纳武单抗和帕博利珠单抗抑制 PD-1 受体；^{363,364,141} 阿特珠单抗和德瓦鲁单抗抑制 PD-L1。^{365,366} 如果患者有免疫治疗禁忌症，包括活动性或既往有记载的自身免疫性疾病和/或目前使用免疫抑制剂，则不推荐单药免疫治疗或联合免



NCCN Guidelines 2023 年第 3 版

非小细胞肺癌

疫治疗加化疗方案。PD-L1 抑制剂对具有某些致癌驱动因素 (即 *EGFR* 外显子 19 缺失、*EGFR* 外显子 21 L858R 突变、*ALK* 重排) 的患者益处较小。建议在初始治疗期间进行监测, 在 2 个周期后使用 CT (\pm 强化) 对已知或高风险疾病部位进行疗效评估, 然后每 2 至 4 个周期进行一次。在维持治疗或后续治疗期间, 还建议每 6 至 12 周使用 CT 进行监测, 使用或不使用造影剂。与靶向治疗或细胞毒性化疗相比, ICI (也称为免疫疗法或 IO 剂) 的获益延迟。

根据帕博利珠单抗 \pm 化疗的有效性, NCCN NSCLC 专家组建议, 在所有转移性 NSCLC 患者的一线治疗前进行 IHC 检测以检查 PD-L1 表达 (1 类) (无论组织学如何)。³⁶⁷ 理想情况下, 如果临床可行, 转移性 NSCLC 患者在一二线治疗前应评估 PD-L1 表达水平。还应尽可能评估可进行靶向治疗的致癌驱动变异 (如 *EGFR* 突变、*ALK* 重排)。如果检测方法已经过验证, 并且患者不适合进行侵入性组织取样或没有足够的组织进行分子分析, 则基于血浆的 ctDNA 检测可用于评估基因组改变; 不过, 基于血浆的 ctDNA 检测的灵敏度低于组织检测。

重要的是要注意, 对于转移性 NSCLC 和特定致癌驱动因素的患者, 推荐进行靶向治疗, 无论 PD-L1 水平如何。PD-L1 表达水平 $\geq 1\%$ 同时伴可靶向驱动癌基因分子变异 (如 *EGFR*、*ALK*、*ROS1*) 的转移性 NSCLC 患者应接受针对该癌基因的一线靶向治疗, 而不是一线 ICI, 因为一线靶向治疗缓解率 (如奥希替尼 80%) 优于 ICI (缓解率不佳), 靶向治疗耐受性更好, 并且这些患者不太可能对 ICI 有缓解。^{186,373-375,840} 对于接受一线 ICI \pm 化疗的患者, 肿瘤科医师在将奥希替尼与以下 ICI 联用时, 应了解 ICI 的半衰期较长及其可能产生的有害作用。^{907,908} 一些病例报告表明, 接受 ICI 治疗的获得性耐药患者可能会转化为 SCLC。⁹⁴²

2020 年, NCCN 专家组根据临床试验数据、对可变 TMB 测量值的担忧以及之前所述的其他问题, 移除了 TMB 作为转移性 NSCLC 患者的新兴免疫生物标志物身份 (见本讨论中的 *TMB*)。^{173,377,381} NCCN Guidelines 不建议

在决定是使用纳武单抗加伊匹单抗方案还是其他 ICI (例如帕博利珠单抗) 之前测量 TMB 水平。¹⁷³

以下内容简要总结了 ICI 作为符合条件的转移性 NSCLC 患者的一线或后续治疗选择的情形; 包括临床试验数据在内的详细信息将在后续章节中提供。⁹⁴³ ICI 也可用于其他环境; 临床试验数据和适当使用在其他地方有更详细的描述。例如, 对于可完全切除早期 NSCLC 符合条件的患者, 在辅助化疗后推荐辅助阿特珠单抗或帕博利珠单抗 (参见本讨论中的 *术后辅助治疗: 试验数据和 NCCN 建议*)。^{32,751} 推荐将德瓦鲁单抗作为符合条件的在接受根治性同步放化疗后无疾病进展、无法切除的 II 或 III 期 NSCLC 患者的巩固免疫治疗选择 (见本讨论中的 *放化疗: 试验数据和 NCCN 建议*)。³⁶⁵

对于推荐一线靶向治疗、PD-L1 表达水平 $\geq 50\%$ 、可操作驱动突变的检测结果为阴性的符合条件的转移性 NSCLC 患者 (无论组织学如何), 均建议将帕博利珠单抗、阿特珠单抗或 cemiplimab-rwlc 单药作为一线治疗选择 (1 类; 首选) (即 *ALK*、*BRAF* p.V600E、*EGFR*、*MET*ex14 跳跃、*NTRK1/2/3*、*RET*、*ROS1*)。对于 PD-L1 水平为 1% 至 49% 且可操作驱动突变检测结果为阴性的符合条件的转移性 NSCLC 患者, 无论其组织学如何, NCCN NSCLC 专家组推荐将帕博利珠单抗单药作为一线治疗选择 (2B 类; 在某些情况下有用)。⁹⁴⁴

对于可操作驱动突变检测结果为阴性、符合条件的转移性 NSCLC 患者, 无论 PD-L1 表达水平如何, 均推荐将帕博利珠单抗联合化疗作为一线治疗选择 (1 类; 首选)。对于可操作驱动突变检测结果为阴性、符合条件的转移性 NSCLC 患者, 无论 PD-L1 表达水平如何, 均推荐将 ABCP 方案联合治疗作为一线治疗选择 (1 类; 其他推荐干预措施)。帕博利珠单抗加化疗或 ABCP 的联合治疗可用作一线或后续治疗方案, 尽管它们不是首选方案, 但适用于具有可操作驱动突变的符合条件的患者, 如算法所示。靶向治疗是具有可操作驱动突变 (*EGFR* 外显子 20 突变或 *KRAS* 突变除外) 患者的首



选一线治疗选择。对于所有一线免疫治疗 (± 化疗) 方案, 如果耐受, 建议继续维持免疫治疗 2 年。

如果患者已在 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗 (± 化疗) 期间发生疾病进展, 则不推荐使用 PD-1/PD-L1 抑制剂进行后续治疗。⁸⁹⁷ 对于特定 PD-L1 水平大于 1% 的转移性 NSCLC 患者, 推荐将帕博利珠单抗单药 (1 类; 首选) 作为后续治疗选择。对于某些转移性 NSCLC 患者; 无论其 PD-L1 水平如何, 均推荐使用纳武单抗或阿特珠单抗 (1 类; 首选) 作为特定转移性 NSCLC 患者的后续单药治疗选择。根据二线治疗数据, 无论 PD-L1 表达水平如何, PD-1 或 PD-L1 抑制剂单药治疗似乎对存在 *EGFR* 外显子 19 缺失、*EGFR* 外显子 21 L858R 突变或 *ALK* 重排的患者疗效较差。^{360,364,840,945,946} 一项小型研究表明, 对于 *EGFR* 突变转移性 NSCLC 患者, 即使 PD-L1 水平超过 50%, 帕博利珠单抗单药作为一线治疗也无效。³⁷⁴ *ALK* 阳性且 PD-L1 表达水平很高的 NSCLC 患者对帕博利珠单抗无反应。^{186,840} 在评估使用帕博利珠单抗 ± 化疗一线治疗疗效的试验中, 大多数患者为 *EGFR* 或 *ALK* 变异的野生型。如果可以耐受, 推荐维持免疫治疗, 直到所有后续治疗方案进展。

ICI 与独特的免疫介导不良事件有关, 如内分泌紊乱, 这是传统细胞毒性化疗所没有的。因此, 医疗保健提供者应了解潜在的免疫介导的各种不良事件, 了解如何处理不良事件, 并对可能的副作用进行患者宣教 (见免疫治疗相关毒性管理 NCCN Guidelines, 网址 www.NCCN.org)。^{947,948} 对于存在重度或危及生命的肺炎患者, 应停用阿特珠单抗、cemiplimab-rwlc、德瓦鲁单抗、纳武单抗或帕博利珠单抗; 如果有其他重度或危及生命的免疫介导不良事件, 则有指征时, 也应停用 (见处方信息)。已有假性进展报道; 因此, 传统的 RECIST 标准可能不适用。⁹⁴⁹⁻⁹⁵¹

阿特珠单抗

阿特珠单抗是一种人源化单克隆免疫球蛋白 G1 抗体, 可抑制 PD-L1, 从而改善抗肿瘤免疫反应。³⁶⁶ 阿特珠单抗等 ICI 可能会发生免疫介导的不良事件。^{945,952} 对于发生免疫介导不良事件的患者, 应根据反应的严重程度静

脉注射高剂量皮质类固醇 (见免疫疗法相关毒性管理 NCCN Guidelines, 网址 www.NCCN.org)。对于存在严重或危及生命的肺炎或心肌炎患者, 应永久停用阿特珠单抗; 如果有其他严重或危及生命的免疫介导不良事件, 则有指征时, 应停用阿特珠单抗 (见处方信息)。以下部分描述了阿特珠单抗在符合条件的转移性 NSCLC 患者中的应用。可完全切除早期 NSCLC 符合条件的患者在辅助化疗后使用辅助性阿特珠单抗在不同的章节中进行了描述 (参见本讨论中的 *术后辅助治疗: 试验数据和 NCCN 建议*)。⁷⁵¹

一线治疗

3 期随机试验 IMpower110 中, 对阿特珠单抗单药与铂类化疗用于转移性 NSCLC 患者三个不同亚组的一线治疗进行了比较, 包括高 PD-L1 表达 (PD-L1 染色的肿瘤细胞 ≥ 50% [TC ≥ 50%] 或 PD-L1 染色的肿瘤浸润性 [IC] 覆盖 ≥ 10% 肿瘤面积 [IC ≥ 10%]) 的患者; 患者为 *EGFR* 或 *ALK* 变异的野生型, 且大部分患者既往或目前吸烟。^{953,954} 接受一线阿特珠单抗单药治疗的患者还接受了阿特珠单抗的维持治疗。非鳞状 NSCLC 患者的化疗方案包括顺铂 (或卡铂) 加培美曲塞和培美曲塞维持治疗; 鳞状细胞 NSCLC 患者接受顺铂加吉西他滨和最佳支持治疗作为维持治疗。阿特珠单抗单药治疗与 3.8% (11/286, 所有 3 组) 患者中出现的致命不良反应相关, 包括误吸、COPD、肺栓塞、急性心肌梗塞、心脏骤停、机械性肠梗阻、败血症、脑梗塞和装置闭塞; 接受化疗的患者也有 4.2% (11/263) 死亡。接受阿特珠单抗单药治疗的患者中有 12.9% 的患者出现了 3 至 4 级治疗相关不良事件, 而接受化疗的患者中 44.1% 的患者出现了 3 至 4 级治疗相关不良事件。阿特珠单抗单药治疗的最常见严重不良反应为肺炎 (2.8%)、COPD (2.1%) 和局限性肺炎 (2.1%); 28% 的患者出现严重不良反应。

重要的是要注意, 与 KEYNOTE-024 (PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 分析) 中用于帕博利珠单抗单药治疗的 IHC 分析相比, IMpower110 (SP142 PD-L1 IHC 分析) 中使用了不同的 IHC 分析来检测 PD-L1 水平; 然而, 无论使用



哪种 PD-L1 IHC 分析, 结果都是相似的。^{953,955} 数据表明, PD-L1 水平的不同检测方法并不等同。^{370,371} 基于

采用 SP142 PD-L1 IHC 分析的中期分析, 高 PD-L1 表达的患者中, 阿特珠单抗单药治疗 ($n = 107$) 的中位 OS 为 20.2 个月 (95% CI, 16.5- 不可估计), 而化疗 ($n = 98$) 的中位 OS 为 13.1 个月 (95% CI, 7.4–16.5 个月) (HR, 0.59; 95% CI, 0.40–0.89; $P = .0106$)。基于采用 22C3 pharmDx 分析的分析, 阿特珠单抗单药治疗 ($n = 134$) 的中位 OS 为 20.2 个月, 而化疗 ($n = 126$) 的中位 OS 为 11.0 个月 (HR, 0.60; 95% CI, 0.41–0.86)。^{953,955} PD-L1 表达较低的其他两个亚组患者 (即 $TC \geq 5\%$ 或 $IC \geq 5\%$; $TC \geq 1\%$ 或 $IC \geq 1\%$) 没有生存优势。

根据临床试验数据和 FDA 批准, NCCN NSCLC 专家组推荐将阿特珠单抗单药治疗 (1 类; 首选) 作为符合条件的转移性 NSCLC 患者的一线治疗选择。^{953,954} 对于 PD-L1 水平 $\geq 50\%$ 且可操作驱动突变检测结果为阴性的转移性 NSCLC 患者, 无论其组织学如何, 均推荐将阿特珠单抗单药治疗作为一线治疗选择; 在这种情况下, 还推荐将阿特珠单抗作为维持治疗。在这种情况下, Cemiplimab-rwlc 和帕博利珠单抗也是推荐的一线治疗选择 (1 类; 首选)。根据临床试验数据, NCCN NSCLC 专家组对 ICI 方案进行了优先分层, 并决定阿特珠单抗、cemiplimab-rwlc 和帕博利珠单抗 (均为 1 类) 是符合条件的转移性 NSCLC 患者的首选一线治疗方案。^{141,363,944,953}

3 期随机试验 IMpower150 中, 对转移性非鳞状 NSCLC 患者接受 ABCP 方案一线治疗与贝伐珠单抗联合化疗进行了比较。⁹⁵² ABCP 组中位总生存期为 19.2 个月 (95% CI, 17.0–23.8), 而卡铂加紫杉醇加贝伐单抗组为 14.7 个月 (95% CI, 13.3–16.9)。死亡 HR 为 0.78 (95% CI, 0.64–0.96; $P = .02$)。ABCP 组 PFS 也较化疗加贝伐单抗组延长, 有统计学意义 (8.3 vs. 6.8 个月; HR = 0.62; 95% CI, 0.52–0.74; $P < .001$)。该试验纳入部分既往 TKI 治疗期间发生疾病进展 (或不耐受) 的 *EGFR* 突变或 *ALK* 重排患者 ($n = 108$), 但大多数患者 (87%) 不存在这些基因变异。对于这些携带

EGFR 突变或 *ALK* 融合的患者, ABCP 组的 PFS 也较化疗加贝伐单抗组延长 (9.7 vs. 6.1 个月; HR, 0.59; 95% CI, 0.37–0.94)。IMpower150 的亚组分析报告, 与卡铂加紫杉醇加贝伐单抗治疗患者 ($n = 45$) 相比, ABCP 方案后续治疗使一部分 *EGFR* 突变阳性转移性 NSCLC 患者 ($n = 34$) 的中位总生存期延长。⁹⁵⁶ 因此, 对于 TKI 初始治疗后疾病进展的 *EGFR* 突变或 *ALK* 重排患者, ABCP 方案可能是一种选择。

根据临床试验数据和 FDA 批准, NCCN NSCLC 专家组推荐将 ABCP 方案 (1 类; 其他推荐干预措施) 作为符合条件的转移性非鳞状 NSCLC (包括腺癌) 患者的一线治疗选择。⁹⁵² 对于可操作驱动突变 (即 *ALK*、*BRAF* p.V600E、*EGFR*、*MET*ex14 跳跃、*NTRK1/2/3*、*RET* 和 *ROS1*) 检测结果为阴性的患者, 无论 PD-L1 表达水平如何, 均推荐将 ABCP 方案 (也称为四联方案) 作为一线治疗选择。与 ABCP 方案的联合治疗可用作一线或后续治疗选择, 尽管它不是首选方案, 但适用于具有可操作驱动突变的符合条件的患者, 如算法所示。靶向治疗是具有可操作驱动突变 (*EGFR* 外显子 20 突变或 *KRAS* 突变除外) 患者的首选一线治疗选择。在这种情况下, 也建议使用阿特珠单抗和贝伐珠单抗进行维持治疗 (1 类) (见本讨论中的维持治疗)。NCCN NSCLC 专家组对全身治疗方案进行了优先分层, 并决定将 ABCP 方案作为推荐的另一种干预措施, 因为基于这些方案的耐受性和经验, NCCN NSCLC 专家组更偏好使用帕博利珠单抗 + 化疗方案。基于临床数据和 FDA 批准, NCCN NSCLC 专家组推荐将贝伐珠单抗生物仿制药用于任何含贝伐珠单抗的全身治疗方案 (如 ABCP) 治疗符合条件的转移性 NSCLC 患者。^{896–900}

3 期随机试验 IMpower130 中, 对无 *EGFR* 突变或 *ALK* 重排的转移性非鳞状 NSCLC 患者接受阿特珠单抗 + 卡铂 + 白蛋白结合型紫杉醇一线治疗与单纯化疗进行了比较。⁹⁵⁷ 阿特珠单抗加化疗组中位总生存期为 18.6 个月 (95% CI, 16.0–21.2), 而卡铂加白蛋白结合型紫杉醇组为 13.9 个月 (95% CI, 12.0–18.7) (HR, 0.79; 95% CI, 0.64–0.98; $P = 0.033$)。阿特珠单



抗联合化疗组报告 2% (8/473) 的患者发生治疗相关死亡，而单纯化疗组仅不足 1% (1/232)。

根据临床试验数据，NCCN NSCLC 专家组推荐将阿特珠单抗加卡铂加白蛋白结合型紫杉醇 (1 类；其他推荐干预措施) 作为符合条件的转移性非鳞状 NSCLC 患者的一线治疗选择。⁹⁵⁷ 对于可操作驱动突变检测结果为阴性的转移性 NSCLC 患者，无论 PD-L1 水平如何，均推荐将阿特珠单抗加卡铂加白蛋白结合型紫杉醇作为一线治疗选择。阿特珠单抗加卡铂加白蛋白结合型紫杉醇方案可用作一线或后续治疗选择，尽管它不是首选方案，但适用于具有可操作驱动突变的符合条件的患者，如算法所示。在这种情况下，也推荐使用阿特珠单抗维持治疗。靶向治疗是具有可操作驱动突变 (*EGFR* 外显子 20 突变或 *KRAS* 突变除外) 患者的首选一线治疗选择。

后续治疗

3 期随机试验 OAK 中，在全身治疗期间或之后疾病进展的转移性 NSCLC 患者中对阿特珠单抗和多西他赛的疗效进行了比较。^{945,958} 大多数患者目前或既往吸烟，并接受过铂基化疗；10% 的患者未报告，因其携带 *EGFR* 突变和 *ALK* 融合。^{945,958} 非鳞状 NSCLC 患者中，阿特珠单抗治疗组的总生存期 (15.6 个月；95% CI, 13.3-17.6, $P = .0015$) 较多西他赛治疗组患者 (11.2 个月；95% CI, 9.3-12.6; HR, 0.73; 0.6-0.89) 长。鳞状细胞 NSCLC 患者中，阿特珠单抗治疗组患者的总生存期为 8.9 个月 (95% CI, 7.4-12.8)，而多西他赛治疗组为 7.7 个月 (95% CI, 6.3-8.9) (HR, 0.73; 0.54-0.98; $P = .038$)。鳞状组患者人数较非鳞状组少 (222 vs. 628)。阿特珠单抗组治疗相关严重不良事件 (3-4 级) 较多西他赛组少 (15% vs. 43% [90/609 vs. 247/578])。

基于临床试验数据和 FDA 批准，对于转移性非鳞状或鳞状细胞 NSCLC 患者，如果既往未接受过 PD-1/PD-L1 抑制剂，则 NCCN NSCLC 专家组推荐将阿特珠单抗 (1 类；首选) 作为后续治疗选择。^{366,945,958} 在这种情况下，纳武单抗和帕博利珠单抗也是推荐的后续治疗选择 (1 类；首选)。处方阿特

珠单抗或纳武单抗无需检测 PD-L1 表达水平，但进行检测可以提供有用的信息。如果患者在使用 PD-1/PD-L1 抑制剂后出现进展，则不建议使用 PD-1/PD-L1 抑制剂。

Cemiplimab-rwlc

Cemiplimab-rwlc 是一种重组人免疫球蛋白 G4 单克隆抗体，可抑制 PD-L1 受体，从而提高抗肿瘤免疫力。³⁶³ *Cemiplimab-rwlc-rwlc* 等 ICI 可能会发生免疫介导的不良事件。³⁶³ 对于有免疫介导不良事件的患者，应根据反应的严重程度静脉给予高剂量皮质类固醇。对于患有 2、3 或 4 级心肌炎的患者，也应永久停用 *Cemiplimab-rwlc*；如果有其他重度或危及生命的免疫介导不良事件，则有指征时，应停用西米普利单抗 (见处方信息)。

3 期随机试验 EMPOWER-Lung 1，对 PD-L1 水平 $\geq 50\%$ 、*EGFR* 突变、*ALK* 重排或 *ROS1* 重排检测结果为阴性的转移性鳞状或非鳞状 NSCLC 患者的西米普利单抗单药一线治疗与铂类化疗进行了比较。³⁶³ 接受一线西米普利单抗治疗的患者还接受了西米普利单抗维持治疗。西米普利单抗治疗组的患者未达到中位总生存期 (95% CI, 17.9–不可评估) 较化疗组的患者中位总生存期–不可评估) 较化疗组的患者 14.2 个月的中位总生存期 (95% CI, 11.2–17.5) (HR, 0.57; 95% CI, 0.42–0.77; $P = .0002$) 增加。西米普利单抗治疗组患者的缓解率为 39% (95% CI, 34%–45%)，而化疗组的缓解率为 20% (95% CI, 16%–26%)。在接受西米普利单抗治疗的患者中，28% (98/355) 发生 3 至 4 级不良事件，而接受化疗的患者为 39% (135/342)。西米普利单抗治疗组和化疗组患者治疗相关死亡发生率分别为 2.5% (9/355) 和 2.0% (7/342)。与西米普利单抗相关的死亡是由于自身免疫性心肌炎、心力衰竭、心肺衰竭、心肺骤停、肾炎、呼吸衰竭、感染性休克、肿瘤过度进展和未知原因而导致的。

根据临床试验数据和 FDA 批准，NCCN NSCLC 专家组建议将 *cemiplimab-rwlc* 单药治疗 (1 类；首选) 作为 PD-L1 水平 $\geq 50\%$ 、可操作驱动突变的检测结果为阴性的符合条件的转移性 NSCLC 患者的一线治疗



选择, 无论其组织学如何; 还建议使用 cemiplimab-rwlc 进行维持治疗。³⁶³ 在这种情况下, 阿特珠单抗和帕博利珠单抗也是推荐的一线治疗选择 (1 类; 首选)。根据临床试验数据, NCCN NSCLC 专家组对 ICI 方案进行了优先分层, 并决定阿特珠单抗、cemiplimab-rwlc 和帕博利珠单抗 (均为 1 类) 是符合条件的转移性 NSCLC 患者的首选一线治疗方案。^{141,363,944,953}

EMPOWER-Lung 3 是一项随机 3 期试验, 在 466 例晚期 NSCLC 患者中评估了西米普利单抗联合铂基化疗与单纯铂基化疗的一线治疗, 无论 PD-L1 水平或组织学如何。化疗方案包括 1) 西米普利单抗加紫杉醇加顺铂或卡铂, 用于非鳞状 NSCLC 或鳞状细胞组织学; 或 2) 西米普利单抗加培美曲塞加顺铂或卡铂, 用于非鳞状 NSCLC。⁹⁵⁹ 如有指征, 患者应接受维持治疗。大多数患者 (85%) 为 IV 期 NSCLC, 57% 为非鳞状 NSCLC。大多数患者目前吸烟 (55%) 或既往吸烟 (31%)。患者不携带 *EGFR*、*ALK* 或 *ROS1* 突变。西米普利单抗加化疗组的中位总生存期为 21.9 个月 (95% CI, 15.5-不可评估), 而单独化疗组为 13.0 个月 (95% CI, 11.9-16.1) (HR, 0.71; 95% CI, 0.53-0.93; $P = 0.01$)。亚组分析显示, PD-L1 水平低于 1%、非鳞状 NSCLC 和其他亚组的总生存期相似; 然而, 这项试验并不能检测亚组之间的疗效差异。44% (136/312) 接受西米普利单抗加化疗的患者和 31% (48/153) 接受单纯化疗的患者发生了 3 级或更高级别的治疗相关不良事件。接受西米普利单抗加化疗的患者中有 19% 发生免疫相关不良事件。接受西米普利单抗加化疗的患者和接受单纯化疗的患者死亡发生率分别为 6.1% (19/312) 和 7.8% (12/153)。一名患者死于免疫介导性肺炎。

基于临床试验数据和 FDA 批准, NCCN NSCLC 专家组建议将 cemiplimab-rwlc 加铂基化疗方案作为符合条件的转移性 NSCLC 患者 (不考虑组织学或 PD-L1 水平, 且可操作驱动突变检测结果为阴性) 的一线治疗选择 (1 类; 其他推荐); 还推荐使用 cemiplimab-rwlc 加或不加培美曲塞进行维持治疗。Cemiplimab-rwlc 加铂基化疗的联合治疗可用作一线或后续治疗选择, 尽管它不是首选方案, 但适用于具有可操作驱动突变的符合条件的患者, 如算法所示。靶向治疗是具有可操作驱动突变 (*EGFR* 外

显子 20 突变或 *KRAS* 突变除外) 患者的首选一线治疗选择。根据临床试验数据, NSCLC 专家组对 cemiplimab-rwlc 加化疗方案进行了优先分层, 并决定它们是推荐用于符合条件的转移性 NSCLC 患者的其他一线治疗方案。⁹⁵⁹

纳武单抗 ± 伊匹单抗

纳武单抗和伊匹单抗是对 T 细胞具有互补作用机制的 ICI; 根据情况不同, 纳武单抗与伊匹单抗联合或不联合使用。纳武单抗是一种人免疫球蛋白 G4 单克隆抗体, 可抑制 PD-1 受体, 从而提高抗肿瘤免疫反应。^{360,364,141} PD-1 受体在活化的细胞毒性 T 细胞上表达。³⁶⁰⁻³⁶² 伊匹单抗是一种人细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4 (CTLA-4) 阻断抗体, 与 CTLA-4 结合并阻止与 CD80/CD86 的相互作用, 从而诱导针对肿瘤的原发 T 细胞应答。CTLA-4 抑制 T 细胞活化。⁹⁶⁰ 纳武单抗或纳武单抗加伊匹单抗等 ICI 可能会发生免疫介导的不良事件。³⁸¹ 对于发生免疫介导不良事件的患者, 应根据反应的严重程度静脉注射高剂量皮质类固醇 (见免疫疗法相关毒性管理 NCCN Guidelines, 网址 www.NCCN.org)。对于存在严重或危及生命的肺炎或心肌炎患者, 应永久停用纳武单抗 ± 伊匹单抗, 如果有其他严重或危及生命的免疫介导不良事件, 则有指征时, 应停药 (见处方信息)。如果患者正在接受纳武单抗加伊匹单抗并发生治疗相关不良事件, 则停用伊匹单抗并继续使用纳武单抗可能是合理的。³⁸¹

一线治疗

设计复杂的 3 期随机试验 CheckMate 227 中, 对 PD-L1 表达水平 ≥ 1%、PS 0 至 1 且无 *EGFR* 突变或 *ALK* 重排的转移性非鳞状或鳞状 NSCLC 患者接受纳武单抗加伊匹单抗、纳武单抗单药或化疗一线治疗进行了比较。还在 PD-L1 表达水平 <1% 的患者中比较了纳武单抗加伊匹单抗、纳武单抗加化疗或单纯化疗一线治疗。此外, 作为共同主要分析, 还在 TMB 水平高 (≥10 处突变兆碱基) 的患者中对纳武单抗加伊匹单抗或化疗一线治疗进行了比较。³⁸⁰ CHECKMATE 227 的 PFS 初步数据表明, TMB 可能是决定是否



NCCN Guidelines 2023 年第 3 版

非小细胞肺癌

在转移性 NSCLC 患者中使用免疫治疗的有用免疫生物标志物。³⁸⁰ 然而，CHECKMATE 227 的最新数据显示，无论 TMB 或 PD-L1 表达水平如何，纳武单抗加伊匹单抗的总生存期有所提高。³⁸¹

1 年时纳武单抗加伊匹单抗组 PFS 率为 42.6%，而单纯化疗组为 13.2%。纳武单抗加伊匹单抗组中位 PFS 为 7.2 个月 (95% CI, 5.5-13.2)，而单纯化疗组为 5.5 个月 (95% CI, 4.4-5.8) (疾病进展或死亡 HR, 0.58; 97.5% CI, 0.41-0.81; $P < .001$)。纳武单抗加伊匹单抗组和单纯化疗组客观缓解率分别为 45.3% 和 26.9%。无论 PD-L1 表达水平或组织学如何，纳武单抗加伊匹单抗均有获益。纳武单抗加伊匹单抗组与单纯化疗组 3 级或 4 级不良事件发生率相似 (分别为 31% 和 36%)。纳武单抗单药治疗 (N = 71) (4.2 个月; 95% CI, 2.7-8.3) 与化疗 (N = 79) (5.6 个月; 95% CI, 4.5-7.0) 相比，中位 PFS 无显著差异。CheckMate 227 对 PD-L1 表达 $\geq 1\%$ 的患者结果进行了更新，报告纳武单抗联合依匹单抗组中位总生存期为 17.1 个月 (95% CI, 15.0-20.1)，而化疗组为 14.9 个月 (95% CI, 12.7-16.7) (HR, 0.79; 95% CI, 0.65-0.96; $P = .007$)。³⁸¹ 对于 PD-L1 水平为 1% 或更高的患者，纳武单抗加伊匹单抗的 4 年总生存率为 29%，而接受化疗的患者为 18% (HR, 0.76; 95% CI, 0.65-0.90)。⁹⁶¹ 对于 PD-L1 水平低于 1% 的患者，纳武单抗加伊匹单抗的 4 年总生存率为 24%，而接受化疗的患者为 10% (HR, 0.64; 95% CI, 0.51-0.81)。

根据临床试验数据和 FDA 批准，NCCN NSCLC 专家组推荐将纳武单抗加伊匹单抗作为符合条件的转移性 NSCLC 患者的一线治疗选择。^{380,381,383} 对于可操作驱动突变 (即 *ALK*、*BRAF* p.V600E、*EGFR*、*MET*ex14 跳跃、*NTRK1/2/3*、*RET*、*ROS1*) 检测结果为阴性、且无免疫治疗禁忌症的转移性 NSCLC 患者，无论 PD-L1 水平或组织学如何，均推荐使用纳武单抗加伊匹单抗。对于 PD-L1 水平为 $\geq 1\%$ 的患者，NCCN 推荐的纳武单抗加伊匹单抗为 1 类。对于 PD-L1 水平低于 1% 的患者，纳武单抗加伊匹单抗也是推荐选择。还推荐使用纳武单抗加伊匹单抗进行维持治疗。纳武单抗加伊匹单抗的联合治疗可用作一线或后续治疗选择，尽管它不是首选方案，但适

用于具有可操作驱动突变的符合条件的患者，如算法所示。靶向治疗是具有可操作驱动突变 (*EGFR* 外显子 20 突变或 *KRAS* 突变除外) 患者的首选一线治疗选择。

NCCN NSCLC 专家组对全身治疗方案进行了优先分层，并决定，对于 PD-L1 水平 $\geq 1\%$ 的患者，纳武单抗加伊匹单抗一线治疗“在某些情况下有用” (如肾功能不全)，并且是 PD-L1 水平低于 1% 的患者的“其他推荐”一线治疗选择。对于 2023 年更新 (第 1 版)，NCCN 专家组将纳武单抗加伊匹单抗一线治疗的优先分层从对 PD-L1 水平为 1% 至 49% 的患者在某些情况下有用修改为“其他推荐”选项此前，NCCN 专家组根据临床试验数据和其他问题删除了 TMB 的新兴免疫生物标志物身份 (见本讨论中的 *TMB*)。¹⁷³ NCCN Guidelines 不建议在决定是使用纳武单抗加伊匹单抗方案还是使用其他 ICI (如帕博利珠单抗) 之前测量 TMB 水平。¹⁷³

3 期随机试验 CheckMate 9LA 中，对无论 PD-L1 表达水平如何、PS 0 至 1 且无 *EGFR* 突变或 *ALK* 重排的转移性非鳞状或鳞状 NSCLC 患者接受纳武单抗加伊匹单抗和 2 周期铂类双药化疗与 4 周期单纯化疗一线治疗进行了比较。⁹⁶² 对于转移性非鳞状 NSCLC，化疗为培美曲塞和顺铂或卡铂；对于转移性鳞状 NSCLC，化疗为紫杉醇和卡铂。最新数据显示，无论组织学或 PD-L1 表达水平如何，纳武单抗加伊匹单抗加化疗的中位总生存期为 15.8 个月 (95% CI, 13.9-19.7)，而单纯化疗的中位总生存期为 11.0 个月 (95% CI, 9.5-12.7) (HR, 0.72; 95% CI, 0.61-0.86)。⁹⁶³ 在接受纳武单抗加伊匹单抗加化疗的患者中，2 年总生存率为 38%，而接受单纯化疗的患者为 26%。根据组织学或 PD-1 水平，接受纳武单抗加化疗的患者与单纯化疗患者的总生存期也存在显著差异。纳武单抗加伊匹单抗加化疗的总缓解率为 38%，而单纯化疗的总缓解率为 25%。

接受纳武单抗加伊匹单抗加化疗的患者中，有 25.4% 的患者发生了严重的 3 或 4 级不良事件，而在接受单纯化疗的患者中，有 15% 的患者发生了严重的 3 或 4 级不良事件。每组的死亡率为 2% (纳武单抗加伊匹单抗加



化疗：7/358；单纯化疗：6/349)。纳武单抗加伊匹单抗加化疗组中，治疗相关死亡是由于化疗引起的急性肾功能衰竭、血小板减少症、肺炎、肝脏毒性、肝炎、腹泻、败血症和急性肾功能不全；化疗组中，治疗相关死亡是由于贫血、全血细胞减少症、发热性中性粒细胞减少、呼吸衰竭、肺脓毒症和脓毒症。最常见的治疗相关不良事件 (≥15%) 为恶心、贫血、无力和腹泻。

根据临床试验数据和 FDA 批准，NCCN NSCLC 专家组推荐将纳武单抗加伊匹单抗加化疗 (1 类；其他推荐) 作为符合条件的转移性 NSCLC 患者的一线治疗选择。^{962,964} 对于转移性非鳞状 NSCLC，推荐化疗为培美曲塞和顺铂或卡铂；对于转移性鳞状 NSCLC，推荐化疗为紫杉醇和卡铂。对可操作驱动突变的检测结果为阴性，且无 PD-1/PD-L1 抑制剂禁忌症的转移性 NSCLC 患者 (无论其 PD-L1 水平如何) 推荐纳武单抗加伊匹单抗加化疗。还推荐使用纳武单抗加伊匹单抗进行维持治疗。纳武单抗加伊匹单抗的联合治疗可用作一线或后续治疗选择，尽管它不是首选方案，但适用于具有可操作驱动突变的符合条件的患者，如算法所示。靶向治疗是具有可操作驱动突变 (*EGFR* 外显子 20 突变或 *KRAS* 突变除外) 患者的首选一线治疗选择。专家组对全身治疗方案进行了优先分层，并投票认为，无论 PD-L1 表达水平或组织学如何，对于符合条件的转移性 NSCLC 患者，纳武单抗加伊匹单抗加化疗一线治疗是“其他推荐”一线治疗选择。

后续治疗

3 期随机试验 CheckMate-057 中，对一线化疗时或之后疾病进展的转移性非鳞状 NSCLC 患者接受纳武单抗与多西他赛后续治疗进行了比较。³⁶⁰ 纳武单抗治疗组患者的中位总生存期为 12.2 个月 (95% CI, 9.7-15.0)，而多西他赛组为 9.4 个月 (95% CI, 8.1-10.7) (HR, 0.73; 95% CI, 0.59-0.89; $P = .002$)。³⁶⁰ 纳武单抗和多西他赛组中位缓解持续时间分别为 17.2 个月和 5.6 个月。18 个月时，纳武单抗组和多西他赛组总生存率分别为 39% (95% CI, 34%-45%) 和 23% (95% CI, 19%-28%)。纳武单抗组报告的 3 至 5 级不良事件 (10%) 较多西他赛 (54%) 组少。尽管许多转移性非

鳞状 NSCLC 患者因纳武单抗治疗获益，但肿瘤 PD-L1 染色为 1% 至 ≥ 10% 的患者的总生存期为 17 至 19 个月，而多西他赛为 8 至 9 个月。对于无 PD-L1 表达的患者，纳武单抗与多西他赛的总生存期无差异。然而，纳武单抗组缓解持续时间更长、副作用更少。

3 期随机试验 CheckMate-017 中，对一线化疗时或之后疾病进展的转移性鳞状细胞 NSCLC 患者接受纳武单抗与多西他赛后续治疗进行了比较。³⁶⁴ 纳武单抗和多西他赛组的中位总生存期分别为 9.2 个月 (95% CI, 7.3-13.3) 和 6.0 个月 (95% CI, 5.1-7.3) (HR, 0.59, 95% CI, 0.44-0.79; $P < .001$)。³⁶⁴ 纳武单抗和多西他赛组患者缓解率分别为 20% 和 9% ($P = .008$)。在鳞状细胞 NSCLC 患者中，PD-L1 表达与对纳武单抗的反应无关。纳武单抗组报告的 3 至 4 级不良事件 (7%) 较多西他赛 (55%) 组少。纳武单抗组无患者死亡，而多西他赛组有三例死亡。

CheckMate-057 和 CheckMate-017 的长期分析表明，与多西他赛相比，纳武单抗治疗组晚期 NSCLC 患者的 2 年生存率和持久缓解增加。⁹⁶⁵ 对于非鳞状 NSCLC，纳武单抗和多西他赛组的 2 年生存率分别为 29% (95% CI, 24%-34%) 和 16% (95% CI, 12%-20%)。对于鳞状 NSCLC，纳武单抗和多西他赛组的 2 年生存率分别为 23% (95% CI, 16%-30%) 和 8% (95% CI, 4%-13%)。纳武单抗组报告的治疗相关严重不良事件较多西他赛组少 (3-4 级, 10% vs. 55%)。5 年时，纳武单抗组的患者总生存率为 13.4%，而多西他赛组的患者总生存率为 2.6%。²⁰

根据临床试验数据和 FDA 批准，对于一线化疗期间或之后疾病进展的转移性非鳞状或鳞状 NSCLC 患者，如果患者既往未曾接受过 PD-1/PD-L1 抑制剂，则 NCCN NSCLC 专家组推荐将纳武单抗单药 (1 类；首选) 作为后续治疗选择。^{360,364,965,966} 处方纳武单抗无需检测 PD-L1 表达水平，但可以提供有用的信息。³⁷² 基于总生存率提高、缓解持续时间更长且不良事件较少 (与细胞毒性化疗相比)，NCCN NSCLC 专家组推荐将纳武单抗、阿特珠单抗或帕博利珠单抗作为首选后续治疗选择 (均为 1 类)。^{360,364,946,967} 如果



患者在使用 PD-1/PD-L1 抑制剂后出现进展，则不建议使用 PD-1/PD-L1 抑制剂。

纳武单抗可能发生免疫相关不良事件，如肺炎。^{362,968-974} 对于发生免疫介导不良事件的患者，应根据反应的严重程度给予静脉用大剂量皮质类固醇（见免疫疗法相关毒性管理 NCCN Guidelines，网址 www.NCCN.org）。对于存在严重或危及生命的肺炎或心肌炎患者，应停用纳武单抗；如果有其他严重或危及生命的免疫介导不良事件，则有指征时，应暂缓或停用纳武单抗（见处方信息）。

帕博利珠单抗

帕博利珠单抗是一种人源化免疫球蛋白 G4 单克隆抗体，可抑制 PD-1 受体，从而提高抗肿瘤免疫力。^{364,141} FDA 已经批准了伴随诊断性生物标志物检测，以评估 PD-L1 表达并确定哪些患者适合接受帕博利珠单抗治疗。尽管 PD-L1 表达并非最佳生物标志物，但它目前是评估患者是否适合接受帕博利珠单抗的最佳可用生物标志物。^{368,369} PD-L1 表达是连续可变且动态的；因此其阳性结果临界值是人为设定的。PD-L1 表达水平恰好低于或高于 50% 的患者，其反应可能相似。³⁶⁸ 针对目前可用的每种不同 ICI 开发了独特的抗-PD-L1 IHC 分析方法。^{368,372} PD-L1 检测阳性结果的定义因所使用的生物标志物测定方法而异。³⁷²

帕博利珠单抗等 ICI 可能会发生免疫介导的不良事件。^{968,970,975} 对于发生免疫介导不良事件的患者，应根据反应的严重程度静脉注射高剂量皮质类固醇（见免疫疗法相关毒性管理 NCCN Guidelines，网址 www.NCCN.org）。对于存在严重或危及生命的肺炎或心肌炎患者，也应停用帕博利珠单抗；如果有其他严重或危及生命的免疫介导不良事件，则有指征时，应暂缓或停用帕博利珠单抗（见处方信息）。以下部分描述了帕博利珠单抗在符合条件的转移性 NSCLC 患者中的应用。可完全切除 NSCLC 符合条件的患者在辅助化疗后使用辅助性帕博利珠单抗在不同的章节中进行了描述（参见本讨论中的术后辅助治疗：试验数据和 NCCN 建议）。³²

一线单药治疗

3 期随机试验 KEYNOTE-024 中，对 PD-L1 表达水平 $\geq 50\%$ ，但无 *EGFR* 突变或 *ALK* 重排的晚期非鳞状或鳞状 NSCLC 患者接受帕博利珠单抗单药与铂类化疗一线治疗进行了比较。^{12,15,141} 6 个月时，帕博利珠单抗单药治疗组总生存率为 80.2%，而化疗组为 72.4%（死亡 HR，0.60；95% CI，0.41-0.89； $P = .005$ ）。帕博利珠单抗组缓解率高于化疗组（44.8% vs. 27.8%）。¹⁴¹ KEYNOTE-024 的更新分析显示，帕博利珠单抗单药治疗的中位总生存期为 26.3 个月（95% CI，18.3–40.4 个月），而化疗为 13.4 个月（95% CI，9.4–18.3 个月）（HR，0.62；95% CI，0.48–0.81）。¹⁵ 帕博利珠单抗的 5 年总生存率为 31.9%，化疗为 16.3%。帕博利珠单抗单药治疗组患者报告的严重治疗相关不良事件（3-5 级）较化疗组患者少（31.2% vs. 53.3%）。¹² 帕博利珠单抗单药治疗组和单纯化疗组患者治疗相关死亡发生率分别为 1.3%（2/154）和 2%（3/150）。

3 期随机试验 KEYNOTE-042 中，对 PD-L1 表达水平 $\geq 1\%$ ，但无 *EGFR* 突变或 *ALK* 重排的晚期非鳞状或鳞状 NSCLC 患者接受帕博利珠单抗单药与铂类化疗一线治疗进行了比较。⁹⁴⁴ 对于 PD-L1 水平 $\geq 50\%$ 的患者，接受帕博利珠单抗单药治疗患者的总生存期为 20.0 个月（95% CI，15.4–24.9），而接受化疗的患者为 12.2 个月（95% CI，10.4–14.2）（HR，0.69；95% CI，0.56–0.85； $P = 0.0003$ ）。亚组分析中，对于 PD-L1 水平为 1% 至 49% 的患者，帕博利珠单抗单药治疗组总生存期（13.4 个月；95% CI，10.7-18.2）与化疗组（12.1 个月；95% CI，11.0-14.0）相似（HR，0.92；95% CI，0.77–1.11）。

KEYNOTE-001 的长期数据表明，在转移性 NSCLC 患者中，接受一线帕博利珠单抗单药治疗患者的 5 年生存率约为 23%；对于 PD-L1 水平 $\geq 50\%$ 的患者，5 年总生存率分别约为 29.6%。²² 初治患者的中位总生存期为 22.3 个月（95% CI，17.1–32.3）。接受单纯化疗的转移性 NSCLC 患者 5 年总生存率约为 6%。²²



NCCN Guidelines 2023 年第 3 版

非小细胞肺癌

根据帕博利珠单抗的有效性，NCCN NSCLC 专家组推荐，所有转移性 NSCLC 患者在进行一线治疗之前，应进行 IHC 检测以检查 PD-L1 表达 (1 类) (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *分子和生物标志物分析原则*)。³⁶⁷ 根据临床试验数据和 FDA 批准，对于 PD-L1 表达水平 $\geq 50\%$ 、无 PD-1 或 PD-L1 抑制剂禁忌症且可操作驱动突变的检测结果为阴性的符合条件的晚期非鳞状或鳞状 NSCLC 患者，专家组推荐将帕博利珠单抗单药 (1 类；首选) 作为一线治疗选择。^{141,944,976} 在这种情况下，也推荐使用帕博利珠单抗维持治疗 (1 类)。NCCN NSCLC 专家组对 ICI 方案进行了优先分层，并决定帕博利珠单抗、阿特珠单抗和 cemiplimab-rwlc (均为 1 类) 都是符合条件的转移性 NSCLC 患者的首选单药方案。^{141,363,944,953} 对于帕博利珠单抗单药一线治疗期间疾病进展的患者，NCCN NSCLC 专家组推荐采用初始细胞毒性全身治疗方案 (例如卡铂加紫杉醇) 进行后续治疗。

根据临床试验数据和 FDA 批准，对于 PD-L1 表达水平为 1% 至 49%、无 PD-1 或 PD-L1 抑制剂禁忌症且可操作驱动突变的检测结果为阴性的符合条件的转移性 NSCLC 患者，NCCN NSCLC 专家组还推荐将帕博利珠单抗单药作为一线治疗选择 (2B 类；在某些情况下有用)。^{944,976} NCCN NSCLC 专家组认为，对于 PD-L1 水平为 1% 至 49% 的患者，当联合化疗存在矛盾时，单药帕博利珠单抗是一种有用的干预措施 (2B 类；在某些情况下有用)。对于 PD-L1 水平为 1% 至 49% 的患者，帕博利珠单抗单药治疗与化疗相比，HR 0.92 无统计学或临床意义；因此，如果患者可以耐受，则推荐使用帕博利珠单抗联合化疗 (1 类；首选)。

一线联合治疗

3 期随机试验 KEYNOTE-189 中，对转移性非鳞状 NSCLC 患者接受卡铂 (或顺铂) 加培美曲塞加用帕博利珠单抗与化疗进行了比较。⁷¹² 该试验中，大多数患者接受帕博利珠单抗加卡铂加培美曲塞 (72% [445/616])，部分患者接受了帕博利珠单抗 + 顺铂 + 培美曲塞 (28% [171/616])。患者无 *EGFR* 突变或 *ALK* 融合。中位随访 10.5 个月后，帕博利珠单抗加化疗组患者一年

总生存率估计为 69.2% (95% CI, 64.1%-73.8%)，而单纯化疗组为 49.4% (95% CI, 42.1%-56.2%) (死亡 HR 0.49; 95% CI, 0.38-0.64; $P < .001$)。无论 PD-L1 表达水平如何，总生存期均得到改善；TMB 并不能预测缓解。⁹⁷⁷ 帕博利珠单抗联合化疗组和单纯化疗组中位 PFS 分别为 8.8 个月 (95% CI, 7.6-9.2) 和 4.9 个月 (95% CI, 4.7-5.5) (疾病进展或死亡 HR, 0.52; 95% CI, 0.43-0.64; $P < .001$)。两组 ≥ 3 级不良事件发生率相似 (帕博利珠单抗加化疗和化疗分别为 67.2% 和 65.8%)。

根据临床试验数据和 FDA 批准，NCCN NSCLC 专家组推荐将帕博利珠单抗加培美曲塞和卡铂或顺铂 (1 类；首选) 作为符合条件的转移性非鳞状 NSCLC (即腺癌、大细胞癌) 或 NSCLC NOS 患者的一线治疗选择。^{712,713} NCCN NSCLC 专家组对全身治疗方案进行了优先分层，并决定，对符合条件的转移性非鳞状 NSCLC 患者，这些帕博利珠单抗加化疗方案为首选一线治疗方案。对于

无 PD-1 或 PD-L1 抑制剂禁忌症且可操作驱动突变检测结果为阴性的转移性非鳞状 NSCLC 患者，无论其 PD-L1 表达水平如何，均推荐将这些帕博利珠单抗加化疗方案 (1 类；首选) 作为一线治疗选择。在这种情况下，也推荐使用帕博利珠单抗加培美曲塞维持治疗 (1 类)。帕博利珠单抗加培美曲塞和加卡铂或加顺铂的联合治疗可用作具有可操作驱动突变的符合条件患者的一线或后续治疗选择，如算法所示。然而，靶向治疗是具有可操作驱动突变 (*EGFR* 外显子 20 突变或 *KRAS* 突变除外) 患者的首选一线治疗选择。对于 PD-1/PD-L1 抑制剂加化疗联合治疗期间疾病进展的转移性 NSCLC 患者，推荐使用多西他赛 (\pm 雷莫西单抗)、培美曲塞 (仅非鳞状)、白蛋白结合型紫杉醇或吉西他滨进行后续治疗 (如果之前未给予)。

3 期随机试验 KEYNOTE-407 中，对转移性鳞状细胞癌 NSCLC 患者接受卡铂和紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇加用帕博利珠单抗进行了比较；32% 的患者接受了白蛋白结合型紫杉醇 (也称为 nab-紫杉醇)。⁹⁷⁸ 帕博利珠单抗联合化疗组中位总生存期为 15.9 个月 (95% CI, 13.2-未达到)，而单纯化



疗组为 11.3 个月 (95% CI, 9.5-14.8) (死亡 HR, 0.64; 95% CI, 0.49-0.85; $P < .001$)。帕博利珠单抗加化疗组患者的总缓解率为 57.9%，而单纯化疗组为 38.4%。仅 38% 的患者 PD-L1 肿瘤比例评分 (TPS) 低于 1%。两组 ≥ 3 级不良事件相似 (帕博利珠单抗加化疗组和单纯化疗组分别为 69.8% 和 68.2%)。帕博利珠单抗加化疗治疗组因不良事件停药的患者多于化疗组 (分别为 13.3% 和 6.4%)。对 PD-L1 水平低于 1% 的转移性 NSCLC 患者的三项随机试验 (即 KEYNOTE-189、KEYNOTE-407、KEYNOTE-021) 的汇总分析表明，与单纯化疗相比，接受帕博利珠单抗加化疗的患者的总生存期有所提高 (HR, 0.63; 95% CI, 0.50-0.79)。⁹⁷⁹

根据临床试验数据和 FDA 批准，NCCN NSCLC 专家组推荐将帕博利珠单抗加卡铂和紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇 (1 类；首选) 作为转移性鳞状细胞 NSCLC 患者的一线治疗选择。^{978,980} 在这种情况下，也推荐使用帕博利珠单抗维持治疗 (1 类)。NCCN NSCLC 专家组对全身治疗方案进行了优先分层，并决定，对符合条件的转移性鳞状细胞 NSCLC 患者，这些帕博利珠单抗加化疗方案为首选。对于无 PD-1 或 PD-L1 抑制剂禁忌症且可操作驱动突变检测结果为阴性的转移性鳞状细胞 NSCLC 患者，无论其 PD-L1 表达水平如何，均推荐将这些帕博利珠单抗加化疗方案 (1 类；首选) 作为一线治疗选择。专家组不推荐帕博利珠单抗加顺铂联合紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇，因为该方案的数据较少。帕博利珠单抗加卡铂和紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇的联合治疗可用作具有可操作驱动突变的符合条件患者的一线或后续治疗选择，如算法所示。然而，靶向治疗是具有可操作驱动突变 (*EGFR* 外显子 20 突变或 *KRAS* 突变除外) 患者的首选一线治疗选择。

后续治疗

KEYNOTE-010 是一项 3 期随机试验，评估了单药帕博利珠单抗在既往经治 PD-L1 阳性 ($\geq 1\%$) 晚期非鳞状和鳞状 NSCLC 患者中的疗效；大多数患者目前或既往吸烟。⁹⁴⁶ 该试验共分为三组：帕博利珠单抗 2 mg/kg，帕博利珠单抗 10 mg/kg 和多西他赛 75 mg/m²，每 3 周给药一次。帕博利珠单抗

较低剂量组中位总生存期为 10.4 个月，较高剂量组为 12.7 个月，多西他赛组为 8.5 个月。帕博利珠单抗两种剂量组总生存期较多西他赛组显著延长 (帕博利珠单抗 2 mg/kg: HR, 0.71; 95% CI, 0.58-0.88; $P = .0008$) (帕博利珠单抗 10 mg/kg: HR, 0.61; CI, 0.49-0.75; $P < .0001$)。对于肿瘤细胞 PD-L1 表达至少为 50% 的患者，两种剂量帕博利珠单抗组的总生存期也较多西他赛组显著延长 (帕博利珠单抗 2 mg/kg: 14.9 vs. 8.2 个月; HR, 0.54; 95% CI, 0.38-0.77; $P = .0002$) (帕博利珠单抗 10 mg/kg: 17.3 vs. 8.2 个月; HR, 0.50; 95% CI, 0.36-0.70; $P < .0001$)。与多西他赛相比，两种剂量帕博利珠单抗组 3 至 5 级治疗相关不良事件均较少 (帕博利珠单抗 2 mg/kg: 13% [43/339]，帕博利珠单抗 10 mg/kg: 16% [55/343]；多西他赛: 35% [109/309] 的患者)。帕博利珠单抗治疗患者中共有 6 例发生治疗相关死亡 (两种剂量各 3 例)，多西他赛组共发生 5 例治疗相关死亡。来自 KEYNOTE-010 的长期数据显示，接受后续帕博利珠单抗单药治疗的转移性 NSCLC 患者的 5 年生存率约为 15.6%，而接受多西他赛治疗的患者为 6.5%。对于 PD-L1 水平为 50% 或更高的患者，接受帕博利珠单抗治疗患者的 5 年总生存率约为 25%，而接受多西他赛治疗患者的 5 年总生存率分别约为 8.2%。¹⁴

基于临床试验数据和 FDA 批准，对于 PD-L1 表达水平 $\geq 1\%$ 的转移性非鳞状或鳞状 NSCLC 患者，如果既往未曾接受过 PD-1/PD-L1 抑制剂，则 NCCN NSCLC 专家组推荐将帕博利珠单抗单药 (1 类；首选) 作为后续治疗选择。^{946,981,982} 在这种情况下，纳武单抗和阿特珠单抗也是推荐的后续治疗选择 (1 类；首选)。推荐在帕博利珠单抗单药治疗之前先检测 PD-L1 表达水平 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *分子和生物标志物分析原则*)。

Tremelimumab-actl 和德瓦鲁单抗

Tremelimumab-actl 是一种单克隆 IgG2 抗体，通过抑制 CTLA-4 和防止与 CD80/CD86 的相互作用来增强免疫功能；CTLA-4 抑制 T 细胞激活。⁹⁸³ 德瓦鲁单抗是一种人免疫球蛋白 G1 单克隆抗体，可抑制 PD-L1 与 PD-1 和



CD80 的结合，从而增强免疫功能 (参见本讨论中的 *德瓦鲁单抗*)。ICI 可能会发生免疫介导不良事件，包括 tremelimumab-actl 和德瓦鲁单抗。⁹⁸³ 对于有免疫介导不良事件的患者，应根据反应的严重程度静脉给予高剂量皮质类固醇。对于 2 级、3 级或 4 级心肌炎患者，应永久停用

Tremelimumab-actl；如果有其他重度或危及生命的免疫介导不良事件，则有指征时，应停用 (见处方信息)。

POSEIDON 是一项 3 期随机试验，在 1013 例无 *EGFR* 或 *ALK* 突变的转移性 NSCLC 患者中评估了三个不同的一线治疗组。治疗组包括 1) 曲美木单抗加德瓦鲁单抗加铂基化疗；2) 德瓦鲁单抗加铂基化疗；和 3) 单纯铂基化疗；第 1 组和第 3 组有 675 例患者。化疗方案包括 1) 曲美木单抗加德瓦鲁单抗加白蛋白结合紫杉醇加卡铂，用于非鳞状 NSCLC 或鳞状细胞组织学；2) 曲美木单抗加德瓦鲁单抗加培美曲塞加顺铂或卡铂，用于非鳞状 NSCLC；或 3) 曲美木单抗加德瓦鲁单抗加吉西他滨加顺铂或卡铂，用于鳞状细胞组织学。大多数患者接受了培美曲塞方案。大多数患者目前吸烟 (25%) 或既往吸烟 (57%)。接受曲美木单抗加德瓦鲁单抗加化疗患者的中位总生存期为 14 个月 (95% CI, 11.7–16.1)，而接受单纯化疗的患者为 11.7 个月 (95% CI, 10.5–13.1) (HR, 0.77；95% CI, 0.65–0.92；*P* = 0.003)。亚组分析表明，鳞状细胞组织学组和其他亚组的总生存率相似。

在接受曲美木单抗加德瓦鲁单抗加化疗的患者中，3 级或 4 级不良事件包括中性粒细胞减少、贫血、白细胞减少、淋巴细胞减少、脂肪酶水平升高、低钠血症和血小板减少。⁹⁸⁴ 接受曲美木单抗加德瓦鲁单抗加化疗患者的常见严重不良事件包括肺炎 (11%)、贫血 (5%)、腹泻 (2.4%)、血小板减少 (2.4%)、发热 (2.4%) 和发热性中性粒细胞减少 (2.1%)。在接受曲美木单抗加德瓦鲁单抗加化疗的患者中，有 10% 的患者发生了 3 至 4 级治疗相关不良事件，而接受单纯化疗患者中的发生率为 1.5%。接受曲美木单抗加德瓦鲁单抗加化疗患者和接受单纯化疗患者的治疗相关死亡发生率分别为 3.3% (11/330) 和 2.4% (8/333)。一项探索性分析表明，曲美木单抗加德瓦鲁单抗

加化疗可能对携带 *STK11*、*KEAP1* 或 *KRAS* 突变的转移性 NSCLC 患者有益；然而，样本量太小，无法得出明确结论。⁹⁸⁵

根据临床试验数据和 FDA 批准，NCCN NSCLC 专家组建议将 Cemiplimab-rwlc-rwlc 加德瓦鲁单抗加铂基化疗方案作为符合条件的转移性 NSCLC 患者 (不考虑组织学或 PD-L1 水平，且可操作驱动突变检测结果为阴性) 的一线治疗选择；还推荐使用德瓦鲁单抗加或不加培美曲塞进行维持治疗。Cemiplimab-rwlc-rwlc 加德瓦鲁单抗加铂基化疗的联合治疗可用作一线或后续治疗选择，尽管它不是首选方案，但适用于具有可操作驱动突变的符合条件的患者，如算法所示。靶向治疗是具有可操作驱动突变 (*EGFR* 外显子 20 突变或 *KRAS* 突变除外) 患者的首选一线治疗选择。

tremelimumab-actl 加德瓦鲁单抗加铂基化疗方案的类别分配 (即 1 类、2A 类或 2B 类) 因组织学、化疗和 PD-L1 水平而异。根据临床试验数据，NSCLC 专家组对 cemiplimab-rwlc 加德瓦鲁单抗加化疗方案进行了优先分层，并决定它们是推荐用于符合条件的转移性 NSCLC 患者的其他一线治疗方案。⁹⁸⁴

维持治疗

维持治疗是指晚期 NSCLC 患者在一线治疗 4 至 6 个周期后接受的治疗。⁹⁸⁶ 仅在患者肿瘤对既往治疗有缓解或疾病稳定且肿瘤无进展时，才可以选择维持治疗。*继续维持治疗*是指使用一线治疗方案中提供的至少一种药物。*转换维持治疗*是指启用一线治疗方案未包括的另一种药物。选择合适的维持疗法取决于几个因素，如组织学类型、存在突变或基因融合和 PS。NCCN Guidelines 推荐特定肿瘤缓解或疾病稳定的患者接受维持治疗，但并不推荐维持治疗用于所有患者；不推荐用于 PS 3 至 4 或进展患者 (见 NSCLC NCCN Guidelines)。⁹⁸⁷ 建议在维持治疗期间进行监测，每 6 至 12 周使用 CT (± 强化) 对已知或高风险疾病部位进行一次疗效评估。



继续维持治疗

对于继续维持治疗，根据促成批准的临床试验设计，可以继续使用某些选择的药物 (与初始一线治疗联合应用)，直至出现疾病进展证据或无法接受的毒性为止。本节主要讨论化疗的继续维持。在另一部分中讨论了使用 ICI 进行继续维持 (见本讨论中的 *免疫检查点抑制剂*)。继续维持治疗的应用取决于多个因素，如治疗过程中患者是否毒性最小。药物休疗可能更适合某些患者。⁸¹⁰ 一些临床医生认为，继续维持疗法仅适用于特定患者，因为尽管已证明其可以改善 PFS，但仅少数药物而非全部药物可使总生存率或生活质量改善。^{808,810} 另外，尚未证明维持治疗优于在疾病进展时开始后续治疗。一项 3 期随机试验表明，常规细胞毒性药物不应超过 4 至 6 个疗程。但是，许多分配更长疗程的患者并未接受计划周期数 (见本讨论中的 *维持疗法*)。^{807,808}

3 期随机试验 PARAMOUNT 报告，培美曲塞继续维持治疗组 PFS 较安慰剂组略有延长 (4.1 个月 vs. 2.8 个月)。⁹⁸⁸ PARAMOUNT 的最新研究结果表明，培美曲塞继续维持治疗也可以改善总生存期 (13.9 vs. 11.0 个月)。⁹⁸⁹ 基于临床试验数据和 FDA 批准，NCCN NSCLC 专家组推荐将培美曲塞单药作为非鳞状 NSCLC 患者的继续维持治疗 (1 类)。⁹⁸⁸⁻⁹⁹⁰

3 期随机试验 POINTBREAK 中，对转移性 NSCLC 患者接受贝伐珠单抗加卡铂加培美曲塞相比接受贝伐珠单抗加卡铂加紫杉醇进行了评估；患者接受贝伐珠单抗加培美曲塞或贝伐珠单抗单药的维持治疗。⁸¹² 培美曲塞加卡铂加贝伐珠单抗组和紫杉醇加卡铂加贝伐珠单抗组 PFS 分别为 6 个月和 5.6 个月。⁸¹² 重要的是要注意，基于培美曲塞组的毒性较基于紫杉醇组低 (如神经毒性、中性粒细胞减少症、脱发较少)。3 期随机试验 AVAPERL 中，对晚期非鳞状 NSCLC 患者接受贝伐珠单抗加培美曲塞与贝伐珠单抗单药维持治疗进行了评估；初始方案为贝伐珠单抗加顺铂加培美曲塞。^{991,992} 最新分析报告，贝伐单抗加培美曲塞维持治疗组和贝伐单抗单药治疗组总生存期分别为 17.1 个月和 13.2 个月 (HR, 0.87; 95% CI, 0.63-1.21; $P = .29$)。⁹⁹¹

根据临床试验数据，对于初始接受贝伐珠单抗加培美曲塞加铂方案的非鳞状 NSCLC 的患者，NCCN NSCLC 专家组推荐继续使用贝伐珠单抗加培美曲塞维持治疗。^{991,992} 对于非鳞状 NSCLC 患者，初始治疗 (即贝伐珠单抗联合铂类双药化疗) 4 至 6 个周期后可继续给予贝伐珠单抗单药 (1 类)。^{806,990,993} 基于临床数据和 FDA 批准，专家组推荐将贝伐珠单抗生物仿制药用于任何含贝伐珠单抗的全身治疗方案 (如卡铂 + 紫杉醇 + 贝伐珠单抗) 治疗符合条件的转移性 NSCLC 患者。⁸⁹⁶⁻⁹⁰⁰ 因此，如果最初将贝伐珠单抗生物仿制药用作一线联合疗法的一部分，则该生物仿制药应继续作为符合条件患者的维持疗法。

3 期随机试验 IFCT-GFPC 0502 中，对晚期 NSCLC 患者在顺铂-吉西他滨一线治疗后接受吉西他滨或厄洛替尼维持治疗进行了比较。据报道，与观察组 PFS (1.9 个月) 相比，吉西他滨单药继续维持治疗组 PFS 延长幅度 (3.8 个月) 较厄洛替尼转换维持治疗组 (2.9 个月) 更大。^{743,994} CECOG 的一项 3 期随机试验对初始顺铂加吉西他滨治疗后吉西他滨与最佳支持治疗的继续维持治疗进行了评估。⁹⁹⁵ 数据表明 PFS 略有差异，但总生存期无差异 (分别为 13 个月和 11 个月; $P = .195$)。NCCN NSCLC 专家组推荐将吉西他滨 (2B 类) 作为可操作驱动突变检测结果为阴性，且 PD-L1 表达低于 1% 的转移性 NSCLC 患者的继续维持治疗，无论组织学如何。

转换维持治疗

关于转换维持治疗的争议已凸显，包括试验设计、适度的生存获益、生活质量和毒性。^{810,996} 两项 3 期随机试验报告，对于非鳞状 NSCLC 且无明显疾病进展的患者，在一线化疗 (4–6 个周期) 后开始培美曲塞可有 PFS 和总生存期获益。^{997,998} 根据临床试验数据和 FDA 批准，对于可操作驱动突变检测结果为阴性，且 PD-L1 表达低于 1% 的符合条件的非鳞状细胞癌患者，NCCN NSCLC 专家组推荐使用培美曲塞进行转换维持治疗。^{998,999}

根据随机试验 IUNO 的结果和 FDA 修订的适应症，对于 PS 良好且可操作驱动突变检测结果为阴性的非鳞状 NSCLC 患者，NCCN NSCLC 专家组不



推荐将厄洛替尼作为转换维持治疗 (或作为后续治疗)。¹⁰⁰⁰ NCCN NSCLC 专家组也不推荐在鳞状细胞 NSCLC 患者中使用厄洛替尼进行转换维持治疗, 因为总生存和生活质量并未得到改善。^{743,1001} 一项 3 期试验评估了晚期 NSCLC 患者在吉西他滨加卡铂后立即给予或延迟至进展后给予多西他赛转换维持治疗; 不过, 延迟化疗组中的许多患者并未接受多西他赛治疗。¹⁰⁰² 此前, 专家组删除了对鳞状细胞 NSCLC 患者使用多西他赛进行转换维持治疗的建议, 因为有更好的选择。^{1002,1003}

临床评估

NSCLC 算法中描述了在其他条件下通过影像学检查检测到的偶发性肺结节的检查和评估 (见本讨论中的 *偶发性肺结节* 和 NSCLC NCCN Guidelines)。根据 Fleischner 标准, 胸部 CT 检出的偶发实性和亚实性肺结节的阳性扫描结果阈值为 6 mm (见 NSCLC NCCN Guidelines)。⁹⁴⁻⁹⁸ 如前所述, 对于某些存在肺癌高风险的无症状患者, 推荐行低剂量 CT 筛查, 并在其他章节描述了这些患者中发现的任何结节的管理 (见肺癌筛查 NCCN Guidelines, 网址 www.NCCN.org)。

根据病理确认患者为 NSCLC 之后, 需要进行临床评估 (见 NSCLC NCCN Guidelines)。对于有症状的患者, 根据病史 (即咳嗽、呼吸困难、胸痛、体重减轻) 和体格检查以及一系列有限的检测数据初步确定临床分期 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *初始评估与临床分期*)。NCCN NSCLC 专家组还推荐为患者提供戒烟建议、咨询和药物治疗。^{52,1004-1006} 在确定临床分期后, 将患者分配到根据分期、特定的细分期以及肿瘤部位所界定的路径中。请注意, 对于某些患者, 诊断、分期和手术切除均在同一手术过程中完成。治疗前应进行多学科评估。

治疗前的其他评估

如前所述, 纵隔淋巴结评估是对患者进一步分期的一个关键步骤。FDG PET/CT 扫描可作为肺门和纵隔淋巴结的初步评估 (即确定是 N1、N2 或

N3 淋巴结是否为癌症, 这是决定 II 期和 III 期疾病的关键); 不过, 已知 CT 扫描在评估肺癌淋巴结受累程度方面存在局限性。^{112,1007-1009} 在评估纵隔淋巴结时, 与无创分期方法 (EBUS、EUS) 相比, 纵隔镜手术分期更适合某些病例; 不过, 临床医生在对患者进行分期时会同时使用这两种方法。¹¹² 因此, 鼓励将纵隔镜检查作为初步评估的一部分, 尤其是在影像学结果无法确定且纵隔受累可能性较高时 (根据肿瘤的大小和部位)。因此, 对于 T2 至 T3 患者, 即使 FDG PET/CT 扫描未提示纵隔淋巴结受累, 纵隔镜检查也是合适的。

纵隔镜检查还可能适用于确认 FDG PET/CT 扫描阳性患者的纵隔淋巴结受累情况。虽然纵隔活检通常是首选, 但在选定患者中风险可能大于获益, 例如身体状况不适合手术的患者。对于周围型肿瘤 (肺外三分之一) 小于 3 cm 的患者, 如果 FDG-PET/CT 检查淋巴结阴性, 则纵隔淋巴结病理学评估是可选的, 因为纵隔淋巴结阳性的可能性较低。¹⁰¹⁰ 对于中央型肿瘤, 建议行侵入性纵隔分期。对于临床 IA 期疾病 (T1abc,N0) 患者, 可考虑行纵隔评估。对于 FDG PET/CT 扫描阴性的周围型 T2a、中央型 T1abc 或 T2a 病变患者, 纵隔淋巴结受累的风险较高, 推荐行纵隔镜检查 and/or EUS-FNA 和 EBUS-TBNA。Dillemans 等报告了一种选择性纵隔镜检查的策略, 对于术前 CT 无纵隔淋巴结肿大的周围型 T1 肿瘤, 可直接开胸而无需纵隔镜检查。¹⁰¹¹ 该策略的结果是开胸时发现 N2 淋巴结阳性率仅为 16%。

胸部 CT 扫描对识别 N2 疾病的敏感性和特异性分别为 69% 和 71%。对于识别 N2 病变, 胸部 CT 扫描加纵隔镜检查的准确性显著高于单独使用胸部 CT 扫描 (89% vs. 71%)。使用 CT 扫描时, 淋巴结的阳性率取决于淋巴结的大小。因此, CT 扫描会遗漏未导致淋巴结肿大的小转移灶。为解决这一问题, Arita 等专门研究了转移至正常大小纵隔淋巴结的 90 例肺癌患者, 发现胸部 CT 扫描的假阴性率为 16% (14/90), 并通过组织学鉴定为隐匿性 N2 或 N3 病变。¹⁰¹² 支气管镜检查用于中央型和周围型肺部病变的诊断和局部分期, 并推荐用于 I 至 IIIA 期肿瘤的治疗前评估。对于表现为孤立性肺



结节、高度怀疑恶性肿瘤的患者，术前不进行侵入检查而直接手术切除可能是合理的。

如前所述，已知 CT 扫描在评估肺癌淋巴结受累程度方面存在局限性。¹⁰⁰⁷ PET 扫描已用于帮助评估疾病的程度并提供更准确的分期。NCCN NSCLC 专家组审查了 CT 和 PET 扫描的诊断性能。专家组评估了检查胸部 CT 扫描对纵隔淋巴结分期的灵敏度和特异性的研究。¹⁰¹³ 根据临床情况，报道的敏感性为 40% 至 65%，特异性为 45% 至 90%。¹⁰¹⁴ 因为 PET 扫描检测肿瘤生理学，而非解剖学，因此可能比 CT 扫描更敏感。此外，如果存在阻塞性肺炎，则纵隔淋巴结大小与肿瘤受累之间几乎无相关性。¹⁰¹⁵ Chin 等发现，当 PET 用于纵隔淋巴结的分期时，敏感性为 78%，特异性为 81%，阴性预测值为 89%。¹⁰¹⁶ Kernstine 等对 PET 扫描与 CT 扫描发现的 NSCLC 的 N2 和 N3 疾病进行了比较。¹⁰¹⁷ 发现在确定纵隔淋巴结病变方面 PET 扫描比 CT 扫描更敏感 (70% vs. 65%)。已证明，FDG PET/CT 可用于辅助治疗后患者的再分期。^{1018,1019} 使用 FDG PET/CT 对早期疾病患者进行准确分期时，可以避免不适当的手术。¹⁰²⁰

NCCN NSCLC 专家组认为，PET 扫描可以在 NSCLC 的评估和更准确分期中发挥作用，例如识别 I 期 (周围型和中央型 T1-2N0)、II 期，III 期和 IV 期疾病。^{112,1021,1022} 但是，FDG PET/CT 的灵敏度更高，因此专家组推荐使用。^{1020,1023,1024} PET/CT 通常是从颅底扫描至膝盖；也可以行全身 PET/CT。

对 FDG PET/CT 扫描发现的远隔阳性病变需要病理或其他放射学确认 (如骨 MRI)。如果 FDG PET/CT 扫描纵隔淋巴结阳性，则该淋巴结情况需要病理学证实。^{112,1025} 已证明经食道 EUS-FNA 和 EBUS-TBNA 可用于患者分期或诊断纵隔病变；这些技术可以代替某些患者的侵入性分期操作。¹⁰²⁶⁻¹⁰²⁹ 与 CT 和 PET 相比，EBUS-TBNA 对肺癌患者纵隔和肺门淋巴结分期的敏感性和特异性很高。¹⁰³⁰ 对于 CT 或 PET 淋巴结阳性患者，可以使用

EBUS-TBNA 来确认结果。^{1031,1032} 对于 EBUS-TBNA 检查阴性的患者，可行常规纵隔镜检查以确认结果。^{1027,1032-1034} 注意 EBUS 也称为超声内镜检查。

不建议常规使用骨扫描以排除骨转移。对于 II、III 和 IV 期疾病患者，如果考虑采用积极的综合治疗，则推荐进行脑 MRI (强化) 以排除无症状脑转移。¹⁰³⁵ IB 期 NSCLC 患者不太可能发生脑转移；因此，这种情况下，脑 MRI 并非必需，特定高危患者 (如肿瘤 > 5 cm，中心型) 可以考虑。如果无法进行脑 MRI，则头部强化 CT 是一个选择。请注意，不推荐使用 PET 扫描来评估是否存在脑转移 (见中枢神经系统癌症 NCCN Guidelines，网址 www.NCCN.org)。

初始治疗

如前所述，在治疗 NSCLC 之前，准确的病理学评估和分期至关重要，因为治疗方法因分期、组织学、遗传变异和 PS 不同而异。治疗之前，强烈推荐由实践中以肺癌手术为主的胸外科医师确定肿瘤的可切除性 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *手术治疗原则*)。在算法中提供推荐了放疗剂量 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *放射治疗原则*)。此外，NCCN Guidelines 还推荐了靶向治疗、免疫治疗、化疗和放化疗的方案 (参见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *围手术期全身治疗、同步放化疗方案、晚期或转移性疾病的分子和生物标志物定向治疗、以及晚期或转移性疾病的全身治疗*)。一线靶向治疗方案推荐用于符合条件的可操作驱动突变 (如 *ALK*、*BRAF* p.V600E、*EGFR*、*MET*ex14 跳跃、*NTRK1/2/3*、*RET* 和 *ROS1*) 检测结果为阳性的转移性 NSCLC 患者。二线靶向治疗方案推荐用于符合条件的 *EGFR* 外显子 20 插入或 *KRAS* p.G12C 突变检测结果为阳性的转移性 NSCLC 患者。一线免疫治疗方案推荐用于符合条件的可操作驱动突变检测结果为阴性的转移性 NSCLC 患者。如算法所示，免疫治疗方案可用作具有可操作驱动突变的合格患者的一线或后续治疗免疫疗法尽管它们通常不是首选方案。

**I、II 和 IIIA 期疾病**

根据存在的合并症程度和类型，I 期或 II 期亚组 (T1-2N1) 肿瘤患者通常适于手术切除和纵隔淋巴结清扫术。对于身体状况不适合手术或拒绝手术的早期 NSCLC 患者，推荐根治性放疗，首先 SABR；对于并发症风险高的患者，可考虑将放疗作为手术的替代方案 (见本讨论中的 *立体定向消融放疗* 和 NSCLC NCCN Guidelines 中的 I 期和 II 期的 *初始治疗*)。^{386,407,410,485,549,1036}

对于身体状况不适合手术且不接受 SABR 或根治性放疗的选定患者，图像引导热消融 (例如冷冻、微波、RFA) 是一种选择 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *图像引导热消融治疗原则*)。^{386,553-559} 在某些情况下，手术时会发现纵隔淋巴结阳性 (N2)；此时必须对分期和肿瘤的可切除性做进一步评估，并且必须相应修改治疗方案 (即包括系统性纵隔淋巴结清扫术)。因此，对于 T1-2N2 病变 (即 IIIA 期)，NCCN Guidelines 包括两条不同路径：1) 在手术探查时意外发现的 T1-2N2 病变；和 2) 开胸前确认的 T1-2N2 病变。第二种情况下，推荐进行初步脑 MRI (强化) 和 FDG PET/CT 扫描 (如果以前未做过) 以排除转移性疾病。

对于具有不同治疗选择 (手术、放疗或化疗) 的临床 IIB 期 (T3N0) 和 IIIA 期肿瘤患者，推荐在治疗前进行多学科评估。对于 IIB 期 (T3N0) 和 IIIA 期 (T4N0-1) 亚组肿瘤，根据肿瘤部位 (如肺上沟、胸壁、近端气道或纵隔) 安排有序的治疗方案。³⁹⁶ 胸外科医生需要确定每一部位的肿瘤是否可切除 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *手术治疗原则*)。已经证明，术前同步放化疗然后手术切除的肺上沟瘤两年生存率为 50% 至 70%。^{396,505,507,1037-1039} 预期 5 年生存率为 40%。⁵⁰⁵ 对于肺上沟可切除肿瘤 (T3 浸润, N0-1) 患者，如果患者携带某些 *EGFR* 突变或 PD-L1 水平 $\geq 1\%$ ，则 NCCN NSCLC 专家组推荐术前同步放化疗，然后行手术切除和辅助化疗加阿特珠单抗、帕博利珠单抗或奥希替尼 (请参见 NSCLC NCCN Guidelines 中肺上沟肿瘤的 *初始治疗*)。可能切除的肺上沟瘤患者应接受术前同步放化疗，然后进行手术再评估 (包括 CT [± 强化] ± PET/CT)。对于无法手术切除的肺上沟肿瘤

(T4 扩散, N0-1) 患者，推荐根治性同步放化疗，然后使用德瓦鲁单抗 (1 类)。^{781,1040}

对于身体状况不适合手术的 II 期或 III 期 NSCLC 患者，推荐行根治性同步放化疗。根据临床试验数据和 FDA 批准，NCCN NSCLC 专家组推荐将德瓦鲁单抗 (1 类) 作为符合条件的在接受根治性同步放化疗后无疾病进展、无法切除的 III 期 NSCLC 患者的巩固免疫治疗选择 (见本讨论中的 *放疗：试验数据和 NCCN 建议* 和 NSCLC NCCN Guidelines)。^{19,365,786} 对于接受根治性同步铂类放化疗后无疾病进展、无法切除的 II 期 NSCLC 符合条件的患者 (PS 0-1)，专家组推荐将德瓦鲁单抗作为巩固免疫治疗选择 (无论 PD-L1 状态如何)。NCCN Guidelines 在多处提出了使用德瓦鲁单抗进行巩固免疫治疗的推荐。

对于胸壁、近端气道或纵隔肿瘤 (T3-4N0-1) 患者，手术切除为首选治疗方案。其他的治疗选择包括手术切除术前全身治疗或同步放化疗。对于不伴胸腔积液的无法切除的肿瘤 (T4N0-1)，推荐进行根治性同步放化疗 (1 类)，然后用德瓦鲁单抗巩固免疫治疗 (1 类)。^{19,449,703,786} 如果患者未接受德瓦鲁单抗治疗，则可以选择其它化疗 (即巩固化疗)。^{534,778} 不过，如果患者接受德瓦鲁单抗治疗，则不推荐巩固化疗，因为担心如果患者同时接受德瓦鲁单抗治疗，巩固化疗会增加局限性肺炎的风险。

对于大多数 III 期 NSCLC 患者，推荐采用综合治疗。⁷⁷⁴ 对于纵隔淋巴结阳性的 IIIA 期 (T1-2, N2) 患者，根据纵隔淋巴结病理学评估结果进行治疗 (见 NSCLC NCCN Guidelines)。纵隔活检结果阴性的患者适于手术。对于病变可切除的患者，应在手术过程中进行纵隔淋巴结清扫术或淋巴结取样。身体状况不适合手术者应根据临床分期进行治疗。对于 (T1-2) N2 淋巴结阳性的患者，推荐进行脑 MRI (增强) 和 FDG PET/CT 扫描 (如果以前未做) 以寻找远处转移。不存在远处转移时，NCCN NSCLC 专家组推荐对患者进行根治性同步放化疗。^{484,704} 对于转移性疾病，推荐的治疗取决于转移灶是单发还是广泛播散。



存在肺转移时，患者通常有其他部位的全身转移；预后差。因此，这些患者中许多都不适合手术；但推荐进行全身治疗。存在肺转移却无全身转移的患者虽然不常见，但预后较好，并且适于手术（见本讨论中的多发性肺癌）。¹⁰⁴¹ 孤立肺结节在同一叶（T3，N0-1）或同侧非原发叶（T4N0-1）、无全身其他部位转移的患者有可能通过手术治愈；5 年生存率约为 30%。¹⁰⁴² 对于术后 N2 结节的患者，推荐对切缘阳性和 R2 切除者进行同步放化疗；R1 切除后推荐采用序贯或同步放化疗。对于切缘阳性者，大多数 NCCN 成员机构均赞成进行同步放化疗，但对于体弱患者，序贯放化疗是合理的。⁷⁶⁸ 对于 N2 淋巴结和切缘阴性患者，推荐行化疗（1 类）或序贯化疗联合放疗。根据 *EGFR* 突变水平和 PD-L1 水平，推荐 N0-1 患者行辅助化疗，继以辅助性阿特珠单抗、帕博利珠单抗或奥希替尼（参见 NSCLC NCCN Guidelines）。对于同期孤立性结节（对侧肺）的患者，如果两者均可以治愈，即使两个肿瘤的组织学相似，NCCN NSCLC 专家组仍推荐将其作为两个原发性肺肿瘤治疗。¹⁰⁴³

多发性肺癌

有肺癌病史或活检证实为同期病变的患者可能怀疑或确诊为多发性肺癌。^{1044,1045} 重要的是要确定多发性肺癌是转移还是单独的肺原发癌（同时或异时性），因为大多数多发性肺肿瘤为转移灶。^{89,396,1046,1047} 不同细胞类型（如鳞状细胞、腺癌）的病灶通常是不同原发肿瘤。但是，同一细胞类型的病灶可能并非转移灶。因此，确定肺肿瘤的组织学至关重要（见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *病理学检查原则*）。还需要排除感染和其他良性疾病（如炎症肉芽肿）。^{1048,1049} 尽管已经建立了多发性肺癌的诊断标准，但在治疗之前尚未确定最佳方法。¹⁰⁴⁹⁻¹⁰⁵² Martini 和 Melamed 标准通常用于诊断以下多种肺癌：1) 组织学不同；或 2) 组织学相同，但无淋巴结受累，也无胸外转移。¹⁰⁵² 数据表明，NGS 检测可能有助于确定单独的肺结节是否与克隆相关。¹⁰⁵³⁻¹⁰⁵⁵

广泛分子谱分析可用于评估多个肺部病变（参见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *指南更新摘要*）。例如，认为非重叠、独特突变的肿瘤是克隆无关的、单独的原发性肺癌，即使它们在组织学上相似。因此，这些肿瘤可以通过局部治疗进行治疗（见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *多发性肺癌*）。多发性肺癌的治疗取决于淋巴结状态（如，N0-1）以及患者有无症状，或出现症状的风险高低。^{1046,1056-1058} 应由胸外科、肺科、放射肿瘤科医生、肿瘤内科医生对患者进行多学科综合评估。对于适合接受根治性局部治疗的患者，首选保留肺组织的切除术（见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *手术治疗原则*）。^{1045,1046} VATS 或 SABR 是合理的选择，取决于需要局部治疗的肿瘤数量和分布。¹⁰⁵⁹ CT 扫描也可能检出多发肺结节（如实性、半实性结节）；其中一些结节可以进行影像学随访，而另外一些则需要进行活检或切除（见本讨论中的偶发肺结节和肺癌筛查 NCCN Guidelines，网址 www.NCCN.org）。¹⁰⁶⁰

对于 2023 年更新（第 1 版），NCCN NSCLC 专家组修订了多发性肺癌的算法。例如，NCCN 专家组增加了对疑似或确诊患有多发性肺癌的患者进行多学科综合评估的初步建议。对多发性肺癌进行多学科综合评估的目标之一是评估患者是否有可观察到的肺结节，而不是错误地假设患者患有 IV 期 NSCLC。专家组补充了以下警告：可以观察到出现症状的低风险病灶，例如生长缓慢的小亚实性结节。然而，如果病灶显示加速生长、实性成分增加或 FDG 摄取增加，即使病灶很小，也应考虑治疗。

IIIB 期和 IIIC 期 NSCLC

IIIB 期 NSCLC 包含两个不可切除的组，包括：1) T1-2，N3 肿瘤；2) T3-4，N2 肿瘤；IIIC 期 NSCLC 包括 T3，N3 和对侧纵隔淋巴结（T4，N3），这些淋巴结也无法切除。T1-2N3 疾病患者不推荐手术切除。但对于疑似 N3 患者，NCCN Guidelines 推荐对淋巴结状态进行病理学确认（见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *治疗前评估*）。^{1061,1062} 此外，治疗前评估还应包括 FDG PET/CT 扫描（如果以前未做过）和脑 MRI（强化）。如果这些影像学检



查均为阴性，则应遵循相应淋巴结状态的治疗方案 (见 NSCLC NCCN Guidelines)。如果证实为 N3 疾病，则推荐进行根治性同步放化疗 (1 类)；然后推荐使用德瓦鲁单抗 (1 类)。^{449,703,781,786,1063-1065}

推荐将德瓦鲁单抗 (1 类) 作为符合条件的在接受根治性同步放化疗后无疾病进展、无法切除的 III 期 NSCLC 患者的巩固免疫治疗选择 (见本讨论中的 *放化疗：试验数据和 NCCN 建议* 以及 NSCLC NCCN Guidelines)。^{19,365,786} 如果患者将接受德瓦鲁单抗治疗，则不推荐其它化疗 (即巩固化疗)，因为担心如果患者也正在接受德瓦鲁单抗，巩固化疗会增加局限性肺炎风险。如果患者因医学禁忌症或其他原因无法接受德瓦鲁单抗治疗，则同步放化疗后进行巩固化疗是一种选择。^{534,778} 对于经 FDG PET/CT 扫描和脑 MRI (强化) 确认的转移性疾病，NCCN Guidelines 局限或转移性疾病中对其治疗进行了描述。

对于 T4N2-3 (IIIB 和 IIIC 期) 患者，不推荐手术切除。初始检查包括 N3 和 N2 淋巴结活检。如果这些活检结果阴性，则可以使用与 IIIA 期 (T4N0-1) 疾病相同的治疗方案 (见 NSCLC NCCN Guidelines)。如果对侧或同侧纵隔淋巴结阳性，则推荐根治性同步放化疗 (1 类) 后予德瓦鲁单抗 (见 NSCLC NCCN Guidelines)。^{449,703,781,786,1063-1066} 同样，推荐将德瓦鲁单抗 (1 类) 作为符合条件的在接受根治性同步放化疗后无疾病进展、无法切除的 III 期 NSCLC 患者的巩固免疫治疗选择。^{19,365,786} 对于符合条件的患者，巩固化疗是一种选择。^{534,778} 但是，如果患者会接受德瓦鲁单抗治疗，则不推荐进行巩固化疗。

局限性转移性疾病

通常推荐对转移性疾病患者进行全身治疗 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中 *晚期或转移性疾病的全身治疗*)。⁸⁸⁶ 此外，在病程中可能需要姑息治疗 (包括放疗) 以治疗局部症状、弥漫性脑转移或骨转移 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中 *复发和转移的治疗*)。本节重点介绍局限性转移性疾病患者；广泛远处转移的管理在另外一节中描述 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *晚*

期或转移性疾病的全身治疗)。建议对 IVA 期疾病患者进行生物标志物检测 (见本讨论中的 *预测性和预后性生物标志物*)。

胸膜或心包积液是 IV 期 M1a 疾病的一个标准。伴胸腔积液的 T4 分类为 IV 期 M1a (见 NSCLC NCCN Guidelines 分期中的表 3)。¹⁶¹ 90% 至 95% 的患者胸膜腔或心包积液为恶性；但也可能与阻塞性肺炎、肺不张、淋巴或静脉阻塞或肺栓塞有关。因此，推荐行胸腔穿刺术或心包穿刺术对恶性积液进行病理学确认。在胸腔穿刺术无法明确的某些情况下，可进行胸腔镜检查。在非恶性原因 (如阻塞性肺炎) 情况下，无论细胞学检查结果如何，渗出液或血性渗出液均被视为恶性。如果认为胸腔或心包积液为恶性肿瘤 (M0) 阴性，则推荐的治疗应基于已确认的 T 和 N 分期 (见 NSCLC NCCN Guidelines)。数据表明，95% 病例中的大多数胸腔积液或心包积液与不可切除病变有关。¹⁰⁶⁷ 在恶性积液阳性的患者中，肿瘤定义为 M1a，除按照 IV 期疾病治疗外，还应进行局部治疗 (即不卧床细导管引流术、胸膜固定术和心包开窗术)。^{1068,1069}

远处转移部位有限 (即 IVA 期 M1b)、PS 良好患者的护理取决于转移部位和数量；通过纵隔镜、支气管镜、FDG PET/CT 扫描和脑 MRI (强化) 协助诊断。FDG PET/CT 扫描灵敏度较其他影像学方法高，可能会发现其他转移灶，从而使一些患者免于不必要的徒劳手术。对 FDG PET/CT 扫描发现的远隔阳性病变需要病理或其他影像学确认。如果 FDG PET/CT 扫描纵隔淋巴结阳性，则该淋巴结情况需要病理学证实。对于寡转移 (如脑转移) 以及其他局限性胸部病变患者，对原发胸部和转移部位的积极局部治疗可能有益。^{586,1070} 积极的局部治疗可包括手术和/或根治性放疗 (包括 SRS 和 SABR)，可在化疗前或化疗后进行。TKI 治疗期间进展后，EGFR 突变阳性转移性 NSCLC 患者可以继续使用其目前的 TKI；可以考虑采用局部治疗来治疗其有限进展 (例如 SRS 治疗脑或其他部位转移、SABR 治疗有限的胸部或其他转移性病变；手术)。^{1071,1072}



新辅助或辅助治疗

化疗、放化疗、免疫治疗和靶向治疗

基于临床研究，⁶⁹¹⁻⁶⁹³ NCCN NSCLC 专家组推荐将顺铂联合多西他赛、依托泊苷、吉西他滨或长春瑞滨作为符合条件的局部晚期疾病患者所有组织学的新辅助或辅助治疗选择 (也称为围手术期治疗)。NCCN NSCLC 专家组对所有全身治疗方案进行了优先分层，并决定顺铂加培美曲塞是非鳞状 NSCLC 的首选新辅助或辅助治疗选择 (也称为术前和术后治疗)，而顺铂加吉西他滨或多西他赛是鳞状细胞 NSCLC 的首选方案 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *围手术期全身治疗*)。^{739,744,790} 顺铂联合长春瑞滨或依托泊苷为“其他推荐”选择。对于有合并症或无法耐受顺铂的患者，可以使用卡铂联合培美曲塞 (仅非鳞)、紫杉醇或吉西他滨。因此，这些方案在某些情况下很有用。^{739,1073} 这些新辅助或辅助方案也可用于序贯放化疗。⁷⁴⁵⁻⁷⁴⁸

由于 III 期患者既有局部失败也有远处失败，因此，从理论上讲，使用化疗可以根除显然存在但在诊断时未能发现的微转移病变。化疗时机多种多样 (见 NSCLC NCCN Guidelines)。这种化疗可以单独、序贯或与放疗同时给予。另外，对于合适的患者可以在术前或术后进行化疗。三项 3 期试验对术前化疗然后手术与单纯手术治疗 III 期 NSCLC 进行了比较评估。^{698,1074-1076} 所有这三项研究均表明术前化疗患者具有生存优势。SWOG S9900 是检查早期 NSCLC 术前化疗的最大型随机试验之一，对单纯手术与手术加术前紫杉醇加卡铂治疗 IB/IIA 期和 IIB/IIIA 期 NSCLC (不包括肺上沟肿瘤) 患者进行了比较评估。术前化疗可改善 PFS 和总生存期。^{1075,1076} 早期的两项 3 期研究中患者人数较少，而 SWOG 研究由于 IALT 研究的阳性结果而提前停止。多项 2 期研究对 III 期 NSCLC 术前化疗 ± 放疗后手术进行了评估。¹⁰⁷⁷⁻¹⁰⁷⁹

手术切缘阳性 (R1、R2) IA 期肿瘤 (T1abcN0) 患者的术后治疗选择包括再切除 (首选) 或放疗 (2B 类)；对于手术切缘阴性 (R0) 的患者推荐观察。对于具有高危特征 (包括低分化肿瘤、血管浸润、楔形切除、脏层胸膜受累以

及淋巴结状态不明 [Nx]) 的 T2abN0、手术切缘阴性患者，术后化疗为推荐选择 (见 NSCLC NCCN Guidelines)。^{738,1080} 如果 T2abN0 肿瘤患者手术切缘阳性，则选择包括：1) 再切除 (首选) ± 化疗；或 2) 放疗 ± 化疗 (对于 T2bN0 推荐化疗)。^{469,738}

根据临床试验数据和 FDA 批准，NCCN NSCLC 专家组建议将阿特珠单抗作为可完全切除 (R0) IIB 至 IIIA 期、IIIB 期 (仅 T3, N2) 或高危 IIA 期 NSCLC，PD-L1 为 1% 或以上，且 *EGFR* 外显子 19 缺失、*EGFR L858R* 突变或 *ALK* 重排阴性，既往接受过辅助化疗且符合条件的患者的辅助治疗选择 (参见本讨论中的 *术后辅助治疗：试验数据和 NCCN 建议*)。⁷⁵¹ 对于 2023 年更新 (第 2 版)，根据临床试验数据和 FDA 批准，NCCN 专家组还建议将帕博利珠单抗作为可完全切除早期 NSCLC 患者辅助化疗后的辅助治疗选择。³² 根据临床试验数据和 FDA 批准，专家组建议将奥希替尼作为可完全切除 (R0) IB 至 IIIA 期或 IIIB 期 (仅 T3, N2) NSCLC，且 *EGFR* 外显子 19 缺失或 *EGFR L858R* 突变，既往接受过辅助化疗或不符合接受铂基化疗且符合条件的患者的辅助治疗选择。⁷⁴⁹ 对于具有这些 *EGFR* 突变且 PD-L1 水平为 1% 或以上的患者，专家组仅推荐使用奥希替尼；专家组不建议使用 1) 阿特珠单抗或帕博利珠单抗单药治疗；或 2) 奥希替尼加阿特珠单抗或帕博利珠单抗联合治疗。

NCCN NSCLC 专家组建议对具有适当生物标志物、手术切缘阴性和 IIB 期疾病 (包括 1) T1abc–T2a, N1 2) T2b, N1；或 3) T3, N0 疾病) 中符合条件的患者进行辅助化疗 (1 类)，然后使用阿特珠单抗、帕博利珠单抗或奥希替尼。^{734,1081} 如果这些患者的手术切缘阳性，R1 切除后的选择包括：1) 再切除和化疗；或 2) 放化疗 (序贯或同步)。R2 切除后，选择包括：1) 再切除和化疗；或 2) 同步放化疗。对于切缘阳性者，大多数 NCCN 成员机构均赞成进行同步放化疗，但对于体弱患者，序贯放化疗是合理的。⁷⁶⁸ 术后化疗或放化疗也可用于手术后的 III 期 NSCLC 患者 (见 NSCLC NCCN Guidelines)。切缘阳性的 T1-3N2 或 T3N1 (仅在手术探查和纵隔淋巴结清扫时发现) 患者可以给予放化疗治疗；对于 R1 切除，推荐



采用序贯或同步放化疗，而对于 R2 切除，推荐同步放化疗。对于切缘阴性 (R0) 患者，治疗选择包括 1) 化疗 (1 类)，然后对具有适当生物标志物的符合条件的患者使用阿特珠单抗或帕博利珠单抗或奥希替尼；或 2) 序贯化疗并考虑放疗。⁷³⁴

对于术前同步放化疗后转为可切除 IIIA 期肺上沟肿瘤 (T4 扩散, N0-1)，推荐切除后再进行化疗，然后使用阿特珠单抗或帕博利珠单抗或奥希替尼，具体取决于生物标志物状态 (见 NSCLC NCCN Guidelines)。进行手术再评估 (包括胸部 CT ± 强化 ± PET/CT) 以确定治疗后肿瘤是否可切除。如果在术前同步放化疗后病灶仍无法切除，则对于符合条件的患者，建议不间断地完成根治性剂量的化放疗，然后使用德瓦鲁单抗 (1 类) 进行巩固免疫治疗。在 T3 浸润-T4 扩散, N0-1 的胸壁病变患者中，最初接受手术治疗 (首选) 的患者如果手术切缘阴性，则可接受化疗，然后然后根据生物标志物状态使用阿特珠单抗或帕博利珠单抗或奥希替尼。对于切缘阳性的患者，选择包括：1) 序贯或同步放化疗；或 2) 再切除和化疗。如前所述，对于切缘阳性者，大多数 NCCN 成员机构均赞成进行同步放化疗，但对于体弱患者，序贯治疗是合理的。⁷⁶⁸ 对于可切除的近端气道或纵隔肿瘤 (T3-4N0-1)，推荐采用类似的治疗计划。

对于患有 III 期疾病和阳性纵隔淋巴结 (T1-3, N2) 且在初始治疗 (诱导全身治疗伴或不伴放疗) 后无明显疾病进展的患者，建议进行手术 (参见 NSCLC NCCN Guidelines)。⁴⁵² 或者，如果疾病进展，治疗选择包括：1) 局部放疗 (如果可行) ± 化疗；或 2) 全身治疗。对于在同一肺叶 (T3, N0-1) 或同侧非原发肺叶 (T4, N0-1) 中存在独立肺结节的患者，推荐手术治疗；纳武单抗加化疗的新辅助全身治疗是术前的一种选择。对于 N2、切缘阴性的患者，选择包括 1) 化疗 (1 类)；或 2) 化疗序贯放疗。如果 N2 患者切缘阳性，则 R2 切除者推荐同步放化疗，而 R1 切除者推荐同步或序贯放化疗。对于切缘阳性者通常给予同步放化疗，但对于体弱的患者，序贯放化疗是合理的。

放射疗法

在一项使用较早期技术和给药方案的小型随机试验的荟萃分析 (基于人群的 SEER 数据分析) 发现，临床早期 NSCLC 完全切除后，术后放疗对病理 N0 或 N1 期疾病有害。¹⁰⁸² 来自两项随机 3 期试验 (LungART 和 PORT-C 试验) 的数据显示，与未接受术后放疗相比，术后放疗 (也称为 PORT) 并未提高生存率，尽管接受新辅助或辅助化疗的可完全切除 IIIA (N2) 期 NSCLC 患者的局部区域控制显著改善。对于具有阴性切缘和高危 N2 疾病的选定患者，可考虑术后放疗 (参见本讨论中的 *放化疗：试验数据和 NCCN 建议和算法中的放射治疗原则*)。既往试验和荟萃分析表明，对于手术确诊的 N2 淋巴结分期患者，术后放疗有明显生存获益。^{469,576,1081,1083,1084}

3 期随机试验 PROCLAIM 中，对无法切除的 III 期非鳞状 NSCLC 患者接受胸部放疗同步顺铂加培美曲塞与顺铂加依托泊苷然后再行巩固化疗进行了比较评估。⁷⁷⁸ 两种方案生存率相当，但顺铂加培美曲塞方案组中性粒细胞减少症的发生率相对较低 (24.4% vs. 44.5%； $P < .001$)、3 至 4 级不良事件较少 (64.0% vs. 76.8%； $P = .001$)。NCCN 专家组对同步放化疗方案进行了优先分层，并决定培美曲塞联合卡铂或顺铂是符合条件的非鳞状 NSCLC 患者的首选同步放化疗方案。^{783,1085,1086} 其他首选同步放化疗方案包括 1) 紫杉醇加卡铂；和 2) 顺铂加依托泊苷；无论组织学如何，均可使用。^{534,780} 基于 PROCLAIM 试验，NCCN NSCLC 专家组删除了顺铂加依托泊苷巩固治疗方案。⁷⁷⁸ 对于接受根治性放化疗的符合条件患者，其他巩固化疗方案是一种选择；但是，如果患者将接受德瓦鲁单抗治疗，则不推荐进行巩固化疗。

建议 T1-3, N2 疾病和切缘阴性患者进行术后化疗 (1 类)，继以辅助性阿特珠单抗、帕博利珠单抗或奥希替尼，具体取决于生物标志物状态 (参见 NSCLC NCCN Guidelines)。对于切缘阴性和高危 N2 疾病 (例如包膜外扩散、多站受累、淋巴结清扫或取样不充分和/或拒绝或不耐受辅助全身治疗) 的特定患者，推荐术后序贯化疗并考虑术后放疗。^{452,455,767} 根据切除的类型



与情况 (如 N2 疾病), 术后治疗和阳性切缘可以使用同步或序贯放化疗。R2 切除推荐同步放化疗, 而 R1 切除推荐序贯或同步放化疗。对于切缘阳性者通常给予同步放化疗, 但对于体弱的患者, 序贯放化疗是合理的。⁷⁶⁸ 对于所有组织学类型, NCCN NSCLC 专家组推荐的放化疗方案为顺铂加依托泊苷和卡铂加紫杉醇 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的*同步放化疗方案*)。⁷⁸⁰ NCCN Guidelines 推荐放化疗时, 这些方案可用于 II 至 III 期疾病。^{470,471,703,704,781,784,785}

监测

由于 NSCLC 治疗后复发很常见, 因此 NCCN Guidelines 建议对根治性治疗后无临床或影像学疾病证据的符合条件的患者进行监测。尚无随机 3 期试验的数据用于明确监测推荐; 因此, 最合适的日程安排存在争议。¹⁰⁸⁷⁻¹⁰⁹² 监测推荐由 NCCN NSCLC 专家组就其实践模式进行投票编制而成。算法中根据阶段和根治性治疗概述了有关具体监测时间表的详细信息 (参见算法中*根治性治疗完成后的监测*)。尽管 NCCN Guidelines 为某些 IV 期寡转移性疾病患者提供了监测计划, 但大多数转移性疾病患者的监测计划是针对每位患者制定的。

在大型随机试验 NLST 中, 对肺癌高危人群接受低剂量 CT 与胸部 X 线摄影肺部筛查进行了评估。⁷⁶ 与胸部 X 线检查相比, 低剂量 CT 筛查可降低肺癌 (主要是腺癌) 死亡率 (分别为 247 例与 309 例死亡; 死亡率相对降低 20%; 95% CI, 6.8-26.7; $P = .004$)。⁷⁶ 推荐使用低剂量 CT 筛查肺癌高危人群 (见肺癌筛查 NCCN Guidelines, 网址 www.NCCN.org)。NCCN NSCLC 专家组认为, 低剂量 CT 有助于发现经治 NSCLC 患者复发。重要的是要注意, 对接受过 NSCLC 治疗的患者的监测推荐与肺癌高危人群的筛查推荐不同 (见肺癌筛查 NCCN Guidelines)。

NCCN Guidelines 推荐将胸部 CT 强化或平扫以及病史和 H&P 检查作为初始监测方案 (根治性治疗后 2-5 年), 然后每年 1 次低剂量非强化 CT 和

H&P (参见算法中的*根治性治疗完成后的监测*)。^{1090,1091,1093-1096} 接受化疗 ± 放疗、有残留异常的患者可能需要更频繁的影像学监测。对于无症状患者, 不推荐常规使用 FDG PET/CT 或脑 MRI 进行常规监测。¹⁰⁸⁷ 但是, PET 可能有助于对看似表现为恶性肿瘤但可能是放射性纤维化、肺不张或其他良性病变的 CT 扫描进行评估。既往接受过放疗的区域 FDG 高摄取可能保持长达 2 年; 需要对具有明显“复发性”疾病的可疑区域进行组织学确认。¹⁰⁹⁷ NCCN NSCLC 专家组建议使用 PET/CT 和脑强化 MRI 评估复发患者; 如果无法进行脑 MRI, 则建议使用头部强化 CT。应为接受监测的患者提供戒烟信息 (如建议、咨询、治疗), 以改善其生活质量。

NCCN Guidelines 包括有关 NSCLC 幸存者长期随访管理的信息 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的*癌症幸存者管理*)。这些推荐包括定期癌症监测、免疫接种、健康监测、健康咨询和健康促进以及癌症筛查的指南 (见结肠直肠癌筛查 NCCN Guidelines、乳腺癌筛查和诊断 NCCN Guidelines 和前列腺癌早期检测 NCCN Guidelines, 网址 www.NCCN.org)。一项分析表明, 肺癌幸存者在诊断后一年内症状负荷高, 因此治疗后需要进行管理。¹⁰⁹⁸

复发和远处转移的治疗

复发分为局部复发和远处转移。NCCN Guidelines 中描述了局部复发或有症状的局部病变 (如支气管阻塞、纵隔淋巴结复发、上腔静脉 (SVC) 阻塞、重度咯血) 的管理 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的*复发与转移的治疗*)。⁶ SVC 支架可与同时放化疗或放疗联合用于治疗 SVC 阻塞。对于支气管阻塞患者, 解除气道阻塞可改善生存, 尤其是对于严重受损的患者, 并可能改善生活质量。¹⁰⁹⁹ 局部复发治疗后, 如果疾病播散不明显, 则推荐观察或全身治疗 (全身治疗为 2B 类)。对于播散性疾病, 推荐全身治疗。全身治疗的类型取决于组织学类型、是否存在可以使用靶向治疗的体细胞基因组改变以及 PS (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的*晚期或转移性疾病的全身治疗*)。



NCCN Guidelines 2023 年第 3 版

非小细胞肺癌

NCCN Guidelines 中描述了对远处转移 (局部症状; 骨转移、局限或弥漫性脑转移、播散性转移) 的管理 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *复发和转移的治疗*)。对于有局部症状的远处转移、弥漫性脑转移或骨转移 (可考虑双膦酸盐或地诺单抗治疗), 可采用外照射放疗来缓解整个病程中的症状。^{482,581,1100} 对于承重骨有骨折风险的患者, 推荐使用矫形稳定和姑息性放疗。

值得注意的是, 复发和转移性疾病一直被视为无法治愈。不过, 特定局限性区域复发可以给予根治性治疗 (首选再次切除或放疗或 SABR) (参见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *复发和转移的治疗*)。同样, PS 良好、部位少的寡转移患者可能受益于对转移灶和原发灶的积极局部治疗, 临床数据提示有长期生存可能 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *IVA 期 M1b 的初始治疗*)。^{609,610,613,656,1101-1104} 此外, 新的临床数据表明, 既往放射野内的局部复发使用高度适形技术根治性再放疗是可行的, 但这应限于拥有合适专家的专科中心的高度选择病例, 因为累积放疗剂量高可能会对关键结构造成严重毒性。^{479,633-635,1105-1108}

对于存在骨转移的 NSCLC 患者, 数据表明, 地诺单抗与唑来膦酸相比可使中位总生存期延长 (9.5 vs. 8 个月)。¹¹⁰⁹ FDA 已批准唑来膦酸和地诺单抗用于实体瘤骨转移患者。^{1110,1111} 地诺单抗和双膦酸盐治疗可能与重度低钙血症有关; 甲状旁腺功能减退症和维生素 D 缺乏患者发生低钙血症的风险增加。对于存在骨转移的患者, 根据临床试验数据, 可以考虑地诺单抗或静脉注射双膦酸盐治疗, 以减少骨并发症 (如减轻疼痛、延迟骨骼相关事件)。^{184,1109,1112-1115}

对于复发和转移性疾病患者, NCCN Guidelines 推荐在治疗前应确定组织学亚型, 以便选择最佳治疗方法 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *晚期或转移性疾病的全身治疗*)。⁷⁹⁰ 对于符合条件的转移性 NSCLC 患者, 如果可行, 建议在开始治疗前对体细胞、疾病相关变异/突变 (即致癌驱动事件) 进行生物标志物检测, 因为已经证明对特定变异患者, 靶向治疗可以降低肿瘤

负荷、减轻症状并显著改善的生活质量。如果分子学检测结果待定并且患者需要紧急开始治疗, 临床医生可考虑将免疫治疗保持一个周期 (即仅使用铂类化疗方案)。NCCN Guidelines 推荐将众多靶向药物用于具有特定可操作突变的患者的一线治疗, 例如阿法替尼、阿来替尼、布加替尼、卡马替尼、塞瑞替尼、克唑替尼、达克替尼 (± 曲美替尼)、恩曲替尼、厄洛替尼、吉非替尼、劳拉替尼、奥希替尼、普拉替尼、塞尔帕替尼和特泊替尼 (参见算法中的 *晚期或转移性疾病的分子和生物标志物驱动疗法*)。⁸⁸⁶ 可用的靶向药物越来越多。例如, 现在推荐新药作为具有特定可操作驱动突变的患者的二线及以后 (后续) 治疗选择, 例如阿达格拉西布、埃万妥单抗、fam-trastuzumab deruxtecan-nxki、莫博替尼和索托拉西布。

对于具有其他体细胞基因组改变的患者还推荐其他靶向治疗, 尽管这些药物的证据较少, 而且 FDA 尚未批准用于肺癌 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *确定转移性 NSCLC 患者新疗法的新兴生物标志物*)。对于新出现遗传变异的转移性 NSCLC 患者的单药治疗选择, 推荐使用下面的靶向药物: 卡马替尼、克唑替尼或用于高水平 MET 扩增的特泊替尼; (参见本讨论中的 *抑制高水平 MET 扩增的药物*)。^{169-172,921,922} 对于具有指定体细胞基因组改变、对一线靶向治疗耐药的患者, 推荐采用某些靶向治疗, 例如阿来替尼、布加替尼、塞瑞替尼、劳拉替尼和奥希替尼作为后续治疗 (如果未曾给予); 正在研究其他靶向治疗的耐药性。

NCCN Guidelines 推荐进行可操作致癌驱动突变的生物标志物检测, 其依据是在符合条件的转移性 NSCLC 患者中使用靶向治疗可以改善转归 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *分子和生物标志物分析原则*和本讨论中的 *预测性和预后性生物标志物*)。重要的是要注意: 1) 可以使用几种不同检测识别同一个生物标志物, 包括 FDA 批准的生物标志物检测和 CLIA 批准的实验室中进行的经验证的实验室检测; 和 2) 生物标志物检测在不断迅速变化并改进。*EGFR* 突变检测 (1 类) 推荐用于非鳞状 NSCLC (即腺癌、大细胞癌) 或 NSCLC NOS 患者, 因为 *EGFR* TKI 推荐用于具有某些 *EGFR* 突变的患者。^{121,246,254,258,1116} 对于非鳞状 NSCLC 患者, 还推荐进行 *ALK* 重排



NCCN Guidelines 2023 年第 3 版

非小细胞肺癌

检测 (1 类), 因为 ALK 抑制剂对 ALK 重排呈阳性的转移性 NSCLC 患者有效。^{185,1117} NCCN NSCLC 专家组还建议检测其他生物标志物, 例如 *BRAF*、*ERBB2 (HER2)*、*KRAS*、*METex14*、*NTRK1/2/3*、*RET*、*ROS1* 重排 (见本讨论中的 *预测性和预后性生物标志物*)。NCCN NSCLC 专家组还推荐对转移性 NSCLC 患者在一线治疗前进行 PD-L1 表达检测 (1 类), 以评估患者是否适合使用 ICI 进行治疗。2020 年, NCCN 专家组根据临床试验数据和其他问题, 删除了 TMB 作为转移性 NSCLC 患者的新兴免疫生物标志物身份 (见本讨论中的 *TMB*)。

建议对所有转移性非鳞状 NSCLC 和 NSCLC NOS 患者进行分子学检测。与非鳞状 NSCLC 患者相比, 在视为个体突变时, 鳞状细胞癌患者的可操作突变 (如常见的 *EGFR* 突变-*ALK* 重排) 较少。不过, 在所有改变中, 鳞状细胞癌中可靶向分子改变的累积发生率范围为 2% 至 10%; 因此, 可考虑对这些患者进行分子学检测, 特别是在诊断是基于小样本的情况下。^{139,140,186,187} NCCN 专家组建议对所有转移性 NSCLC 鳞状细胞癌患者进行分子学检测, 而不仅仅是那些具有某些特征的患者, 例如从不吸烟的患者和组织学混杂的患者。NCCN Guidelines 还介绍了非鳞状 NSCLC、NSCLC NOS 和鳞状细胞癌患者的治疗推荐和适合标准。以下各段简要总结了这些推荐。以下章节介绍了支持铂类联合化疗方案的数据 (见本讨论中的 *试验数据*)。

对于具有可操作驱动突变[即, *ALK* 重排、*EGFR* 激活突变、*ERBB2 (HER2)* 突变、*KRAS* p.G12C 突变、*METex14* 跳跃、*NTRK1/2/3* 融合、*RET* 重排、*ROS1* 重排] 或有新出现驱动突变的患者, 推荐进行单药靶向治疗 (参见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *晚期或转移性疾病的分子和生物标志物驱动疗法和确定转移性 NSCLC 患者新疗法的新兴生物标志物*)。对于无可靶向的体细胞基因组改变的患者, 推荐进行化疗加免疫治疗 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *晚期或转移性疾病的全身治疗*)。对于可操作驱动突变检测结果为阴性 (也称为野生型) 的转移性非鳞状 NSCLC 患者, 无论其 PD-L1 表达如何, 均推荐使用化疗加免疫治疗方案, 如帕博

利珠单抗加卡铂 (或顺铂) 加培美曲塞 (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *晚期或转移性疾病的全身治疗*、NSCLC NCCN 药物 & 生物制剂汇编 [NCCN Compendium®] 和 NSCLC NCCN Guidelines 证据块™)。⁷⁹⁰ 如算法所示, 这些免疫治疗加化疗方案可用作具有可操作驱动突变的合格患者的一线或后续治疗方案, 尽管它们通常不是首选方案。

对于有帕博利珠单抗或其他 ICI 禁忌症的转移性 NSCLC 患者, 推荐化疗方案 (例如卡铂加紫杉醇), 尽管根据组织学、PS 和其他因素, 有些方案可能更适于某些患者 (见本讨论中的 *试验数据*、NSCLC NCCN Guidelines 中的 *晚期或转移性疾病的全身治疗*、NSCLC NCCN Compendium® 和 NSCLC NCCN Guidelines 证据块™)。^{886,1118} 对于可操作驱动突变检测结果为阴性且 PD-L1 表达低于 1% 的非鳞状 NSCLC 患者, 如果符合资格标准, 则可以选择化疗 ± 贝伐珠单抗。¹¹¹⁹ 如算法所示, 化疗加或不加贝伐单抗方案可用作具有可操作驱动突变的合格患者的一线或后续治疗方案, 尽管它们通常不是首选方案。靶向治疗是具有可操作驱动突变 (*EGFR* 外显子 20 突变或 *KRAS* 突变除外) 患者的首选一线治疗选择。以前, 由于担心 CNS 出血, 将脑转移患者排除在接受贝伐珠单抗治疗之外; 然而数据表明, 贝伐珠单抗可用于经治 CNS 转移的患者。¹¹²⁰ 一项针对老年晚期 NSCLC 患者 (70–89 岁) 的 3 期随机试验报告, 与吉西他滨或长春瑞滨单药治疗相比, 每周一次紫杉醇和每月一次卡铂联合治疗可延长生存期 (6.2 个月 vs. 10.3 个月)。¹¹²¹ 需要谨慎选择老年晚期 NSCLC 患者的全身治疗, 以避免不良反应。¹¹²² NCCN NSCLC 专家组不建议将卡铂加长春瑞滨、顺铂加长春瑞滨、依托泊苷、伊立替康和长春瑞滨用于可操作驱动突变检测结果为阴性的转移性非鳞状 NSCLC 或 NSCLC NOS 患者, 因为这些方案在美国很少使用。

对于可操作驱动突变检测结果为阴性的转移性鳞状细胞 NSCLC 患者, 化疗加免疫治疗方案 (例如帕博利珠单抗加卡铂联合紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇) 为推荐选择 (1 类; 首选)。对于有 ICI 禁忌症的转移性鳞状细胞 NSCLC 患者, 推荐的方案包括顺铂加吉西他滨 (1 类)。⁷⁹⁰ 卡铂加紫杉醇、卡铂加吉西他滨 (均为 1 类) 和 NSCLC 算法中列出的其他方案也为推荐选择



(见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *晚期或转移性疾病的全身治疗*、NSCLC NCCN Compendium® 和 NSCLC NCCN Guidelines 证据块™)。以下章节介绍了支持铂类联合化疗方案的数据 (见本讨论中的 *临床试验数据*)。如算法所示, 这些化疗加或不加免疫治疗方案可用作具有可操作驱动突变的合格患者的一线或后续治疗方案, 尽管它们通常不是首选方案。靶向治疗是具有可操作驱动突变 (*EGFR* 外显子 20 突变或 *KRAS* 突变除外) 患者的首选一线治疗选择。NCCN NSCLC 专家组不建议将卡铂加依托泊苷、卡铂加长春瑞滨、顺铂加长春瑞滨、顺铂加吉西他滨加耐昔妥珠单抗、依托泊苷、伊立替康和长春瑞滨用于可操作驱动突变检测结果为阴性的转移性鳞状细胞 NSCLC 患者, 因为这些方案尽管可在其他国家/地区使用, 但在美国很少使用。不推荐将含有培美曲塞或贝伐珠单抗的方案用于鳞状细胞癌。与非鳞状 NSCLC 相比, 目前鳞癌患者的治疗选择更少。

临床试验数据

数据表明, 对于不适合靶向治疗或免疫治疗的晚期、无法治愈的疾病患者, 铂类联合治疗优于最佳支持治疗。已证明顺铂或卡铂联合下列多种药物均有效: 多西他赛、依托泊苷、吉西他滨、紫杉醇 (和白蛋白结合型紫杉醇) 和培美曲塞 (见 NSCLC NCCN Guidelines *中晚期或转移性疾病的全身治疗*)。^{739,744,788-790,797,798,818} 基于卡铂的方案通常用于有合并症或无法耐受顺铂的患者。¹¹²³ 非铂方案 (如吉西他滨加多西他赛、吉西他滨加长春瑞滨) 是合理的替代方案, 因为数据显示这些方案有效, 且毒性比铂基方案低。^{800-803,1124}

2/3 期试验 ECOG 4599 中, 878 例患者随机分入 1) 贝伐珠单抗联合紫杉醇加卡铂; 或 2) 单纯紫杉醇加卡铂组。^{806,1125} 这两种方案的耐受性均良好, 具有已知毒性。贝伐珠单抗加紫杉醇加卡铂治疗组患者的中位生存期较单纯紫杉醇加卡铂治疗组患者有所改善 (12.3 vs. 10.3 个月, $P = .003$)。⁸⁰⁶ 1 年总生存率分别为 51% 和 44%, 2 年总生存率分别为 23% 和 15%, 贝伐珠单抗加紫杉醇加卡铂组较优。⁸⁰⁶ 贝伐珠单抗加紫杉醇加卡铂组毒性显著大于

紫杉醇加卡铂组 (4 级中性粒细胞减少症: 25.5% vs. 16.8%; 5 级咯血: 1.2% vs. 0%; 3 级高血压: 6.8% 对 0.5%)。贝伐珠单抗加紫杉醇加卡铂组治疗相关死亡 (15 例) 比紫杉醇加卡铂组 (2 例) 更为常见 ($P = .001$)。对 ECOG 4599 的分析表明, 贝伐珠单抗加紫杉醇加卡铂治疗组腺癌组织学患者的生存期较单纯化疗组有所改善 (分别为 14.2 和 10.3 个月)。¹¹¹⁹³ 期随机试验 AVAIL 中, 对顺铂加吉西他滨加贝伐珠单抗与不加贝伐珠单抗进行了比较; 加用贝伐珠单抗并未改善生存率。^{1126,1127} 基于临床数据和 FDA 批准, NCCN NSCLC 专家组推荐将贝伐珠单抗生物仿制药用于任何含贝伐珠单抗的全身治疗方案 (如卡铂 + 紫杉醇 + 贝伐珠单抗) 治疗符合条件的转移性 NSCLC 患者。⁸⁹⁶⁻⁹⁰⁰

一项非劣效性试验在 1725 例晚期 NSCLC 患者 (IIIB 或 IV 期; 大多数为 IV 期) 中对顺铂加吉西他滨与顺铂加培美曲塞的疗效进行了评估。⁷⁹⁰ 顺铂加培美曲塞可延长腺癌或大细胞癌 (即非鳞状 NSCLC) 患者的生存期 (腺癌: 12.6 vs. 10.9 个月)。顺铂加吉西他滨方案可延长鳞状细胞癌患者的生存期 (10.8 vs. 9.4 个月)。与顺铂加吉西他滨方案相比, 顺铂加培美曲塞方案组 3 级或 4 级中性粒细胞减少症、贫血和血小板减少症 ($P \leq .001$); 发热性中性粒细胞减少症 ($P = .002$) 以及脱发发生率均显著降低 ($P < .001$)。两种方案的治疗相关死亡相似 (顺铂加培美曲塞 9 例 [1.0%]; 顺铂加吉西他滨 6 例 [0.7%])。对三项 3 期试验的分析证实, 培美曲塞一线、后续和维持治疗均可改善非鳞状 NSCLC 患者的生存期。¹¹²⁸

一线全身治疗的周期数

PARAMOUNT 试验数据表明, 铂基治疗 4 个周期并非最佳。肿瘤可在 4 至 6 个化疗周期期间缩小。⁹⁸⁸ 但是, 患者可能无法耐受超过 4 个周期化疗, 大多数维持试验仅使用 4 个周期化疗。⁸¹⁰ 一项荟萃分析表明, 初始方案持续超过 4 至 6 个周期与 PFS 延长有关。但患者会发生更多不良事件。¹¹²⁹ 一项 3 期随机试验表明, 持续化疗超过 4 至 6 个周期是无益的。但是, 许多分配至更长疗程的患者并未接受计划的周期数。^{807,808} 该 3 期试验中,



使用了基于紫杉烷的治疗方案，随着给药周期增加，患者的神经毒性逐渐增加。⁸⁰⁷

许多腺癌患者接受以培美曲塞为基础的治疗方案，而不是紫杉烷为基础的治疗方案。基于培美曲塞的方案比基于紫杉烷的方案毒性小。因此，有数据表明一线化疗不宜超过 6 个周期，可能只是针对基于紫杉烷的治疗方案。⁸¹⁰ 研究报告称，60% 的患者能够接受 6 个周期基于培美曲塞的化疗 (且毒性发生率低)，而仅有 42% 的患者能够接受 5 个周期以上基于紫杉烷的化疗，且经常因神经毒性而终止治疗。^{807,990}

NCCN Guidelines 建议接受一线系统治疗晚期疾病的患者应通过 CT 扫描评估肿瘤缓解情况。应在初始治疗 2 周期后，然后每 2 至 4 个周期或有临床指征时使用 CT (± 增强) 对已知或高风险疾病部位进行疗效评估。^{265,1130-1132} 疾病缓解或稳定的患者可以继续接受共 4 至 6 个周期的全身治疗。^{715,807,1133} NCCN Guidelines 不建议继续化疗超过 4 至 6 个周期。通常，转移性 NSCLC 患者在开始维持治疗之前应接受 4 个周期初始全身化疗 (例如非鳞状 NSCLC 接受卡铂加培美曲塞加帕博利珠单抗治疗)。但是，如果患者耐受该治疗，则可以考虑进行 6 个周期全身治疗。大约 25% 的患者在初始化疗后出现疾病进展；推荐对这些患者进行后续治疗 (见 NSCLC NCCN Guidelines)。

维持治疗

对于一线全身化疗或免疫治疗 (± 化疗) 后疾病缓解或稳定的转移性非鳞状 NSCLC 患者，可以选择维持治疗 (见 NSCLC NCCN Guidelines)。

一项 3 期随机试验中，对 663 例既往接受过铂类化疗但肿瘤未进展的晚期 NSCLC 患者接受最佳支持治疗 ± 培美曲塞转换维持治疗的效果进行了评估。⁹⁹⁸ 培美曲塞和安慰剂组的总生存期分别为 13.4 个月 (95% CI, 11.9-15.9) 和 10.6 个月 (95% CI, 8.7-12.0) (HR = 0.50, 95% CI, 0.42-0.61; $P < 0.0001$)。

3 期随机试验 IUNO 中，对厄洛替尼作为 PS 0 至 2 但无 *EGFR* 突变的非鳞状 NSCLC 患者的转换维持治疗 (及后续治疗) 进行了评估。¹⁰⁰⁰ 与安慰剂相比，厄洛替尼治疗组患者的总生存率和 PFS 并无改善。基于临床试验数据和 FDA 修订的适应证，NCCN NSCLC 专家组不推荐将厄洛替尼作为 PS 0 至 2 但无 *EGFR* 突变的非鳞状 NSCLC 患者的转换维持治疗 (及后续治疗)。¹⁰⁰⁰

对于鳞状细胞 NSCLC 患者，如果患者接受了帕博利珠单抗加卡铂加紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇，或接受帕博利珠单抗单药治疗，则将帕博利珠单抗用作继续维持治疗 (见本讨论中的免疫检查点抑制剂)。3 期随机试验 IFCT-GFPC 0502 中，对晚期 NSCLC 患者在顺铂加吉西他滨初始细胞毒治疗后接受吉西他滨或厄洛替尼维持治疗进行了比较。与观察组 PFS (1.9 个月) 相比，吉西他滨单药继续维持治疗组 PFS 延长幅度 (3.8 个月) 较厄洛替尼转换维持治疗组 (2.9 个月) 更大。^{743,994} 一项 3 期试验对晚期 NSCLC 患者化疗后立即给予或延缓至进展再给予多西他赛转换维持治疗进行了评估。¹⁰⁰² 延迟化疗组中的许多患者并未接受多西他赛治疗。¹⁰⁰³

根据一线治疗，NCCN NSCLC 专家组推荐了非鳞状 NSCLC 患者的继续维持治疗方案，包括阿特珠单抗、阿特珠单抗加贝伐单抗 (1 类)、贝伐单抗 (1 类)、贝伐单抗加培美曲塞、cemiplimab-rwlc 加或不加培美曲塞 (1 类)、德瓦鲁单抗加或不加培美曲塞 (1 类)、吉西他滨 (2B 类)、纳武单抗加伊匹单抗、帕博利珠单抗 (1 类)、帕博利珠单抗加培美曲塞 (1 类) 或培美曲塞 (1 类) (参见 NSCLC NCCN Guidelines)。^{743,806,812,918,988,992,994} 对于非鳞状 NSCLC 患者，培美曲塞转换维持治疗是推荐选择。^{743,994,997,998} 吉西他滨继续维持治疗的益处非常小；因此，这一推荐只是 2B 类。⁷⁴³ 对于鳞状细胞 NSCLC 患者，根据一线治疗，专家组建议使用阿特珠单抗、cemiplimab-rwlc (1 类)、德瓦鲁单抗、吉西他滨 (2B 类)、纳武单抗加伊匹单抗或帕博利珠单抗继续维持治疗。此前，NCCN 专家组删除了对转移性鳞状细胞 NSCLC 患者使用多西他赛 (2B 类) 进行转换维持治疗的建议，因为有更好的选择。¹⁰⁰³



初始治疗进展后继续靶向治疗

一线靶向治疗时疾病进展后，患者可能继续因 EGFR TKI、ALK 抑制剂或 ROS1 抑制剂获益；停用这些 TKI 可导致疾病进展更快 (症状、肿瘤大小、PET 扫描时的 FDG 亲和力)，这就是所谓的**闪烁现象**。⁸³⁶⁻⁸³⁹ 该策略反映了在其他致癌基因依赖性癌症中的经验。⁸³⁷ 在肺腺癌和 EGFR 外显子 19 缺失或 EGFR 外显子 21 L858R 突变的患者中出现获得性耐药后，可继续使用阿法替尼、达克替尼、厄洛替尼、吉非替尼或奥希替尼；应考虑局部治疗 (例如，对脑转移瘤或脊柱行 SRS，对局限性胸部或其他转移性疾病行 SABR)。^{661,1071,1072,1134,1135}

越来越多的数据表明癌症如何对 EGFR 抑制剂产生耐药。^{1136,1137} 最常见的已知机制是获得性 T790M (EGFR 中的一个继发突变)，使该激酶对阿法替尼、达克替尼、厄洛替尼或吉非替尼耐药。^{1138,1139} 因此，如果患者为 T790M 阳性，则推荐使用奥希替尼 (1 类)，并停用阿法替尼、达克替尼、厄洛替尼或吉非替尼。*MET* 致癌基因的扩增是对奥希替尼产生耐药患者的另一种经过验证的耐药机制。此外，数据表明，当曾经对 EGFR 抑制剂敏感的肿瘤开始进展时，停用 EGFR TKI 会导致癌症加速进展。^{836,838} 因此，即使在癌症对 EGFR TKI 产生耐药后，许多患者继续使用 EGFR TKI 仍是有益的。¹¹³⁵

对无症状进展的患者，NCCN NSCLC 专家推荐继续使用厄洛替尼 (± 贝伐珠单抗或雷莫芦单抗)、阿法替尼、达克替尼、吉非替尼或奥希替尼，并考虑进行局部治疗；不过，对于有症状的进展患者，治疗方法各不相同 (见 NSCLC NCCN Guidelines)。^{1134,1142-1145} 对于厄洛替尼、吉非替尼、达克替尼或阿法替尼治疗期间疾病进展的症状性脑转移且 T790M 阳性患者，推荐使用奥希替尼 (1 类)。²⁶⁶ 对于这些 T790M 阴性症状性脑转移患者，可继续使用厄洛替尼 (± 贝伐珠单抗或雷莫芦单抗)、吉非替尼、达克替尼或阿法替尼；可以增加或替代为其他治疗 (如局部治疗、全身治疗)。对于 T790M 阴性的多发症状性病变患者，推荐一线全身治疗方案。对于厄洛替尼、吉非

替尼、达克替尼或阿法替尼治疗期间疾病进展的 T790M 阳性患者，推荐使用奥希替尼 (1 类) 后续治疗。奥希替尼治疗期间发生进展后，携带 *EGFR* 外显子 19 缺失或 *EGFR* 外显子 21 L858R 突变的患者可能会继续因奥希替尼治疗获益；还推荐使用其他方案 [见本讨论中的二线及以后 (后续) 全身治疗]。阿来替尼、布加替尼、克唑替尼或塞瑞替尼治疗期间发生进展后，ALK 重排患者可能会继续因这些药物治疗获益；还推荐使用其他方案。

二线及以后 (后续) 全身治疗

NCCN Guidelines 中，短语**后续治疗**取代了术语**二线、三线及以上全身治疗**，因为治疗的线可能由于既往使用靶向药物治疗而变化。NSCLC 算法中描述了针对一线治疗期间或之后疾病进展患者的后续全身治疗方案，具体取决于特定的遗传学变异、组织学亚型以及患者是否有症状和 PS (见 NSCLC NCCN Guidelines)。¹¹⁴⁶⁻¹¹⁵⁵ 对于接受后续治疗或维持治疗的患者，NCCN NSCLC 专家组推荐每 6 至 12 周使用 CT (± 强化) 对已知或高风险疾病部位进行疗效评估。请注意，传统的 RECIST 疗效标准 (1.1) 用于评估大多数类型全身治疗的疗效，但使用不同的疗效标准对于评估接受 PD-1 或 PD-L1 抑制剂患者的疗效可能有用。^{265,1130,1132,1156-1158} 如果患者在接受针对可操作突变的靶向治疗之前已经接受并完成了**一线全身治疗** (例如卡铂加紫杉醇)，包括维持治疗，但在靶向治疗中出现疾病进展，那么推荐使用某些后续治疗方案，例如多西他赛。

可操作突变不同的患者对 ICI 单药的缓解率各不相同。¹⁸⁶ 数据表明，携带 *EGFR* 突变或 *ALK* 重排的患者与没有这些突变的患者相比，对 ICI 单药的缓解率低 (分别为 23% 和 3.6%)。^{186,840,1159} 因此，对于携带 *EGFR* 突变或 *ALK* 重排的患者，后续使用阿特珠单抗、纳武单抗或帕博利珠单抗治疗效果较差。*ALK* 阳性且 PD-L1 表达水平很高的 NSCLC 患者对帕博利珠单抗无缓解。⁸⁴⁰ 在 *MET*ex14 突变阳性转移性 NSCLC 患者中，ICI 单药的缓解率约为 16% (即使是 PD-L1 表达较高的患者)。^{186,324} 二线环境中的数据表明，无论 PD-L1 表达如何，PD-1/PD-L1 抑制剂单药治疗对具有 *EGFR* 外



NCCN Guidelines 2023 年第 3 版

非小细胞肺癌

显子 19 缺失、*EGFR* 外显子 21 L858R 突变或 *ALK* 重排的转移性 NSCLC 患者的疗效较差。^{186,360,945,946,965}

EGFR 外显子 19 缺失或 *EGFR* 外显子 21 L858R 突变患者的 3 期试验中，对阿特珠单抗、纳武单抗或帕博利珠单抗与多西他赛作为后续治疗进行了比较评估，未观察到总生存期改善，但是携带这些突变的患者人数不足，无法判断差异是否有统计学意义。^{360,840,946,958} PD-1 或 PD-L1 抑制剂与化疗相比并不逊色，并且耐受性更好。在阿特珠单抗、纳武单抗或帕博利珠单抗与多西他赛作为转移性 NSCLC 患者后续治疗的 3 期临床试验中，对 *EGFR* 突变患者进行了亚组分析，以确定最佳后续治疗方法。^{360,946,958} 总生存期的 HR 不支持多西他赛优于阿特珠单抗 (HR, 1.24; CI, 0.7–2.2)、纳武单抗 (HR, 1.18; CI, 0.69–2.0) 或帕博利珠单抗 (HR, 0.88; CI, 0.45–1.7)；HR 的 CI 范围很广，可能是因为携带 *EGFR* 突变的患者人数过少所致。与纳武单抗 (HR, 1.46; CI, 0.90–2.37) 或帕博利珠单抗 (HR, 1.79; CI, 0.94–3.42) 相比，PFS 的 HR 对于 *EGFR* 突变患者确实有利于多西他赛。但同样，CI 范围很宽。对于 *EGFR* 突变患者，推荐多西他赛、阿特珠单抗、纳武单抗或帕博利珠单抗作为后续治疗的证据不足。一项荟萃分析表明，与阿特珠单抗、纳武单抗或帕博利珠单抗相比，多西他赛可改善总生存期。¹¹⁵⁹

根据临床试验数据和 FDA 批准，如果患者既往未接受过 ICI，NCCN NSCLC 专家组推荐 (1 类) 将阿特珠单抗、纳武单抗或帕博利珠单抗作为符合条件的转移性 NSCLC 患者的首选后续治疗方案，因为与细胞毒性化疗相比，其生存率更高、缓解持续时间更长且不良事件更少 (见本讨论中的免疫检查点抑制剂)。^{360,364,945,946,958,965} 人 ICI 抗体抑制 PD-1 受体或 PD-L1，从而提高抗肿瘤免疫力。PD-1 受体在活化的细胞毒性 T 细胞上表达。³⁶⁰⁻³⁶²

对于携带 *EGFR* 外显子 19 缺失或 *EGFR* 外显子 21 L858R 突变和在一线 *EGFR* TKI (即厄洛替尼 [± 贝伐珠单抗或雷莫芦单抗]、阿法替尼、吉非替尼、达克替尼或奥希替尼治疗) 治疗期间或之后疾病进展的患者，推荐的后

续治疗方案取决于进展是否有症状，包括：1) 考虑局部治疗；2) 继续厄洛替尼 (± 贝伐珠单抗或雷莫芦单抗)、阿法替尼、吉非替尼、达克替尼或奥希替尼；3) 改用奥希替尼，如果既往未曾给予且 T790M 阳性；或 4) 采用转移性 NSCLC 的一线全身治疗方案 (例如卡铂加紫杉醇)。^{246,1143-1145} NCCN NSCLC 专家组推荐将奥希替尼 (1 类) 作为在使用阿法替尼、达克替尼、厄洛替尼 (± 贝伐珠单抗或雷莫芦单抗) 或吉非替尼治疗期间疾病进展的 T790M 阳性转移性 NSCLC、脑转移患者的后续治疗选择。^{266,904,914,915} 数据表明，对于接受厄洛替尼、阿法替尼或吉非替尼以及化疗后进展的患者，阿法替尼加西妥昔单抗方案可能有用。⁹¹⁷ 阿法替尼加西妥昔单抗方案对 T790M 阳性和阴性肿瘤患者的有效率相似 (32% vs. 25%; $P = .341$)。根据这些数据，NCCN NSCLC 专家组建议考虑将阿法替尼加西妥昔单抗作为接受 *EGFR* TKI — 阿法替尼、达克替尼、厄洛替尼 (± 贝伐珠单抗或雷莫芦单抗)、吉非替尼或奥希替尼 — 以及化疗后出现疾病进展的 *EGFR* 突变患者的一种选择。

对于携带 *EGFR* 外显子 19 缺失或 *EGFR* 外显子 21 L858R 突变、奥希替尼一线治疗期间或之后疾病进展的晚期 NSCLC 患者，推荐进行后续治疗。根据进展是否有症状，推荐的后续治疗选择包括：1) 考虑根治性局部治疗；2) 继续使用奥希替尼；或 3) 改用针对转移性 NSCLC 的一线全身治疗方案 (例如卡铂加紫杉醇)。无数据支持在奥希替尼治疗进展后使用厄洛替尼 (± 贝伐珠单抗或雷莫芦单抗)、吉非替尼、达克替尼或阿法替尼。对于一线靶向治疗后疾病进展的符合条件的转移性 NSCLC、遗传变异的患者，推荐卡铂加紫杉醇等双药化疗方案。⁸⁰⁶ 某些停用 *ALK*、*EGFR*、*MET*ex14、*RET* 或 *ROS1* 抑制剂的患者可能会出现闪烁现象。如果发生疾病复燃，则应重新启动适当的 TKI。⁸³⁶⁻⁸³⁹ IMPRESS 试验表明，对于吉非替尼治疗期间疾病进展的患者，应单独给予化疗，而不应与吉非替尼等 *EGFR* 抑制剂联用。¹¹⁶⁰

对于在使用阿来替尼、布加替尼、塞瑞替尼或劳拉替尼进行一线靶向治疗期间或之后出现疾病进展的 *ALK* 阳性转移性 NSCLC 患者，取决于进展是否



NCCN Guidelines 2023 年第 3 版

非小细胞肺癌

有症状，推荐的后续治疗选择包括：1) 考虑根治性局部治疗 (例如 SABR、SRS、手术)；2) 继续使用阿来替尼、布加替尼、塞瑞替尼或劳拉替尼；3) 针对 *ALK* G1202R 改用劳拉替尼；或 4) 针对转移性 NSCLC 改用一线全身治疗方案，如卡铂/紫杉醇。根据临床试验数据，NCCN NSCLC 专家组推荐将劳拉替尼作为特定使用阿来替尼、布加替尼或塞瑞替尼治疗后出现疾病进展的 *ALK* G1202R 转移性 NSCLC 患者的后续治疗选择。⁸³³ 在后续靶向治疗期间进一步进展后，选择包括：1) 劳拉替尼 (如果之前未给予)；或 2) 针对 NSCLC 的一线联合化疗方案 (例如卡铂加紫杉醇) (见 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *晚期或转移性疾病的全身治疗*)。^{184,1161} 如果患者在克唑替尼初始靶向治疗后出现疾病进展，则推荐的后续治疗方案略有不同。

对于在使用塞瑞替尼、克唑替尼或恩曲替尼进行一线靶向治疗期间或之后出现疾病进展的 *ROS1* 阳性转移性 NSCLC 患者，取决于进展是否有症状，推荐的后续治疗选择包括：1) 考虑根治性局部治疗 (例如 SABR、SRS、手术)；2) 继续使用塞瑞替尼、克唑替尼或恩曲替尼；3) 改用恩曲替尼 (如果之前使用过克唑替尼或塞瑞替尼) 或劳拉替尼 (如果之前没有使用过)；或 4) 改用转移性 NSCLC 的一线全身治疗方案，例如卡铂加紫杉醇。

NCCN NSCLC 专家组推荐将卡马替尼、克唑替尼或特泊替尼作为既往未接受过任何这些药物的转移性 NSCLC 和 *MET*ex14 跳跃突变特定患者的后续治疗选择 (见本讨论中的 *抑制 METex14 跳跃突变和高水平 MET 扩增的口服 TKI*)。专家组对 *MET*ex14 跳跃突变患者的后续治疗选择进行了优先分层，并投票认为卡马替尼或特泊替尼是首选方案，而克唑替尼在某些情况下有用。

NCCN NSCLC 专家组建议将普拉替尼、塞尔帕替尼或卡博替尼作为之前未接受过这些药物的 *RET* 重排阳性转移性 NSCLC 特定患者的后续治疗选择 (见本讨论中的 *抑制 RET 重排的口服 TKI*)。专家组对 *RET* 阳性转移性 NSCLC 突变患者的后续治疗选择进行了优先分层，并投票认为普拉替尼或塞尔帕替尼是首选方案，而卡博替尼在某些情况下有用。

NCCN NSCLC 专家组建议将达拉非尼加曲美替尼作为先前未接受过该方案的特定 *BRAF* p.V600E 阳性转移性 NSCLC 患者的后续治疗选择 (见本讨论中的 *抑制 BRAF 突变的口服药物*)。如果无法耐受达拉非尼 + 曲美替尼联用，则可选择达拉非尼或威罗菲尼单药治疗。专家组推荐将恩曲替尼或拉罗替尼作为先前未接受过这些药物的特定 *NTRK1/2/3* 融合阳性转移性 NSCLC 患者的后续治疗选择 (见本讨论中的 *抑制 NTRK1/2/3 基因融合的口服 TKI*)。如果 *BRAF* p.V600E-、*MET*ex14 跳跃-、*NTRK1/2/3*- 或 *RET*- 阳性转移性 NSCLC 患者在一线靶向治疗中出现疾病进展，则推荐以铂基双药治疗方案 (例如，卡铂加紫杉醇) 作为后续治疗方案；请注意，这些铂基双药治疗方案与可用作 NSCLC 一线联合化疗的方案是相同的方案，取决于具体情况。⁸⁰⁶

大多数 NSCLC 患者没有可操作驱动突变 [例如，*ALK*、*BRAF* p.V600E、*EGFR*、*ERBB2* (*HER2*)、*KRAS*、*MET*ex14 跳跃、*NTRK1/2/3*、*RET*、*ROS1*]。对于转移性 NSCLC (但没有这些基因变异)、PD-L1 水平阳性 ($\geq 50\%$) 和单药 ICI 一线治疗后疾病进展的患者，推荐将铂基双药治疗 (例如卡铂加紫杉醇) 作为后续全身治疗选择。对于 ICI 加化疗一线治疗后疾病进展的转移性 NSCLC 患者，后续全身治疗选择包括多西他赛 (\pm 雷莫芦单抗)、吉西他滨、白蛋白结合型紫杉醇或培美曲塞 (仅适用于非鳞状细胞癌)，具体取决于先前未给予过哪种药物。对于所有组织学亚型和 PS 为 0 至 2，但没有这些遗传变异，在一线铂类联合治疗期间或之后疾病进展的患者，推荐的后续全身治疗选择包括 ICI 单药或化疗。如果以前未给予 ICI，专家组建议 (1 类) 将阿特珠单抗、纳武单抗或帕博利珠单抗作为所有组织学亚型的首选后续治疗选择，因为与细胞毒性化疗相比，其生存率更高、缓解持续时间更长且不良事件更少 (见本讨论中的 *免疫检查点抑制剂*)。^{360,364,945,946,958,965}

数据显示，与多西他赛相比，后续使用多西他赛、纳武单抗或帕博利珠单抗治疗可改善总生存期。^{945,946,965} 然而，一些患者不耐受免疫疗法或在免疫疗法中出现疾病进展。一项 3 期随机试验对雷莫芦单抗加多西他赛与多



西他赛比较作为所有组织学亚型的后续治疗选择进行了评估。在改善生存和生活质量方面，已证明多西他赛优于最佳支持治疗、长春瑞滨或异环磷酰胺。^{1152,1153} 与多西他赛相比，培美曲塞的中位生存期相似，但毒性较低。^{1154,1162} 对于符合条件的转移性非鳞状 NSCLC 患者，培美曲塞是推荐的后续治疗方案。⁹⁹⁸ 基于两项厄洛替尼与多西他赛比较的随机试验，建议多西他赛用于野生型 *EGFR* 肿瘤患者。^{1163,1164} 除 ICI 外，后续治疗对患者的疗效通常有限，尽管化疗可能起到姑息作用。¹¹⁶⁵

2 期试验 ABOUND 中，对白蛋白结合型紫杉醇 ± 口服 5-氮杂胞苷作为 161 例晚期非鳞状 NSCLC 患者的后续治疗进行了评估。¹¹⁶⁶ 联合治疗的中位总生存期为 8.1 个月，白蛋白结合型紫杉醇单药的中位总生存期为 17 个月 (HR, 1.7; 95% CI, 1.08–2.57)。联合治疗组和白蛋白结合型紫杉醇组分别有 41% 和 32% 的患者报告了 ≥3 级的不良事件。

NSCLC 专家组建议转移性 NSCLC 患者采用以下后续治疗方案，具体取决于先前未给予过哪些药物：1) 阿特珠单抗、纳武单抗或帕博利珠单抗，如果之前均未给予 (均为 1 类，首选)；2) 多西他赛 (± 雷莫芦单抗)；3) 吉西他滨；4) 白蛋白结合型紫杉醇；或 5) 培美曲塞 (仅限非鳞状细胞)。对于 PS 为 3 至 4 的患者，推荐最佳支持治疗 (见 NSCLC NCCN Guidelines)。^{6,722,723} 在第二次疾病进展后，如果尚未给予以下药物，则建议对某些患者进行后续治疗：1) 阿特珠单抗、纳武单抗或帕博利珠单抗 (如果之前均未给予)；2) 多西他赛 (± 雷莫芦单抗；两者均为 2B 类)；3) 吉西他滨 (2B 类)；4) 白蛋白结合型紫杉醇 (2B 类)；或 5) 培美曲塞 (仅限非鳞状细胞) (2B 类)。^{1147,1164,1167,1168} 这些患者包括 PS 为 0 至 2 的晚期 NSCLC 患者。

一项随机试验 UNO 表明，与安慰剂相比，接受厄洛替尼作为后续治疗选择患者的总生存期和 PFS 并无改善。根据临床试验数据和 FDA 修订的适应症，NCCN NSCLC 专家组不建议将厄洛替尼作为非鳞状 NSCLC 和 PS 为 0 至 2 但没有 *EGFR* 突变的患者的后续治疗选择 (或作为维持治疗的

切换)。¹⁰⁰⁰ 一项 3 期随机试验比较了阿法替尼和厄洛替尼作为鳞状细胞 NSCLC 患者的后续治疗选择。阿法替尼的总生存期为 7.9 个月 (95% CI, 7.2–8.7)，厄洛替尼为 6.8 个月 (95% CI, 5.9–7.8) (HR, 0.81; 95% CI, 0.69–0.95; $P = 0.0077$)。每组中近 60% 的患者出现 3 级或更高级别的不良事件。相比之下，对于鳞状细胞 NSCLC 患者，纳武单抗的中位总生存期为 9.2 个月，而多西他赛为 6.0 个月。³⁶⁴ 此外，纳武单抗治疗患者中仅 7% 发生 ≥3 级不良事件。基于一项比较阿法替尼与厄洛替尼的研究，NCCN NSCLC 专家组不推荐将厄洛替尼作为鳞状细胞 NSCLC 患者的后续治疗选择；这项研究具有统计学意义，但无临床意义。⁸⁷⁸ 不推荐将厄洛替尼或阿法替尼作为鳞状细胞 NSCLC 患者的后续治疗选择；与其他可用选择相比，它们的有效性和安全性较差。⁸⁷⁸

总结

NSCLC 的管理在 NSCLC NCCN Guidelines 中有所描述，其中包括算法和本支持性讨论文本。NSCLC NCCN Guidelines 2023 年更新的修订在本讨论中进行了描述，并在算法中进行了概述 (参见算法中的 *指南更新摘要*)。大多数肺癌 (约 85%) 是由 NSCLC 引起的；SCLC 约占肺癌的 15%。在不同的指南中提供了关于 SCLC 的建议 (请参见小细胞肺癌 NCCN Guidelines，载于 www.NCCN.org)。NCCN NSCLC 专家组至少每年更新一次 NSCLC NCCN Guidelines；2022 年指南已更新 6 次。

对于 2023 年更新 (第 1 版)，NCCN NSCLC 专家组修订了 *分子和生物标志物分析原则*。例如，NCCN 专家组增加了针对 *ERBB2 (HER2)* 突变的检测建议。基于 NGS 的方法最能够检测可能发生的广谱基因组 *ERBB2 (HER2)* 改变，尽管也可以使用 Sanger 测序和靶向 PCR 方法。NCCN 专家组还修订了 NSCLC NCCN Guidelines 中的 *诊断评估原则*。例如，NCCN 专家组阐明，术前活检可能对早期 NSCLC (即临床 IB 期或以上) 患者有用，这些患者可能适合术前全身治疗 (也称为新辅助治疗、诱导治疗或术前治疗)。¹¹⁰ NCCN 专家组增加了一项建议，即应在术前对患者进行围手术期 (新辅助或



辅助) 治疗评估。新辅助治疗不应用于在初步评估时不符合可切除性标准的患者中尝试诱导可切除性。

对于 2023 年更新 (第 2 版), NCCN 专家组增加了一项建议, 即对于符合条件的可完全切除 (R0) IIB 至 IIIA 期、IIIB 期 (仅 T3, N2) 或高危 IIA 期 NSCLC 者, 如果存在 *GFR* 外显子 19 缺失、*EGFR* 外显子 21 L858R 突变或 *ALK* 融合阴性, 且既往接受过辅助化疗, 则推荐帕博利珠单抗辅助治疗。专家组补充了一个警告, 帕博利珠单抗辅助治疗对 PD-L1 水平低于 1% 患者的获益尚不清楚。NCCN 专家组还扩展了分子检测标准, 以将 *ALK* 重排包括在内, 因为具有 *ALK* 重排、*EGFR* 外显子 19 缺失或 *EGFR* 外显子 21 L858R 突变的可完全切除 (R0) NSCLC 患者从 ICI 中获益较少。¹⁸⁶ 如果患者存在 *EGFR* 外显子 19 缺失或 *EGFR* 外显子 21 L858R 突变, 无论 PD-L1 水平如何, 对于符合条件的可完全切除 (R0) IB-III A 期或 IIIB 期 (T3, N2) NSCLC 患者, 推荐奥希替尼单药治疗。NCCN 专家组澄清, 如果患者的 *EGFR* 突变和 PD-L1 水平均达到 1% 或更高, 则建议对符合条件的可完全切除 (R0) 早期 NSCLC 患者进行辅助化疗后使用奥希替尼单药治疗; 在这种情况下, 专家组不建议使用阿特珠单抗或帕博利珠单抗, 或使用奥希替尼与阿特珠单抗或帕博利珠单抗的联合治疗。

对于 2023 年更新 (第 1 版), 基于第 7 版和第 8 版 AJCC 分期系统之间的差异, NCCN NSCLC 专家组扩展了对符合条件的可完全切除 (R0) 早期 NSCLC 患者使用辅助奥希替尼、阿特珠单抗或帕博利珠单抗的标准, 以包括某些 IIIB 期 (仅 T3, N2) 疾病患者。¹⁶² 虽然目前使用的是第 8 版 AJCC 分期手册, 但临床试验使用的是第 7 版。

对于 2023 年更新 (第 1 版), 根据临床试验数据和 FDA 批准, NCCN NSCLC 专家组推荐将阿达格拉西布作为特定接受铂类化疗 (± 免疫治疗) 治疗后疾病进展的 *KRAS* p.G12C 突变的转移性 NSCLC 患者的后续治疗选择。³¹⁷ 尚未针对 *KRAS* G12C 以外的突变评估对阿达格拉西布的反应性。NCCN 专家组澄清, 如果患者既往未接受过针对 *KRAS* p.G12C 突变的靶

向治疗, 则建议将阿达格拉西布作为三线或以上治疗。NCCN 专家组还推荐劳拉替尼作为 *ROS1* 阳性转移性 NSCLC 和有症状脑转移患者的后续治疗选择 (如果之前未给予)。^{935,936}

对于 2023 年更新 (第 1 版), NCCN 专家组澄清, 对于选定高危 N2 疾病患者, 例如囊外扩散、多站受累、淋巴结清扫或取样不充分、和/或拒绝或不耐受辅助全身治疗, 可考虑术后放疗。^{452,455,767} 专家组修订了多发性肺癌的算法。例如, NCCN 专家组增加了对疑似或确诊患有多发性肺癌的患者进行多学科综合评估的初步建议。对多发性肺癌进行多学科综合评估的目标之一是评估患者是否有可观察到的肺结节, 而不是错误地假设患者患有 IV 期 NSCLC。专家组还补充了以下警告: 可以观察到出现症状的低风险病灶, 例如生长缓慢的小亚实性结节。然而, 如果病灶显示加速生长、实性成分增加或 FDG 摄取增加, 即使病灶很小, 也应考虑治疗。



参考文献

1. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin* 2023;73:17-48. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36633525>.
2. Torre LA, Siegel RL, Jemal A. Lung Cancer Statistics. *Adv Exp Med Biol* 2016;893:1-19. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26667336>.
3. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022;72:7-33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35020204>.
4. SEER*Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics [Internet]. Surveillance Research Program National Cancer Institute; 2022. Available at: <https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/>.
5. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017, based on November 2019 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2020. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2020. Available at: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/.
6. Simoff MJ, Lally B, Slade MG, et al. Symptom management in patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e455S-e497S. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649452>.
7. Brahmer JR, Govindan R, Anders RA, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Immunother Cancer* 2018;6:75. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30012210>.
8. Johnson DH, Schiller JH, Bunn PA, Jr. Recent clinical advances in lung cancer management. *J Clin Oncol* 2014;32:973-982. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24567433>.
9. Reck M, Heigener DF, Mok T, et al. Management of non-small-cell lung cancer: recent developments. *Lancet* 2013;382:709-719. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23972814>.
10. Forde PM, Ettinger DS. Targeted therapy for non-small-cell lung cancer: past, present and future. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013;13:745-758. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23773106>.
11. Ettinger DS. Ten years of progress in non-small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10:292-295. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22393190>.
12. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater. *J Clin Oncol* 2019;37:537-546. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30620668>.
13. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71:7-33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33433946>.
14. Herbst RS, Garon EB, Kim DW, et al. Five year survival update from KEYNOTE-010: pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, programmed death-ligand 1-positive advanced NSCLC. *J Thorac Oncol* 2021;16:1718-1732. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34048946>.
15. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Five-year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score \geq 50. *J Clin Oncol* 2021;39:2339-2349. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33872070>.
16. Spigel DR, Fivre-Finn C, Gray JE, et al. Five-year survival outcomes from the PACIFIC trial: durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2022;40:1301-1311. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35108059>.



17. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol* 2020;31:1056-1064. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32418886>.

18. Planchard D, Besse B, Groen HJM, et al. Phase 2 Study of Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With BRAF V600E-Mutant Metastatic NSCLC: Updated 5-Year Survival Rates and Genomic Analysis. *J Thorac Oncol* 2022;17:103-115. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34455067>.

19. Faivre-Finn C, Vicente D, Kurata T, et al. Four-Year Survival With Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC—an Update From the PACIFIC Trial. *J Thorac Oncol* 2021;16:860-867. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33476803>.

20. Borghaei H, Gettinger S, Vokes EE, et al. Five-Year Outcomes From the Randomized, Phase III Trials CheckMate 017 and 057: Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2021;39:723-733. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33449799>.

21. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2020;382:41-50. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31751012>.

22. Garon EB, Hellmann MD, Rizvi NA, et al. Five-Year Overall Survival for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab: Results From the Phase I KEYNOTE-001 Study. *J Clin Oncol* 2019;37:2518-2527. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31154919>.

23. Leighl NB, Hellmann MD, Hui R, et al. Pembrolizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-001) : 3-year results from an open-label, phase 1 study. *Lancet Respir Med* 2019;7:347-357. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30876831>.

24. Pacheco JM, Gao D, Smith D, et al. Natural History and Factors Associated with Overall Survival in Stage IV ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2019;14:691-700. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30599201>.

25. Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) : updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Ann Oncol* 2019;30:1121-1126. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30980071>.

26. Lin JJ, Cardarella S, Lydon CA, et al. Five-Year Survival in EGFR-Mutant Metastatic Lung Adenocarcinoma Treated with EGFR-TKIs. *J Thorac Oncol* 2016;11:556-565. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26724471>.

27. Singhi EK, Horn L, Sequist LV, et al. Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Sequencing Agents in the EGFR-Mutated/ALK-Rearranged Populations. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2019;39:e187-e197. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31099642>.

28. Antonia SJ, Borghaei H, Ramalingam SS, et al. Four-year survival with nivolumab in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a pooled analysis. *Lancet Oncol* 2019;20:1395-1408. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31422028>.

29. Zhao D, Chen X, Qin N, et al. The prognostic role of EGFR-TKIs for patients with advanced non-small cell lung cancer. *Sci Rep* 2017;7:40374. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28079142>.

30. Johung KL, Yeh N, Desai NB, et al. Extended Survival and Prognostic Factors for Patients With ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastasis. *J Clin Oncol* 2016;34:123-129. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26438117>.

31. Ettinger DS, Cox JD, Ginsberg RJ, et al. NCCN Non-Small-Cell Lung Cancer Practice Guidelines. *The National Comprehensive Cancer Network. Oncology (Williston Park)* 1996;10:81-111. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8953597>.



32. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091) : an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022;23:1274-1286. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36108662>.

33. Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, et al. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e1S-e29S. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649439>.

34. Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in never smokers: a review. *J Clin Oncol* 2007;25:561-570. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17290066>.

35. The health consequences of smoking: A report of the Surgeon General. (ed 2010/07/30). Atlanta (GA) : U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention (US) ; 2004.

36. Secretan B, Straif K, Baan R, et al. A review of human carcinogens--Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol* 2009;10:1033-1034. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19891056>.

37. Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. *Br Med J* 1976;2:1525-1536. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1009386>.

38. Taylor R, Najafi F, Dobson A. Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: effects of study type and continent. *Int J Epidemiol* 2007;36:1048-1059. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17690135>.

39. The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke: A report of the Surgeon General. (ed 2010/07/30). Atlanta (GA) : U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2006.

40. Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ* 1997;315:980-988. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9365295>.

41. Wald NJ, Nanchahal K, Thompson SG, Cuckle HS. Does breathing other people's tobacco smoke cause lung cancer? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293:1217-1222. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3096439>.

42. Fraumeni JF, Jr. Respiratory carcinogenesis: an epidemiologic appraisal. *J Natl Cancer Inst* 1975;55:1039-1046. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1107567>.

43. Janerich DT, Thompson WD, Varela LR, et al. Lung cancer and exposure to tobacco smoke in the household. *N Engl J Med* 1990;323:632-636. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2385268>.

44. Straif K, Benbrahim-Tallaa L, Baan R, et al. A review of human carcinogens--Part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. *Lancet Oncol* 2009;10:453-454. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19418618>.

45. Driscoll T, Nelson DI, Steenland K, et al. The global burden of disease due to occupational carcinogens. *Am J Ind Med* 2005;48:419-431. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16299703>.

46. Humans IWGoTEoCRt. Arsenic, metals, fibres, and dusts. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2012;100:11-465. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23189751>.

47. Omenn GS, Merchant J, Boatman E, et al. Contribution of environmental fibers to respiratory cancer. *Environ Health Perspect* 1986;70:51-56. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3830113>.

48. Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, et al. Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial) : a post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*



2009;374:1243-1251. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19767090>.

49. Chlebowski RT, Anderson GL, Manson JE, et al. Lung cancer among postmenopausal women treated with estrogen alone in the women's health initiative randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1413-1421.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20709992>.

50. Thun MJ, Carter BD, Feskanich D, et al. 50-year trends in smoking-related mortality in the United States. *N Engl J Med* 2013;368:351-364. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23343064>.

51. Shiels MS, Gibson T, Sampson J, et al. Cigarette smoking prior to first cancer and risk of second smoking-associated cancers among survivors of bladder, kidney, head and neck, and stage I lung cancers. *J Clin Oncol* 2014;32:3989-3995. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25385740>.

52. Leone FT, Evers-Casey S, Toll BA, Vachani A. Treatment of tobacco use in lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e61S-e77S. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649454>.

53. Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, et al. 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *N Engl J Med* 2013;368:341-350. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23343063>.

54. Rigotti NA. Strategies to help a smoker who is struggling to quit. *JAMA* 2012;308:1573-1580. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23073954>.

55. Five major steps to intervention (the "5 A's"). Vol. December. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2012.

Available at: <http://bit.ly/1jXzEvC>.

56. Tao L, Wang R, Gao YT, Yuan JM. Impact of postdiagnosis smoking on long-term survival of cancer patients: the Shanghai cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:2404-2411. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24319070>.

57. Marino KA, Little MA, Bursac Z, et al. Operating on Patients Who Smoke: A Survey of Thoracic Surgeons in the United States. *Ann Thorac Surg* 2016;102:911-916. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27474514>.

58. Treating tobacco use and dependence. Vol. April. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2013. Available at:

<http://bit.ly/28KMo4K>.

59. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD009329. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23728690>.

60. Koegelenberg CF, Noor F, Bateman ED, et al. Efficacy of varenicline combined with nicotine replacement therapy vs varenicline alone for smoking cessation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:155-161. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25005652>.

61. Walker N, Howe C, Glover M, et al. Cytisine versus nicotine for smoking cessation. *N Engl J Med* 2014;371:2353-2362. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25517706>.

62. Aubin HJ, Bobak A, Britton JR, et al. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: results from a randomised open-label trial. *Thorax* 2008;63:717-724. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18263663>.

63. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, et al. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:56-63. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16820547>.



64. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16820546>.

65. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD006103. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21328282>.

66. Ware JH, Vetrovec GW, Miller AB, et al. Cardiovascular safety of varenicline: patient-level meta-analysis of randomized, blinded, placebo-controlled trials. *Am J Ther* 2013;20:235-246. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23615317>.

67. Haber SL, Boomers V, Raney E. Safety of varenicline in patients with cardiovascular disease. *J Pharm Pract* 2014;27:65-70. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24080536>.

68. Mills EJ, Thorlund K, Eapen S, et al. Cardiovascular events associated with smoking cessation pharmacotherapies: a network meta-analysis. *Circulation* 2014;129:28-41. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24323793>.

69. Xi ZX. Preclinical Pharmacology, Efficacy and Safety of Varenicline in Smoking Cessation and Clinical Utility in High Risk Patients. *Drug Healthc Patient Saf* 2010;2010:39-48. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21278851>.

70. Gonzales D, Hajek P, Pliamm L, et al. Retreatment with varenicline for smoking cessation in smokers who have previously taken varenicline: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Pharmacol Ther* 2014;96:390-396. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24911368>.

71. Garrison GD, Dugan SE. Varenicline: a first-line treatment option for smoking cessation. *Clin Ther* 2009;31:463-491. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19393839>.

72. Hays JT, Ebbert JO. Adverse effects and tolerability of medications for the treatment of tobacco use and dependence. *Drugs* 2010;70:2357-2372. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21142259>.

73. Carney DN. Lung cancer--time to move on from chemotherapy. *N Engl J Med* 2002;346:126-128. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11784881>.

74. Chute JP, Chen T, Feigal E, et al. Twenty years of phase III trials for patients with extensive-stage small-cell lung cancer: perceptible progress. *J Clin Oncol* 1999;17:1794-1801. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561217>.

75. National Lung Screening Trial Research T, Aberle DR, Berg CD, et al. The National Lung Screening Trial: overview and study design. *Radiology* 2011;258:243-253. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21045183>.

76. National Lung Screening Trial Research T, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365:395-409. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21714641>.

77. National Lung Screening Trial Research T, Aberle DR, Adams AM, et al. Baseline characteristics of participants in the randomized national lung screening trial. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1771-1779. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21119104>.

78. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, et al. Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial. *N Engl J Med* 2020;382:503-513. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31995683>.

79. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, et al. Screening for lung cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2021;325:962-970. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33687470>.



80. Detterbeck FC, Mazzone PJ, Naidich DP, Bach PB. Screening for lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013;143:e78S-e92S. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649455>.

81. Vansteenkiste J, Crino L, Doms C, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014;25:1462-1474. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24562446>.

82. Smith RA, Brooks D, Cokkinides V, et al. Cancer screening in the United States, 2013: a review of current American Cancer Society guidelines, current issues in cancer screening, and new guidance on cervical cancer screening and lung cancer screening. CA Cancer J Clin 2013;63:88-105. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23378235>.

83. Moyer VA, Force USPST. Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2014;160:330-338. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24378917>.

84. Tsao MS, Nicholson AG, Maleszewski JJ, et al. Introduction to 2021 WHO Classification of Thoracic Tumors. J Thorac Oncol 2022;17:e1-e4. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34930611>.

85. WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours Thoracic Tumours. WHO classification of tumours series, 5th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2021.

86. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. J Thorac Oncol 2015;10:1243-1260. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26291008>.

87. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, Volume 7. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2015:412.

88. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2018, based on November 2020 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2021. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2021. Available at: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2018/.

89. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. J Thorac Oncol 2011;6:244-285. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21252716>.

90. 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:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3701389>.

91. Tammemagi MC, Church TR, Hocking WG, et al. Evaluation of the lung cancer risks at which to screen ever- and never-smokers: screening rules applied to the PLCO and NLST cohorts. PLoS Med 2014;11:e1001764. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25460915>.

92. Gould MK, Donington J, Lynch WR, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013;143:e93S-e120S. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649456>.

93. American College of Radiology. lung CT screening reporting and data system (Lung-RADS) ; 2016. Available at:

<https://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/LungRADS>.

94. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the



Fleischner Society 2017. Radiology 2017;284:228-243. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28240562>.

95. MacMahon H, Austin JH, Gamsu G, et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. Radiology 2005;237:395-400. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16244247>.

96. Naidich DP, Bankier AA, MacMahon H, et al. Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT: a statement from the Fleischner Society. Radiology 2013;266:304-317. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23070270>.

97. Blagev DP, Lloyd JF, Conner K, et al. Follow-up of incidental pulmonary nodules and the radiology report. J Am Coll Radiol 2014;11:378-383. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24316231>.

98. Gould MK, Tang T, Liu IL, et al. Recent Trends in the Identification of Incidental Pulmonary Nodules. Am J Respir Crit Care Med 2015;192:1208-1214. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26214244>.

99. Gardiner N, Jogai S, Wallis A. The revised lung adenocarcinoma classification-an imaging guide. J Thorac Dis 2014;6:S537-546. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25349704>.

100. Seidelman JL, Myers JL, Quint LE. Incidental, subsolid pulmonary nodules at CT: etiology and management. Cancer Imaging 2013;13:365-373. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24061063>.

101. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, et al. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. Radiology 2008;246:697-722. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18195376>.

102. Yankelevitz DF, Yip R, Smith JP, et al. CT Screening for Lung Cancer: Nonsolid Nodules in Baseline and Annual Repeat Rounds.

Radiology 2015;277:555-564. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26101879>.

103. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. Arch Pathol Lab Med 2013;137:668-684. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22970842>.

104. Kim HY, Shim YM, Lee KS, et al. Persistent pulmonary nodular ground-glass opacity at thin-section CT: histopathologic comparisons. Radiology 2007;245:267-275. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17885195>.

105. Marshall HM, Bowman RV, Yang IA, et al. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a review of current status. J Thorac Dis 2013;5 Suppl 5:S524-539. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24163745>.

106. Brawley OW, Flenaugh EL. Low-dose spiral CT screening and evaluation of the solitary pulmonary nodule. Oncology (Williston Park) 2014;28:441-446. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25004661>.

107. Pinsky PF, Gierada DS, Black W, et al. Performance of Lung-RADS in the National Lung Screening Trial: a retrospective assessment. Ann Intern Med 2015;162:485-491. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25664444>.

108. McKee BJ, Regis SM, McKee AB, et al. Performance of ACR Lung-RADS in a clinical CT lung screening program. J Am Coll Radiol 2015;12:273-276. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25176499>.

109. Kazerooni EA, Austin JH, Black WC, et al. ACR-STR practice parameter for the performance and reporting of lung cancer screening thoracic computed tomography (CT) : 2014 (Resolution 4). J Thorac



Imaging 2014;29:310-316. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24992501>.

110. Forde PM, Spicer J, Lu S, et al. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer. *N Engl J Med* 2022;386:1973-1985. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35403841>.

111. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e142S-e165S. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649436>.

112. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e211S-e250S. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649440>.

113. Schwartz AM, Rezaei MK. Diagnostic surgical pathology in lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e251S-e262S. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649441>.

114. Li MM, Datto M, Duncavage EJ, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn* 2017;19:4-23. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27993330>.

115. Leichsenring J, Horak P, Kreutzfeldt S, et al. Variant classification in precision oncology. *Int J Cancer* 2019;145:2996-3010. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31008532>.

116. Dy GK, Nesline MK, Papanicolaou-Sengos A, et al. Treatment recommendations to cancer patients in the context of FDA guidance for

next generation sequencing. *BMC Med Inform Decis Mak* 2019;19:14.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30658646>.

117. Jordan EJ, Kim HR, Arcila ME, et al. Prospective Comprehensive Molecular Characterization of Lung Adenocarcinomas for Efficient Patient Matching to Approved and Emerging Therapies. *Cancer Discov* 2017;7:596-609. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28336552>.

118. Oxnard GR, Binder A, Janne PA. New targetable oncogenes in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:1097-1104. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23401445>.

119. Cooper WA, O'Toole S, Boyer M, et al. What's new in non-small cell lung cancer for pathologists: the importance of accurate subtyping, EGFR mutations and ALK rearrangements. *Pathology* 2011;43:103-115.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21233671>.

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

121. 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:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16043828>.

122. Cappuzzo F, Ligorio C, Toschi L, et al. EGFR and HER2 gene copy number and response to first-line chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol* 2007;2:423-429.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17473658>.

123. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:1693-1703. Available at:

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



124. Zakowski MF, Rekhtman N, Auger M, et al. Morphologic Accuracy in Differentiating Primary Lung Adenocarcinoma From Squamous Cell Carcinoma in Cytology Specimens. *Arch Pathol Lab Med* 2016;140:1116-1120. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27552093>.

125. Yatabe Y, Dacic S, Borczuk AC, et al. Best Practices Recommendations for Diagnostic Immunohistochemistry in Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2019;14:377-407. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30572031>.

126. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. Diagnosis of lung adenocarcinoma in resected specimens: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137:685-705. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22913371>.

127. Cameron SE, Andrade RS, Pambuccian SE. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration cytology: a state of the art review. *Cytopathology* 2010;21:6-26. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20015257>.

128. Moreira AL, Thornton RH. Personalized medicine for non-small-cell lung cancer: implications of recent advances in tissue acquisition for molecular and histologic testing. *Clin Lung Cancer* 2012;13:334-339. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22424871>.

129. Wang H, Wei N, Tang Y, et al. The utility of rapid on-site evaluation during bronchoscopic biopsy: A 2-year respiratory endoscopy central experience. *Biomed Res Int* 2019;2019:5049248. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31886221>.

130. Jain D, Allen TC, Aisner DL, et al. Rapid on-site evaluation of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspirations for the diagnosis of lung cancer: A perspective from members of the Pulmonary Pathology Society. *Arch Pathol Lab Med* 2018;142:253-262. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28639854>.

131. Yuan M, Wang Y, Yin W, et al. Efficacy of rapid on-site cytological evaluation (ROSE) by a pulmonologist in determining specimen adequacy and diagnostic accuracy in interventional diagnosis of lung lesions. *J Int Med Res* 2021;49:300060520982687. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33527860>.

132. Diacon AH, Schuurmans MM, Theron J, et al. Utility of rapid on-site evaluation of transbronchial needle aspirates. *Respiration* 2005;72:182-188. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15824529>.

133. Wahidi MM, Herth F, Yasufuku K, et al. Technical Aspects of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149:816-835. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26402427>.

134. Thompson GR, 3rd. Pulmonary coccidioidomycosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2011;32:754-763. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22167403>.

135. Iannuzzi MC, Fontana JR. Sarcoidosis: clinical presentation, immunopathogenesis, and therapeutics. *JAMA* 2011;305:391-399. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21266686>.

136. Centers for Disease C, Prevention. CDC Grand Rounds: the TB/HIV syndemic. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61:484-489. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22763886>.

137. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart, World Health Organization Classification of Tumours. Lyon, France: IARC Press; 2004.

138. Travis WD, Brambilla E, Riely GJ. New pathologic classification of lung cancer: relevance for clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol* 2013;31:992-1001. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23401443>.



139. Lam VK, Tran HT, Banks KC, et al. Targeted Tissue and Cell-Free Tumor DNA Sequencing of Advanced Lung Squamous-Cell Carcinoma Reveals Clinically Significant Prevalence of Actionable Alterations. *Clin Lung Cancer* 2019;20:30-36 e33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30279110>.

140. Sands JM, Nguyen T, Shivdasani P, et al. Next-generation sequencing informs diagnosis and identifies unexpected therapeutic targets in lung squamous cell carcinomas. *Lung Cancer* 2020;140:35-41. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31855703>.

141. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823-1833. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27718847>.

142. Travis WD, Rekhtman N. Pathological diagnosis and classification of lung cancer in small biopsies and cytology: strategic management of tissue for molecular testing. *Semin Respir Crit Care Med* 2011;32:22-31. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21500121>.

143. Rekhtman N, Ang DC, Sima CS, et al. Immunohistochemical algorithm for differentiation of lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma based on large series of whole-tissue sections with validation in small specimens. *Mod Pathol* 2011;24:1348-1359. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21623384>.

144. Mukhopadhyay S, Katzenstein AL. Subclassification of non-small cell lung carcinomas lacking morphologic differentiation on biopsy specimens: Utility of an immunohistochemical panel containing TTF-1, napsin A, p63, and CK5/6. *Am J Surg Pathol* 2011;35:15-25. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21164283>.

145. Terry J, Leung S, Laskin J, et al. Optimal immunohistochemical markers for distinguishing lung adenocarcinomas from squamous cell carcinomas in small tumor samples. *Am J Surg Pathol* 2010;34:1805-1811. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21107086>.

146. Ordonez NG. Thyroid transcription factor-1 is a marker of lung and thyroid carcinomas. *Adv Anat Pathol* 2000;7:123-127. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10721419>.

147. Rivera MP, Mehta AC, American College of Chest P. Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:131S-148S. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17873165>.

148. Tan D, Zander DS. Immunohistochemistry for assessment of pulmonary and pleural neoplasms: a review and update. *Int J Clin Exp Pathol* 2008;1:19-31. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18784820>.

149. Zhang H, Liu J, Cagle PT, et al. Distinction of pulmonary small cell carcinoma from poorly differentiated squamous cell carcinoma: an immunohistochemical approach. *Mod Pathol* 2005;18:111-118. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15309021>.

150. Staaf J, Tran L, Soderlund L, et al. Diagnostic Value of Insulinoma-Associated Protein 1 (INSM1) and Comparison With Established Neuroendocrine Markers in Pulmonary Cancers. *Arch Pathol Lab Med* 2020;144:1075-1085. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31913660>.

151. Husain AN, Colby TV, Ordonez NG, et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma 2017 update of the Consensus Statement From the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med* 2018;142:89-108. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28686500>.

152. Husain AN, Colby T, Ordonez N, et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2012 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137:647-667. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22929121>.

153. Husain AN, Colby TV, Ordonez NG, et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: a consensus statement from the



International Mesothelioma Interest Group. Arch Pathol Lab Med 2009;133:1317-1331. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19653732>.

154. Ordonez NG. D2-40 and podoplanin are highly specific and sensitive immunohistochemical markers of epithelioid malignant mesothelioma. Hum Pathol 2005;36:372-380. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15891998>.

155. Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. AJCC staging manual, 8th ed: Springer International Publishing; 2017:1-1024.

156. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. Chest 2017;151:193-203. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27780786>.

157. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol 2016;11:39-51. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26762738>.

158. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. J Thorac Oncol 2007;2:706-714. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17762336>.

159. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. Chest 2009;136:260-271. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19584208>.

160. Rami-Porta R, Bolejack V, Goldstraw P. The new tumor, node, and metastasis staging system. Semin Respir Crit Care Med 2011;32:44-51. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21500123>.

161. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19262443>.

162. Rami-Porta R, Asamura H, Travis WD, Rusch VW. Lung cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin 2017;67:138-155. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28140453>.

163. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017;28:iv1-iv21. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28881918>.

164. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. New York: Springer; 2010.

165. Ou SH, Zell JA, Ziogas A, Anton-Culver H. Prognostic factors for survival of stage I nonsmall cell lung cancer patients : a population-based analysis of 19,702 stage I patients in the California Cancer Registry from 1989 to 2003. Cancer 2007;110:1532-1541. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17702091>.

166. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17505036>.

167. Ou SH, Kwak EL, Siwak-Tapp C, et al. Activity of crizotinib (PF02341066) , a dual mesenchymal-epithelial transition (MET) and anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor, in a non-small cell lung cancer patient with de novo MET amplification. J Thorac Oncol 2011;6:942-946. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21623265>.

168. Camidge DR, Ou S-HI, Shapiro G, et al. Efficacy and safety of crizotinib in patients with advanced c-MET-amplified non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract]. J Clin Oncol 2014;32 (Suppl 5) :Abstract 8001. Available at: https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2014.32.15_suppl.8001.

169. Le X, Paz-Ares LG, Van Meerbeeck J, et al. Tepotinib in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with MET amplification (METamp). Journal of Clinical Oncology 2021;39:9021-9021.



Available at:

https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9021.

170. Li BT, Shen R, Buonocore D, et al. Ado-trastuzumab emtansine for patients with HER2-mutant lung cancers: results from a phase II basket trial. *J Clin Oncol* 2018;36:2532-2537. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29989854>.

171. Li BT, Smit EF, Goto Y, et al. Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2022;386:241-251. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34534430>.

172. Wolf J, Seto T, Han JY, et al. Capmatinib in MET exon 14-mutated or MET-amplified non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2020;383:944-957. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32877583>.

173. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;19:254-266. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33668021>.

174. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Non-Small Cell Lung Cancer (Version 1.2021). © 2020 National Comprehensive Cancer Network, Inc. To view the most recent and complete version of the NCCN Guidelines®, go online to NCCN.org. 2021. Available at: www.NCCN.org.

175. Kerr KM, Bubendorf L, Edelman MJ, et al. Second ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2014;25:1681-1690. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24718890>.

176. Chakravarty D, Gao J, Phillips SM, et al. OncoKB: A Precision Oncology Knowledge Base. *JCO Precis Oncol* 2017;2017. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28890946>.

177. Miller VA, Riely GJ, Zakowski MF, et al. Molecular characteristics of bronchioloalveolar carcinoma and adenocarcinoma, bronchioloalveolar carcinoma subtype, predict response to erlotinib. *J Clin Oncol* 2008;26:1472-1478. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18349398>.

178. 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:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18458038>.

179. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, et al. Erlotinib in lung cancer - molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med* 2005;353:133-144. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16014883>.

180. Park K, Haura EB, Leighl NB, et al. Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study. *J Clin Oncol* 2021;39:3391-3402. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34339292>.

181. Zhou C, Ramalingam SS, Kim TM, et al. Treatment Outcomes and Safety of Mobocertinib in Platinum-Pretreated Patients With EGFR Exon 20 Insertion-Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase 1/2 Open-label Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2021;7:e214761. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34647988>.

182. Ou SH, Ahn JS, De Petris L, et al. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. *J Clin Oncol* 2016;34:661-668. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26598747>.

183. Douillard JY, Ostoros G, Cobo M, et al. First-line gefitinib in Caucasian EGFR mutation-positive NSCLC patients: a phase-IV, open-label, single-arm study. *Br J Cancer* 2014;110:55-62. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24263064>.



184. Besse B, Adjei A, Baas P, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. *Ann Oncol* 2014;25:1475-1484. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24669016>.

185. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol* 2013;8:823-859. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23552377>.

186. Mazieres J, Drlon A, Lusque A, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol* 2019;30:1321-1328. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31125062>.

187. Sholl LM, Aisner DL, Varella-Garcia M, et al. Multi-institutional Oncogenic Driver Mutation Analysis in Lung Adenocarcinoma: The Lung Cancer Mutation Consortium Experience. *J Thorac Oncol* 2015;10:768-777. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25738220>.

188. Kim AS, Bartley AN, Bridge JA, et al. Comparison of Laboratory-Developed Tests and FDA-Approved Assays for BRAF, EGFR, and KRAS Testing. *JAMA Oncol* 2018;4:838-841. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29242895>.

189. Vansteenkiste JF, Van De Kerkhove C, Wauters E, Van Mol P. Capmatinib for the treatment of non-small cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2019;19:659-671. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31368815>.

190. Planchard D, Besse B, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF (V600E) -mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:984-993. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27283860>.

191. Gautschi O, Milia J, Cabarro B, et al. Targeted Therapy for Patients with BRAF-Mutant Lung Cancer: Results from the European EURAF Cohort. *J Thorac Oncol* 2015;10:1451-1457. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26200454>.

192. Mazieres J, Zalcman G, Crino L, et al. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. *J Clin Oncol* 2015;33:992-999. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25667280>.

193. Ali G, Proietti A, Pelliccioni S, et al. ALK rearrangement in a large series of consecutive non-small cell lung cancers: comparison between a new immunohistochemical approach and fluorescence in situ hybridization for the screening of patients eligible for crizotinib treatment. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138:1449-1458. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24885803>.

194. Slebos RJ, Kibbelaar RE, Dalesio O, et al. K-ras oncogene activation as a prognostic marker in adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 1990;323:561-565. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2199829>.

195. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2018;142:321-346. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29355391>.

196. Mitchell RL, Kosche C, Burgess K, et al. Misdiagnosis of Li-Fraumeni Syndrome in a Patient With Clonal Hematopoiesis and a Somatic TP53 Mutation. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16:461-466. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29752319>.

197. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med* 2014;371:2488-2498. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25426837>.



198. Coombs CC, Zehir A, Devlin SM, et al. Therapy-Related Clonal Hematopoiesis in Patients with Non-hematologic Cancers Is Common and Associated with Adverse Clinical Outcomes. *Cell Stem Cell* 2017;21:374-382 e374. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28803919>.

199. Rolfo C, Mack P, Scagliotti GV, et al. Liquid biopsy for advanced NSCLC: A Consensus Statement From the International Association for the Study of Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2021;16:1647-1662. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34246791>.

200. Rolfo C, Mack PC, Scagliotti GV, et al. Liquid Biopsy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) : A Statement Paper from the IASLC. *J Thorac Oncol* 2018;13:1248-1268. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29885479>.

201. Palmero R, Taus A, Viteri S, et al. P2.03-02 cell-free DNA (cfDNA) testing in lung adenocarcinoma (LUAC) patients: Spanish Lung Liquid Versus Invasive Biopsy Program (SLLIP) [abstract]. *J Thorac Oncol* 2018;13:Abstract S716–717. Available at: [https://www.ito.org/article/S1556-0864\(18\)32147-6/pdf](https://www.ito.org/article/S1556-0864(18)32147-6/pdf).

202. Leighl NB, Page RD, Raymond VM, et al. Clinical Utility of Comprehensive Cell-free DNA Analysis to Identify Genomic Biomarkers in Patients with Newly Diagnosed Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 2019;25:4691-4700. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30988079>.

203. McCoach CE, Blakely CM, Banks KC, et al. Clinical Utility of Cell-Free DNA for the Detection of ALK Fusions and Genomic Mechanisms of ALK Inhibitor Resistance in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 2018;24:2758-2770. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29599410>.

204. Aggarwal C, Thompson JC, Black TA, et al. Clinical implications of plasma-based genotyping with the delivery of personalized therapy in metastatic non-small cell lung cancer. *JAMA Oncol* 2019;5:173-180. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30325992>.

205. Hanna NH, Robinson AG, Temin S, et al. Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. *J Clin Oncol* 2021;39:1040-1091. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33591844>.

206. Roberts PJ, Stinchcombe TE. KRAS mutation: should we test for it, and does it matter? *J Clin Oncol* 2013;31:1112-1121. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23401440>.

207. Jennings LJ, Arcila ME, Corless C, et al. Guidelines for Validation of Next-Generation Sequencing-Based Oncology Panels: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology and College of American Pathologists. *J Mol Diagn* 2017;19:341-365. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28341590>.

208. Aziz N, Zhao Q, Bry L, et al. College of American Pathologists' laboratory standards for next-generation sequencing clinical tests. *Arch Pathol Lab Med* 2015;139:481-493. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25152313>.

209. Luthra R, Chen H, Roy-Chowdhuri S, Singh RR. Next-Generation Sequencing in Clinical Molecular Diagnostics of Cancer: Advantages and Challenges. *Cancers (Basel)* 2015;7:2023-2036. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26473927>.

210. Drilon A, Wang L, Arcila ME, et al. Broad, Hybrid Capture-Based Next-Generation Sequencing Identifies Actionable Genomic Alterations in Lung Adenocarcinomas Otherwise Negative for Such Alterations by Other Genomic Testing Approaches. *Clin Cancer Res* 2015;21:3631-3639. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25567908>.

211. Robson ME, Bradbury AR, Arun B, et al. American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: Genetic and Genomic Testing for Cancer Susceptibility. *J Clin Oncol* 2015;33:3660-3667. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26324357>.

212. Yu PP, Vose JM, Hayes DF. Genetic Cancer Susceptibility Testing: Increased Technology, Increased Complexity. *J Clin Oncol*



2015;33:3533-3534. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26324366>.

213. Cardarella S, Ortiz TM, Joshi VA, et al. The introduction of systematic genomic testing for patients with non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012;7:1767-1774. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23154547>.

214. Li T, Kung HJ, Mack PC, Gandara DR. Genotyping and genomic profiling of non-small-cell lung cancer: implications for current and future therapies. *J Clin Oncol* 2013;31:1039-1049. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23401433>.

215. Planchard D. Identification of driver mutations in lung cancer: first step in personalized cancer. *Target Oncol* 2013;8:3-14. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23371030>.

216. Plon SE, Eccles DM, Easton D, et al. Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. *Hum Mutat* 2008;29:1282-1291.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18951446>.

217. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17:405-424.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25741868>.

218. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol* 2009;27:4247-4253. Available at:

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

219. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020;383:2018-2029. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33207094>.

220. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017;377:829-838. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28586279>.

221. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371:2167-2177. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25470694>.

222. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2017;389:917-929. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28126333>.

223. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2027-2039. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30280657>.

224. Rogers TM, Russell PA, Wright G, et al. Comparison of methods in the detection of ALK and ROS1 rearrangements in lung cancer. *J Thorac Oncol* 2015;10:611-618. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25789833>.

225. von Laffert M, Warth A, Penzel R, et al. Multicenter immunohistochemical ALK-testing of non-small-cell lung cancer shows high concordance after harmonization of techniques and interpretation criteria. *J Thorac Oncol* 2014;9:1685-1692. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25436802>.

226. Wynes MW, Sholl LM, Dietel M, et al. An international interpretation study using the ALK IHC antibody D5F3 and a sensitive detection kit demonstrates high concordance between ALK IHC and ALK FISH and between evaluators. *J Thorac Oncol* 2014;9:631-638. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24722153>.



227. Zhou J, Zhao J, Sun K, et al. Accurate and economical detection of ALK positive lung adenocarcinoma with semiquantitative immunohistochemical screening. PLoS One 2014;9:e92828. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24667320>.

228. Thunnissen E, Bubendorf L, Dietel M, et al. EML4-ALK testing in non-small cell carcinomas of the lung: a review with recommendations. Virchows Arch 2012;461:245-257. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22825000>.

229. Kim H, Yoo SB, Choe JY, et al. Detection of ALK gene rearrangement in non-small cell lung cancer: a comparison of fluorescence in situ hybridization and chromogenic in situ hybridization with correlation of ALK protein expression. J Thorac Oncol 2011;6:1359-1366. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21587085>.

230. Rodig SJ, Mino-Kenudson M, Dacic S, et al. Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population. Clin Cancer Res 2009;15:5216-5223. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19671850>.

231. Mino-Kenudson M, Chirieac LR, Law K, et al. A novel, highly sensitive antibody allows for the routine detection of ALK-rearranged lung adenocarcinomas by standard immunohistochemistry. Clin Cancer Res 2010;16:1561-1571. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20179225>.

232. Ali SM, Hensing T, Schrock AB, et al. Comprehensive genomic profiling identifies a subset of crizotinib-responsive ALK-rearranged non-small cell lung cancer not detected by fluorescence in situ hybridization. Oncologist 2016;21:762-770. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27245569>.

233. Wallander ML, Geiersbach KB, Tripp SR, Layfield LJ. Comparison of reverse transcription-polymerase chain reaction, immunohistochemistry, and fluorescence in situ hybridization methodologies for detection of echinoderm microtubule-associated proteinlike 4-anaplastic lymphoma kinase fusion-positive non-small cell lung carcinoma: implications for

optimal clinical testing. Arch Pathol Lab Med 2012;136:796-803. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22742552>.

234. Weickhardt AJ, Aisner DL, Franklin WA, et al. Diagnostic assays for identification of anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer. Cancer 2013;119:1467-1477. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23280244>.

235. Gainor JF, Varghese AM, Ou SH, et al. ALK rearrangements are mutually exclusive with mutations in EGFR or KRAS: an analysis of 1,683 patients with non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2013;19:4273-4281. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23729361>.

236. Takahashi T, Sonobe M, Kobayashi M, et al. Clinicopathologic features of non-small-cell lung cancer with EML4-ALK fusion gene. Ann Surg Oncol 2010;17:889-897. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20183914>.

237. Magnuson WJ, Lester-Coll NH, Wu AJ, et al. Management of Brain Metastases in Tyrosine Kinase Inhibitor-Naive Epidermal Growth Factor Receptor-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer: A Retrospective Multi-Institutional Analysis. J Clin Oncol 2017;35:1070-1077. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28113019>.

238. Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, et al. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2016;316:401-409. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27458945>.

239. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901) : a multi-institutional prospective observational study. Lancet Oncol 2014;15:387-395. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24621620>.

240. Reck M, Popat S, Reinmuth N, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC) : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis,



treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25 Suppl 3:iii27-39. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25115305>.

241. Tsao MN, Lloyd N, Wong RK, et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD003869. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22513917>.

242. Chang WS, Kim HY, Chang JW, et al. Analysis of radiosurgical results in patients with brain metastases according to the number of brain lesions: is stereotactic radiosurgery effective for multiple brain metastases? *J Neurosurg* 2010;113 Suppl:73-78. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21121789>.

243. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417:949-954. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12068308>.

244. Paik PK, Arcila ME, Fara M, et al. Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol* 2011;29:2046-2051. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21483012>.

245. Mazieres J, Cropet C, Montane L, et al. Vemurafenib in non-small-cell lung cancer patients with BRAF (V600) and BRAF (nonV600) mutations. *Ann Oncol* 2020;31:289-294. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31959346>.

246. Langer CJ. Epidermal growth factor receptor inhibition in mutation-positive non-small-cell lung cancer: is afatinib better or simply newer? *J Clin Oncol* 2013;31:3303-3306. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23980079>.

247. Hirsch FR, Bunn PA, Jr. EGFR testing in lung cancer is ready for prime time. *Lancet Oncol* 2009;10:432-433. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19410185>.

248. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17189394>.

249. O'Kane GM, Bradbury PA, Feld R, et al. Uncommon EGFR mutations in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2017;109:137-144. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28577943>.

250. Paik PK, Varghese AM, Sima CS, et al. Response to erlotinib in patients with EGFR mutant advanced non-small cell lung cancers with a squamous or squamous-like component. *Mol Cancer Ther* 2012;11:2535-2540. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22896669>.

251. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013;31:3327-3334. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23816960>.

252. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC) : a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:239-246. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22285168>.

253. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405) : an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:121-128. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20022809>.

254. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010;362:2380-2388. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20573926>.

255. Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802) : a multicentre,



open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011;12:735-742. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21783417>.

256. Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Updated efficacy and quality-of-life (QoL) analyses in OPTIMAL, a phase III, randomized, open-label study of first-line erlotinib versus gemcitabine/carboplatin in patients with EGFR-activating mutation-positive (EGFR Act Mut+) advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract]. *J Clin Oncol* 2011;29 (Suppl 15) :Abstract 7520. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/7520.

257. Yang JC, Wu YL, Schuler M, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6) : analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2015;16:141-151. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25589191>.

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

259. Vasconcelos P, Gergis C, Viray H, et al. EGFR-A763_Y764insFQEA Is a Unique Exon 20 Insertion Mutation That Displays Sensitivity to Approved and In-Development Lung Cancer EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors. *JTO Clin Res Rep* 2020;1. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34104899>.

260. Yasuda H, Park E, Yun CH, et al. Structural, biochemical, and clinical characterization of epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 20 insertion mutations in lung cancer. *Sci Transl Med* 2013;5:216ra177. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24353160>.

261. Arcila ME, Nafa K, Chaft JE, et al. EGFR exon 20 insertion mutations in lung adenocarcinomas: prevalence, molecular heterogeneity, and clinicopathologic characteristics. *Mol Cancer Ther* 2013;12:220-229. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23371856>.

262. Oxnard GR, Lo PC, Nishino M, et al. Natural history and molecular characteristics of lung cancers harboring EGFR exon 20 insertions. *J Thorac Oncol* 2013;8:179-184. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23328547>.

263. Lund-Iversen M, Kleinberg L, Fjellbirkeland L, et al. Clinicopathological characteristics of 11 NSCLC patients with EGFR-exon 20 mutations. *J Thorac Oncol* 2012;7:1471-1473. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895145>.

264. Yasuda H, Kobayashi S, Costa DB. EGFR exon 20 insertion mutations in non-small-cell lung cancer: preclinical data and clinical implications. *Lancet Oncol* 2012;13:e23-31. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21764376>.

265. Nishino M, Cardarella S, Jackman DM, et al. RECIST 1.1 in NSCLC patients with EGFR mutations treated with EGFR tyrosine kinase inhibitors: comparison with RECIST 1.0. *AJR Am J Roentgenol* 2013;201:W64-71. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23789698>.

266. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017;376:629-640. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27959700>.

267. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res* 2013;19:2240-2247. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23470965>.

268. Riely GJ, Yu HA. EGFR: The Paradigm of an Oncogene-Driven Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21:2221-2226. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25979928>.

269. Finlay MR, Anderton M, Ashton S, et al. Discovery of a potent and selective EGFR inhibitor (AZD9291) of both sensitizing and T790M resistance mutations that spares the wild type form of the receptor. *J Med Chem* 2014;57:8249-8267. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25271963>.



270. Gainor JF, Shaw AT. Emerging paradigms in the development of resistance to tyrosine kinase inhibitors in lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:3987-3996. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24101047>.

271. Pao W, Miller VA, Politi KA, et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med* 2005;2:e73. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15737014>.

272. Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, et al. Analysis of epidermal growth factor receptor gene mutation in patients with non-small cell lung cancer and acquired resistance to gefitinib. *Clin Cancer Res* 2006;12:5764-5769. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17020982>.

273. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19589612>.

274. Rosell R, Molina MA, Costa C, et al. Pretreatment EGFR T790M mutation and BRCA1 mRNA expression in erlotinib-treated advanced non-small-cell lung cancer patients with EGFR mutations. *Clin Cancer Res* 2011;17:1160-1168. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21233402>.

275. Berry DK, Wang X, Michalski ST, et al. Clinical Cohort Analysis of Germline EGFR T790M Demonstrates Penetrance Across Ethnicities and Races, Sexes, and Ages. *JCO Precis Oncol* 2020;4. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34164592>.

276. Oxnard GR, Miller VA, Robson ME, et al. Screening for germline EGFR T790M mutations through lung cancer genotyping. *J Thorac Oncol* 2012;7:1049-1052. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22588155>.

277. Gazdar A, Robinson L, Oliver D, et al. Hereditary lung cancer syndrome targets never smokers with germline EGFR gene T790M

mutations. *J Thorac Oncol* 2014;9:456-463. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24736066>.

278. Schoenfeld AJ, Chan JM, Kubota D, et al. Tumor Analyses Reveal Squamous Transformation and Off-Target Alterations As Early Resistance Mechanisms to First-line Osimertinib in EGFR-Mutant Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 2020;26:2654-2663. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31911548>.

279. Marcoux N, Gettinger SN, O'Kane G, et al. EGFR-Mutant Adenocarcinomas That Transform to Small-Cell Lung Cancer and Other Neuroendocrine Carcinomas: Clinical Outcomes. *J Clin Oncol* 2019;37:278-285. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30550363>.

280. Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med* 2011;3:75ra26. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21430269>.

281. Oxnard GR. Strategies for overcoming acquired resistance to epidermal growth factor receptor: targeted therapies in lung cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136:1205-1209. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23020725>.

282. Suda K, Mizuuchi H, Maehara Y, Mitsudomi T. Acquired resistance mechanisms to tyrosine kinase inhibitors in lung cancer with activating epidermal growth factor receptor mutation--diversity, ductility, and destiny. *Cancer Metastasis Rev* 2012;31:807-814. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22736441>.

283. Yu HA, Suzawa K, Jordan E, et al. Concurrent Alterations in EGFR-Mutant Lung Cancers Associated with Resistance to EGFR Kinase Inhibitors and Characterization of MTOR as a Mediator of Resistance. *Clin Cancer Res* 2018;24:3108-3118. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29530932>.

284. Sholl LM, Cagle PT, Lindeman NI, et al. Template for reporting results of biomarker testing of specimens from patients with non-small cell



carcinoma of the lung; Version: LungBiomarkers 1.3.0.0: College of American Pathologists; 2016. Available at: <http://www.cap.org>.

285. Han SW, Kim TY, Jeon YK, et al. Optimization of patient selection for gefitinib in non-small cell lung cancer by combined analysis of epidermal growth factor receptor mutation, K-ras mutation, and Akt phosphorylation. *Clin Cancer Res* 2006;12:2538-2544. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16638863>.

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

287. Sholl LM, Xiao Y, Joshi V, et al. EGFR mutation is a better predictor of response to tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung carcinoma than FISH, CISH, and immunohistochemistry. *Am J Clin Pathol* 2010;133:922-934. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20472851>.

288. Eberhard DA, Giaccone G, Johnson BE, Non-Small-Cell Lung Cancer Working G. Biomarkers of response to epidermal growth factor receptor inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancer Working Group: standardization for use in the clinical trial setting. *J Clin Oncol* 2008;26:983-994. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18281673>.

289. Pao W, Ladanyi M. Epidermal growth factor receptor mutation testing in lung cancer: searching for the ideal method. *Clin Cancer Res* 2007;13:4954-4955. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17785543>.

290. Shepherd FA, Tsao MS. Epidermal growth factor receptor biomarkers in non-small-cell lung cancer: a riddle, wrapped in a mystery, inside an enigma. *J Clin Oncol* 2010;28:903-905. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20100955>.

291. Dias-Santagata D, Akhavanfard S, David SS, et al. Rapid targeted mutational analysis of human tumours: a clinical platform to guide

personalized cancer medicine. *EMBO Mol Med* 2010;2:146-158. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20432502>.

292. Janne PA, Yang JC, Kim DW, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;372:1689-1699. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25923549>.

293. Cho JH, Lim SH, An HJ, et al. Osimertinib for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Uncommon EGFR Mutations: A Multicenter, Open-Label, Phase II Trial (KCSG-LU15-09). *J Clin Oncol* 2020;38:488-495. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31825714>.

294. Tu HY, Ke EE, Yang JJ, et al. A comprehensive review of uncommon EGFR mutations in patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2017;114:96-102. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29173773>.

295. Otsuka T, Mori M, Yano Y, et al. Effectiveness of Tyrosine Kinase Inhibitors in Japanese Patients with Non-small Cell Lung Cancer Harboring Minor Epidermal Growth Factor Receptor Mutations: Results from a Multicenter Retrospective Study (HANSHIN Oncology Group 0212). *Anticancer Res* 2015;35:3885-3891. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26124334>.

296. Riess JW, Gandara DR, Frampton GM, et al. Diverse EGFR Exon 20 Insertions and Co-Occurring Molecular Alterations Identified by Comprehensive Genomic Profiling of NSCLC. *J Thorac Oncol* 2018;13:1560-1568. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29981927>.

297. Riely GJ, Neal JW, Camidge DR, et al. Activity and Safety of Mobocertinib (TAK-788) in Previously Treated Non-Small Cell Lung Cancer with EGFR Exon 20 Insertion Mutations from a Phase I/II Trial. *Cancer Discov* 2021;11:1688-1699. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33632775>.



298. Piotrowska Z, Wang Y, Sequist LV, Ramalingam SS. ECOG-ACRIN 5162: A phase II study of osimertinib 160 mg in NSCLC with EGFR exon 20 insertions. *Journal of Clinical Oncology* 2020;38:9513-9513. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9513.

299. Chelabi S, Mignard X, Leroy K, et al. EGFR Exon 20 Insertion in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Survival and Clinical Efficacy of EGFR Tyrosine-Kinase Inhibitor and Chemotherapy. *Cancers (Basel)* 2021;13. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34680280>.

300. Byeon S, Kim Y, Lim SW, et al. Clinical Outcomes of EGFR Exon 20 Insertion Mutations in Advanced Non-small Cell Lung Cancer in Korea. *Cancer Res Treat* 2019;51:623-631. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30049203>.

301. Naidoo J, Sima CS, Rodriguez K, et al. Epidermal growth factor receptor exon 20 insertions in advanced lung adenocarcinomas: Clinical outcomes and response to erlotinib. *Cancer* 2015;121:3212-3220. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26096453>.

302. Dersarkissian M, Bhak R, Lin H, et al. P2.01-103 Real-World Treatment Patterns and Survival in Non-Small Cell Lung Cancer Patients with EGFR Exon 20 Insertion Mutations. *Journal of Thoracic Oncology* 2019;14:S681. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.08.1446>.

303. Morita C, Yoshida T, Shirasawa M, et al. Clinical characteristics of advanced non-small cell lung cancer patients with EGFR exon 20 insertions. *Sci Rep* 2021;11:18762. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34548567>.

304. Ou S-HI, Lin HM, Hong J-L, et al. Real-world response and outcomes in NSCLC patients with EGFR exon 20 insertion mutations. *Journal of Clinical Oncology* 2021;39:9098-9098. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9098.

305. Udagawa H, Matsumoto S, Ohe Y, et al. OA07.03 Clinical Outcome of Non-Small Cell Lung Cancer with EGFR/HER2 Exon 20 Insertions Identified in the LC-SCRUM-Japan. *Journal of Thoracic Oncology* 2019;14:S224. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.08.443>.

306. Pillai RN, Behera M, Berry LD, et al. HER2 mutations in lung adenocarcinomas: A report from the Lung Cancer Mutation Consortium. *Cancer* 2017;123:4099-4105. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28743157>.

307. Offin M, Feldman D, Ni A, et al. Frequency and outcomes of brain metastases in patients with HER2-mutant lung cancers. *Cancer* 2019;125:4380-4387. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31469421>.

308. Saalfeld FC, Wenzel C, Christopoulos P, et al. Efficacy of immune checkpoint inhibitors alone or in combination with chemotherapy in NSCLC harboring ERBB2 mutations. *J Thorac Oncol* 2021;16:1952-1958. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34245914>.

309. Sequist LV, Heist RS, Shaw AT, et al. Implementing multiplexed genotyping of non-small-cell lung cancers into routine clinical practice. *Ann Oncol* 2011;22:2616-2624. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22071650>.

310. Tsao MS, Aviel-Ronen S, Ding K, et al. Prognostic and predictive importance of p53 and RAS for adjuvant chemotherapy in non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5240-5247. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18024870>.

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

312. Mitsudomi T, Steinberg SM, Oie HK, et al. ras gene mutations in non-small cell lung cancers are associated with shortened survival irrespective of treatment intent. *Cancer Res* 1991;51:4999-5002. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1654209>.

313. Febbo PG, Ladanyi M, Aldape KD, et al. NCCN Task Force report: Evaluating the clinical utility of tumor markers in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2011;9 Suppl 5:S1-32; quiz S33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22138009>.



314. Lee SE, Lee B, Hong M, et al. Comprehensive analysis of RET and ROS1 rearrangement in lung adenocarcinoma. *Mod Pathol* 2015;28:468-479. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25234288>.

315. Kim JO, Lee J, Shin JY, et al. KIF5B-RET Fusion gene may coincide oncogenic mutations of EGFR or KRAS gene in lung adenocarcinomas. *Diagn Pathol* 2015;10:143. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26268359>.

316. Skoulidis F, Goldberg ME, Greenawalt DM, et al. STK11/LKB1 mutations and PD-1 inhibitor resistance in KRAS-mutant lung adenocarcinoma. *Cancer Discov* 2018;8:822-835. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29773717>.

317. Janne PA, Riely GJ, Gadgeel SM, et al. Adagrasib in non-small-cell lung cancer harboring a KRAS (G12C) mutation. *N Engl J Med* 2022;387:120-131. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35658005>.

318. de Langen AJ, Johnson ML, Mazieres J, et al. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRAS (G12C) mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36764316>.

319. Skoulidis F, Li BT, Dy GK, et al. Sotorasib for lung cancers with KRAS p.G12C mutation. *N Engl J Med* 2021;384:2371-2381. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34096690>.

320. Awad MM, Oxnard GR, Jackman DM, et al. MET exon 14 mutations in non-small-cell lung cancer are associated with advanced age and stage-dependent MET genomic amplification and c-Met overexpression. *J Clin Oncol* 2016;34:721-730. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26729443>.

321. Frampton GM, Ali SM, Rosenzweig M, et al. Activation of MET via diverse exon 14 splicing alterations occurs in multiple tumor types and confers clinical sensitivity to MET inhibitors. *Cancer Discov*

2015;5:850-859. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25971938>.

322. Paik PK, Drilon A, Fan PD, et al. Response to MET inhibitors in patients with stage IV lung adenocarcinomas harboring MET mutations causing exon 14 skipping. *Cancer Discov* 2015;5:842-849. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25971939>.

323. Vuong HG, Ho ATN, Altibi AMA, et al. Clinicopathological implications of MET exon 14 mutations in non-small cell lung cancer - A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer* 2018;123:76-82. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30089599>.

324. Sabari JK, Leonardi GC, Shu CA, et al. PD-L1 expression, tumor mutational burden, and response to immunotherapy in patients with MET exon 14 altered lung cancers. *Ann Oncol* 2018;29:2085-2091. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30165371>.

325. Kron A, Scheffler M, Heydt C, et al. Genetic Heterogeneity of MET-Aberrant NSCLC and Its Impact on the Outcome of Immunotherapy. *J Thorac Oncol* 2021;16:572-582. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33309988>.

326. Wolf J, Setons T, Han J-Y, et al. Capmatinib (INC280) in METΔex14-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Efficacy data from the phase II GEOMETRY mono-1 study [abstract]. *J Clin Oncol* 2019;37:Abstract 9004. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9004.

327. Drilon A, Clark JW, Weiss J, et al. Antitumor activity of crizotinib in lung cancers harboring a MET exon 14 alteration. *Nat Med* 2020;26:47-51. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31932802>.

328. Gatalica Z, Xiu J, Swensen J, Vranic S. Molecular characterization of cancers with NTRK gene fusions. *Mod Pathol* 2019;32:147-153. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30171197>.

329. Farago AF, Taylor MS, Doebele RC, et al. Clinicopathologic Features of Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring an NTRK Gene Fusion. *JCO*



Precis Oncol 2018;2018. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30215037>.

330. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* 2018;378:731-739. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29466156>.

331. Benayed R, Offin M, Mullaney K, et al. High Yield of RNA Sequencing for Targetable Kinase Fusions in Lung Adenocarcinomas with No Mitogenic Driver Alteration Detected by DNA Sequencing and Low Tumor Mutation Burden. *Clin Cancer Res* 2019;25:4712-4722. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31028088>.

332. Drilon A, Siena S, Ou SI, et al. Safety and Antitumor Activity of the Multitargeted Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor Entrectinib: Combined Results from Two Phase I Trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov* 2017;7:400-409. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28183697>.

333. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21:271-282. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31838007>.

334. Gautschi O, Milia J, Filleron T, et al. Targeting RET in Patients With RET-Rearranged Lung Cancers: Results From the Global, Multicenter RET Registry. *J Clin Oncol* 2017;35:1403-1410. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28447912>.

335. Ferrara R, Auger N, Auclin E, Besse B. Clinical and Translational Implications of RET Rearrangements in Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2018;13:27-45. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29128428>.

336. Michels S, Scheel AH, Scheffler M, et al. Clinicopathological Characteristics of RET Rearranged Lung Cancer in European Patients. *J Thorac Oncol* 2016;11:122-127. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26762747>.

337. Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat Med* 2012;18:378-381. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22327623>.

338. Tsuta K, Kohno T, Yoshida A, et al. RET-rearranged non-small-cell lung carcinoma: a clinicopathological and molecular analysis. *Br J Cancer* 2014;110:1571-1578. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24504365>.

339. Gainor JF, Curigliano G, Kim DW, et al. Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW) : a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2021;22:959-969. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34118197>.

340. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020;383:813-824. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32846060>.

341. Drilon A, Rekhtman N, Arcila M, et al. Cabozantinib in patients with advanced RET-rearranged non-small-cell lung cancer: an open-label, single-centre, phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1653-1660. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27825636>.

342. Drilon A, Wang L, Hasanovic A, et al. Response to Cabozantinib in patients with RET fusion-positive lung adenocarcinomas. *Cancer Discov* 2013;3:630-635. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23533264>.

343. Yoh K, Seto T, Satouchi M, et al. Final survival results for the LURET phase II study of vandetanib in previously treated patients with RET-rearranged advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2021;155:40-45. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33725547>.

344. Lee SH, Lee JK, Ahn MJ, et al. Vandetanib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer-harboring RET rearrangement: a phase II clinical trial. *Ann Oncol* 2017;28:292-297. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27803005>.



345. Robinson DR, Wu YM, Lin SF. The protein tyrosine kinase family of the human genome. *Oncogene* 2000;19:5548-5557. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11114734>.

346. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371:1963-1971. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25264305>.

347. Dugay F, Llamas-Gutierrez F, Gournay M, et al. Clinicopathological characteristics of ROS1- and RET-rearranged NSCLC in caucasian patients: Data from a cohort of 713 non-squamous NSCLC lacking KRAS/EGFR/HER2/BRAF/PIK3CA/ALK alterations. *Oncotarget* 2017;8:53336-53351. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28881815>.

348. Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol* 2012;30:863-870. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22215748>.

349. Kim HR, Lim SM, Kim HJ, et al. The frequency and impact of ROS1 rearrangement on clinical outcomes in never smokers with lung adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2013;24:2364-2370. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23788756>.

350. Drilon A, Barlesi F, De Braud F, et al. Entrectinib in locally advanced or metastatic ROS1 fusion positive non-small cell lung cancer (NSCLC) : Integrated analysis of STARTRK-2, STARTRK-1, and ALKA-372-001 [abstract]. *Cancer Research* 2019;79:Abstract CT192. Available at: https://cancerres.aacrjournals.org/content/79/13_Supplement/CT192.

351. Kazandjian D, Blumenthal GM, Luo L, et al. Benefit-Risk Summary of Crizotinib for the Treatment of Patients With ROS1 Alteration-Positive, Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncologist* 2016;21:974-980. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27328934>.

352. Cohen D, Hondelink LM, Solleveld-Westerink N, et al. Optimizing Mutation and Fusion Detection in NSCLC by Sequential DNA and RNA Sequencing. *J Thorac Oncol* 2020;15:1000-1014. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32014610>.

353. Bubendorf L, Buttner R, Al-Dayel F, et al. Testing for ROS1 in non-small cell lung cancer: a review with recommendations. *Virchows Arch* 2016;469:489-503. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27535289>.

354. Davies KD, Le AT, Theodoro MF, et al. Identifying and targeting ROS1 gene fusions in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2012;18:4570-4579. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22919003>.

355. Clave S, Gimeno J, Munoz-Marmol AM, et al. ROS1 copy number alterations are frequent in non-small cell lung cancer. *Oncotarget* 2016;7:8019-8028. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26783962>.

356. Zacharias M, Absenger G, Kashofer K, et al. Reflex testing in non-small cell lung carcinoma using DNA- and RNA-based next-generation sequencing-a single-center experience. *Transl Lung Cancer Res* 2021;10:4221-4234. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35004252>.

357. Doebele RC, Paz-Ares L, Farago AF, et al. Entrectinib in NTRK fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) : integrated analysis of patients enrolled in three trials (STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001) [abstract]. *AACR Annual Meeting*. Atlanta, GA:Abstract CT131. Available at: https://cancerres.aacrjournals.org/content/79/13_Supplement/CT131.

358. Shaw AT, Solomon BJ, Chiari R, et al. Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:1691-1701. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31669155>.

359. Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R, et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21:261-270. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31838015>.



360. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1627-1639. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26412456>.

361. Ribas A. Releasing the Brakes on Cancer Immunotherapy. *N Engl J Med* 2015;373:1490-1492. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26348216>.

362. Brahmer JR, Hammers H, Lipson EJ. Nivolumab: targeting PD-1 to bolster antitumor immunity. *Future Oncol* 2015;11:1307-1326. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25798726>.

363. Sezer A, Kilickap S, Gumus M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet* 2021;397:592-604. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33581821>.

364. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:123-135. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26028407>.

365. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;377:1919-1929. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28885881>.

366. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1837-1846. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26970723>.

367. Gadgeel SM, Stevenson J, Langer C, et al. Pembrolizumab (pembro) plus chemotherapy as front-line therapy for advanced NSCLC: KEYNOTE-021 cohorts A-C [abstract]. *J Clin Oncol* 2016;34:Abstract 9016. Available at: <http://meetinglibrary.asco.org/content/167088-176>.

368. Kerr KM, Nicolson MC. Non-Small Cell Lung Cancer, PD-L1, and the Pathologist. *Arch Pathol Lab Med* 2016;140:249-254. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26927720>.

369. Kerr KM, Hirsch FR. Programmed Death Ligand-1 Immunohistochemistry: Friend or Foe? *Arch Pathol Lab Med* 2016;140:326-331. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26756647>.

370. Rimm DL, Han G, Taube JM, et al. A Prospective, Multi-institutional, Pathologist-Based Assessment of 4 Immunohistochemistry Assays for PD-L1 Expression in Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol* 2017;3:1051-1058. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28278348>.

371. Buttner R, Gosney JR, Skov BG, et al. Programmed Death-Ligand 1 Immunohistochemistry Testing: A Review of Analytical Assays and Clinical Implementation in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:3867-3876. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29053400>.

372. Kerr KM, Tsao MS, Nicholson AG, et al. Programmed Death-Ligand 1 Immunohistochemistry in Lung Cancer: In what state is this art? *J Thorac Oncol* 2015;10:985-989. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26134220>.

373. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;378:113-125. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29151359>.

374. Lisberg A, Cummings A, Goldman JW, et al. A Phase II Study of Pembrolizumab in EGFR-Mutant, PD-L1+, Tyrosine Kinase Inhibitor Naive Patients With Advanced NSCLC. *J Thorac Oncol* 2018;13:1138-1145. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29874546>.

375. Camidge DR, Dziadziuszko R, Peters S, et al. Updated Efficacy and Safety Data and Impact of the EML4-ALK Fusion Variant on the Efficacy of Alectinib in Untreated ALK-Positive Advanced Non-Small Cell Lung



Cancer in the Global Phase III ALEX Study. *J Thorac Oncol* 2019;14:1233-1243. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30902613>.

376. Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, et al. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. *Cancer Discov* 2016;6:1118-1133. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27432227>.

377. Sholl LM, Hirsch FR, Hwang D, et al. The promises and challenges of tumor mutation burden as an immunotherapy biomarker: A perspective from the International Association for the Study of Lung Cancer Pathology Committee. *J Thorac Oncol* 2020;15:1409-1424. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32522712>.

378. Sesma A, Pardo J, Cruellas M, et al. From Tumor Mutational Burden to Blood T Cell Receptor: Looking for the Best Predictive Biomarker in Lung Cancer Treated with Immunotherapy. *Cancers (Basel)* 2020;12. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33066479>.

379. Offin M, Rizvi H, Tenet M, et al. Tumor Mutation Burden and Efficacy of EGFR-Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients with EGFR-Mutant Lung Cancers. *Clin Cancer Res* 2019;25:1063-1069. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30045933>.

380. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *N Engl J Med* 2018;378:2093-2104. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29658845>.

381. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2019;381:2020-2031. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31562796>.

382. Rizvi H, Sanchez-Vega F, La K, et al. Molecular Determinants of Response to Anti-Programmed Cell Death (PD) -1 and Anti-Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) Blockade in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Profiled With Targeted Next-Generation Sequencing. *J Clin Oncol*

2018;36:633-641. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29337640>.

383. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017;376:2415-2426. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28636851>.

384. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020;21:1353-1365. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32919526>.

385. Chow WB, Rosenthal RA, Merkow RP, et al. Optimal preoperative assessment of the geriatric surgical patient: a best practices guideline from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program and the American Geriatrics Society. *J Am Coll Surg* 2012;215:453-466. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22917646>.

386. Howington JA, Blum MG, Chang AC, et al. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e278S-e313S. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649443>.

387. Altorki N, Wang X, Kozono D, et al. Lobar or sublobar resection for peripheral stage IA non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2023;388:489-498. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36780674>.

388. Pennathur A, Brunelli A, Criner GJ, et al. Definition and assessment of high risk in patients considered for lobectomy for stage I non-small cell lung cancer: The American Association for Thoracic Surgery expert panel consensus document. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2021;162:1605-1618 e1606. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34716030>.



389. Handforth C, Clegg A, Young C, et al. The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: a systematic review. *Ann Oncol* 2015;26:1091-1101. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25403592>.

390. Caillet P, Laurent M, Bastuji-Garin S, et al. Optimal management of elderly cancer patients: usefulness of the Comprehensive Geriatric Assessment. *Clin Interv Aging* 2014;9:1645-1660. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25302022>.

391. Pallis AG, Gridelli C, Wedding U, et al. Management of elderly patients with NSCLC; updated expert's opinion paper: EORTC Elderly Task Force, Lung Cancer Group and International Society for Geriatric Oncology. *Ann Oncol* 2014;25:1270-1283. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24638905>.

392. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e166S-e190S. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649437>.

393. Turner G, Clegg A, British Geriatrics S, et al. Best practice guidelines for the management of frailty: a British Geriatrics Society, Age UK and Royal College of General Practitioners report. *Age Ageing* 2014;43:744-747. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25336440>.

394. Vairaktarakis C, Tsiamis V, Soursou G, et al. A computer-aided diagnosis system for geriatrics assessment and frailty evaluation. *Adv Exp Med Biol* 2015;820:69-77. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25417017>.

395. Wildiers H, Heeren P, Puts M, et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:2595-2603. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25071125>.

396. Kozower BD, Lerner JM, Detterbeck FC, Jones DR. Special treatment issues in non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e369S-e399S. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649447>.

397. 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:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18242243>.

398. Scott WJ, Howington J, Feigenberg S, et al. Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:234S-242S. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17873171>.

399. Saji H, Okada M, Tsuboi M, et al. Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L) : a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2022;399:1607-1617. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35461558>.

400. Villamizar N, Swanson SJ. Lobectomy vs. segmentectomy for NSCLC (T<2 cm). *Ann Cardiothorac Surg* 2014;3:160-166. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24790839>.

401. Landreneau RJ, Normolle DP, Christie NA, et al. Recurrence and survival outcomes after anatomic segmentectomy versus lobectomy for clinical stage I non-small-cell lung cancer: a propensity-matched analysis. *J Clin Oncol* 2014;32:2449-2455. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24982447>.

402. Altorki NK, Yip R, Hanaoka T, et al. Sublobar resection is equivalent to lobectomy for clinical stage 1A lung cancer in solid nodules. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:754-762; Discussion 762-754. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24280722>.



403. Siel W, Dango S, Kirschbaum A, et al. Sublobar resections in stage IA non-small cell lung cancer: segmentectomies result in significantly better cancer-related survival than wedge resections. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33:728-734. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18261918>.

404. Siel W, Stremmel C, Kirschbaum A, et al. Frequency of local recurrence following segmentectomy of stage IA non-small cell lung cancer is influenced by segment localisation and width of resection margins--implications for patient selection for segmentectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:522-527; discussion 527-528. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17229574>.

405. Narsule CK, Ebright MI, Fernando HC. Sublobar versus lobar resection: current status. *Cancer J* 2011;17:23-27. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21263263>.

406. Videtic GMM, Donington J, Giuliani M, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: Executive Summary of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol* 2017;7:295-301. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28596092>.

407. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20233825>.

408. Woody NM, Stephans KL, Marwaha G, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer Tumors Greater Than 5 cm: Safety and Efficacy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:325-331. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25841625>.

409. Grills IS, Mangona VS, Welsh R, et al. Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:928-935. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20065181>.

410. Donington J, Ferguson M, Mazzone P, et al. American College of Chest Physicians and Society of Thoracic Surgeons consensus statement for evaluation and management for high-risk patients with stage I non-small cell lung cancer. *Chest* 2012;142:1620-1635. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23208335>.

411. Darling GE, Allen MS, Decker PA, et al. Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:662-670. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21335122>.

412. Allen MS, Darling GE, Pechet TT, et al. Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial. *Ann Thorac Surg* 2006;81:1013-1019; discussion 1019-1020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16488712>.

413. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, et al. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009;4:568-577. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19357537>.

414. Swanson SJ, Batirel HF. Video-assisted thoracic surgery (VATS) resection for lung cancer. *Surg Clin North Am* 2002;82:541-559. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12371584>.

415. Mahtabifard A, Fuller CB, McKenna RJ, Jr. Video-assisted thoracic surgery sleeve lobectomy: a case series. *Ann Thorac Surg* 2008;85:S729-732. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18222205>.

416. Shaw JP, Dembitzer FR, Wisnivesky JP, et al. Video-assisted thoracoscopic lobectomy: state of the art and future directions. *Ann Thorac Surg* 2008;85:S705-709. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18222201>.



417. Cheng D, Downey RJ, Kernstine K, et al. Video-assisted thoracic surgery in lung cancer resection: a meta-analysis and systematic review of controlled trials. *Innovations (Phila)* 2007;2:261-292. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22437196>.

418. Alam N, Flores RM. Video-assisted thoracic surgery (VATS) lobectomy: the evidence base. *JSLs* 2007;11:368-374. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17931521>.

419. Whitson BA, Andrade RS, Boettcher A, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery is more favorable than thoracotomy for resection of clinical stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1965-1970. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17532379>.

420. Whitson BA, Groth SS, Duval SJ, et al. Surgery for early-stage non-small cell lung cancer: a systematic review of the video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy approaches to lobectomy. *Ann Thorac Surg* 2008;86:2008-2016; discussion 2016-2008. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19022040>.

421. Scott WJ, Allen MS, Darling G, et al. Video-assisted thoracic surgery versus open lobectomy for lung cancer: a secondary analysis of data from the American College of Surgeons Oncology Group Z0030 randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:976-981; discussion 981-973. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20172539>.

422. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17888955>.

423. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17971599>.

424. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15136385>.

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

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

427. Cattaneo SM, Park BJ, Wilton AS, et al. Use of video-assisted thoracic surgery for lobectomy in the elderly results in fewer complications. *Ann Thorac Surg* 2008;85:231-235; discussion 235-236. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18154816>.

428. Cao C, Manganas C, Ang SC, et al. Video-assisted thoracic surgery versus open thoracotomy for non-small cell lung cancer: a meta-analysis of propensity score-matched patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013;16:244-249. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23169877>.

429. Ilonen IK, Rasanen JV, Knuutila A, et al. Anatomic thoracoscopic lung resection for non-small cell lung cancer in stage I is associated with less morbidity and shorter hospitalization than thoracotomy. *Acta Oncol* 2011;50:1126-1132. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21314296>.

430. Villamizar NR, Darrabie MD, Burfeind WR, et al. Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity compared with thoracotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:419-425. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19619789>.

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



Surg 2010;139:366-378. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20106398>.

432. Su S, Scott WJ, Allen MS, et al. Patterns of survival and recurrence after surgical treatment of early stage non-small cell lung carcinoma in the ACOSOG Z0030 (ALLIANCE) trial. J Thorac Cardiovasc Surg 2014;147:747-752; Discussion 752-743. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24290575>.

433. Lee PC, Nasar A, Port JL, et al. Long-term survival after lobectomy for non-small cell lung cancer by video-assisted thoracic surgery versus thoracotomy. Ann Thorac Surg 2013;96:951-960; discussion 960-951. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23866808>.

434. Thomas P, Doddoli C, Yena S, et al. VATS is an adequate oncological operation for stage I non-small cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg 2002;21:1094-1099. Available at:

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

435. Roviario G, Varoli F, Vergani C, et al. Long-term survival after videothoroscopic lobectomy for stage I lung cancer. Chest 2004;126:725-732. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15364748>.

436. Solaini L, Prusciano F, Bagioni P, Poddie DB. Long-term results of video-assisted thoracic surgery lobectomy for stage I non-small cell lung cancer: a single-centre study of 104 cases. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2004;3:57-62. Available at:

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

437. Demmy TL, Plante AJ, Nwogu CE, et al. Discharge independence with minimally invasive lobectomy. Am J Surg 2004;188:698-702. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15619486>.

438. 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>.

439. 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:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18329487>.

440. Petersen RP, Pham D, Burfeind WR, et al. Thoracoscopic lobectomy facilitates the delivery of chemotherapy after resection for lung cancer. Ann Thorac Surg 2007;83:1245-1249; discussion 1250. Available at:

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

441. Hanna JM, Berry MF, D'Amico TA. Contraindications of video-assisted thoracoscopic surgical lobectomy and determinants of conversion to open. J Thorac Dis 2013;5 Suppl 3:S182-189. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24040521>.

442. Yan TD, Cao C, D'Amico TA, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy at 20 years: a consensus statement. Eur J Cardiothorac Surg 2014;45:633-639. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24130372>.

443. Yan TD, Black D, Bannon PG, McCaughan BC. Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2009;27:2553-2562. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19289625>.

444. Cao C, Manganas C, Ang SC, Yan TD. A meta-analysis of unmatched and matched patients comparing video-assisted thoracoscopic lobectomy and conventional open lobectomy. Ann Cardiothorac Surg 2012;1:16-23. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23977459>.

445. Nakamura H. Systematic review of published studies on safety and efficacy of thoracoscopic and robot-assisted lobectomy for lung cancer. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2014;20:93-98. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24583699>.

446. Swanson SJ, Miller DL, McKenna RJ, Jr., et al. Comparing robot-assisted thoracic surgical lobectomy with conventional



video-assisted thoracic surgical lobectomy and wedge resection: results from a multihospital database (Premier). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:929-937. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24210834>.

447. Martins RG, D'Amico TA, Loo BW, Jr., et al. The management of patients with stage IIIA non-small cell lung cancer with N2 mediastinal node involvement. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10:599-613. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22570291>.

448. Farjah F, Flum DR, Varghese TK, Jr., et al. Surgeon specialty and long-term survival after pulmonary resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2009;87:995-1004; discussion 1005-1006. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19324119>.

449. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:379-386. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19632716>.

450. van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:442-450. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17374834>.

451. Cerfolio RJ, Bryant AS. Survival of patients with unsuspected N2 (stage IIIA) nonsmall-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2008;86:362-366; discussion 366-367. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640297>.

452. Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F, et al. Postoperative radiotherapy versus no postoperative radiotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer and proven mediastinal N2 involvement (Lung ART) : an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022;23:104-114. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34919827>.

453. Sher DJ, Fidler MJ, Liptay MJ, Koshy M. Comparative effectiveness of neoadjuvant chemoradiotherapy versus chemotherapy alone followed by surgery for patients with stage IIIA non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2015;88:267-274. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25862147>.

454. Shah AA, Berry MF, Tzao C, et al. Induction chemoradiation is not superior to induction chemotherapy alone in stage IIIA lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2012;93:1807-1812. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22632486>.

455. Hui Z, Men Y, Hu C, et al. Effect of postoperative radiotherapy for patients with pIIIA-N2 non-small cell lung cancer after complete resection and adjuvant chemotherapy: the phase 3 PORT-C randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2021;7:1178-1185. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34165501>.

456. Gopal RS, Dubey S, Rosenzweig KE, et al. ACR Appropriateness Criteria (R) on Induction and Adjuvant Therapy for Stage N2 Non-Small-Cell Lung Cancer: expert panel on radiation oncology-lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:969-974. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20813465>.

457. Stefani A, Alifano M, Bobbio A, et al. Which patients should be operated on after induction chemotherapy for N2 non-small cell lung cancer? Analysis of a 7-year experience in 175 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:356-363. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20381815>.

458. 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:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20304144>.

459. Gaissert HA, Keum DY, Wright CD, et al. POINT: Operative risk of pneumonectomy--influence of preoperative induction therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:289-294. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19619768>.



460. Mansour Z, Kochetkova EA, Ducrocq X, et al. Induction chemotherapy does not increase the operative risk of pneumonectomy! Eur J Cardiothorac Surg 2007;31:181-185. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17141515>.

461. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20416887>.

462. Kappers I, van Sandick JW, Burgers SA, et al. Surgery after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: why pneumonectomy should be avoided. Lung Cancer 2010;68:222-227. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19664843>.

463. Decaluwe H, De Leyn P, Vansteenkiste J, et al. Surgical multimodality treatment for baseline resectable stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. Degree of mediastinal lymph node involvement and impact on survival. Eur J Cardiothorac Surg 2009;36:433-439. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19502079>.

464. Konig D, Schar S, Vuong D, et al. Long-term outcomes of operable stage III NSCLC in the pre-immunotherapy era: results from a pooled analysis of the SAKK 16/96, SAKK 16/00, SAKK 16/01, and SAKK 16/08 trials. ESMO Open 2022;7:100455. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35398718>.

465. Thomas M, Rube C, Hoffknecht P, et al. Effect of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy: a randomised trial in stage III non-small-cell lung cancer. Lancet Oncol 2008;9:636-648. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18583190>.

466. Higgins K, Chino JP, Marks LB, et al. Preoperative chemotherapy versus preoperative chemoradiotherapy for stage III (N2) non-small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;75:1462-1467. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19467798>.

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

468. Keller SM, Adak S, Wagner H, et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. N Engl J Med 2000;343:1217-1222. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11071672>.

469. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18439766>.

470. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15908657>.

471. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17409799>.

472. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17039491>.

473. Chang JY, Mehran RJ, Feng L, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for operable stage I non-small-cell lung cancer (revised



STARS) : long-term results of a single-arm, prospective trial with prespecified comparison to surgery. *Lancet Oncol* 2021;22:1448-1457. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34529930>.

474. Gjyshi O, Xu T, Elhammali A, et al. Toxicity and Survival After Intensity-Modulated Proton Therapy Versus Passive Scattering Proton Therapy for NSCLC. *J Thorac Oncol* 2021;16:269-277. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33198942>.

475. Kamran SC, Yeap BY, Ulysse CA, et al. Assessment of a Contralateral Esophagus-Sparing Technique in Locally Advanced Lung Cancer Treated With High-Dose Chemoradiation: A Phase 1 Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2021;7:910-914. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33830168>.

476. Kong F-MS, Hu C, Ten Haken R, et al. NRG-RTOG 1106/ACRIN 6697: A phase IIR trial of standard versus adaptive (mid-treatment PET-based) chemoradiotherapy for stage III NSCLC—Results and comparison to NRG-RTOG 0617 (non-personalized RT dose escalation). *Journal of Clinical Oncology* 2021;39:8548-8548. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8548.

477. Theelen W, Chen D, Verma V, et al. Pembrolizumab with or without radiotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Respir Med* 2021;9:467-475. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33096027>.

478. Lutz ST, Jones J, Chow E. Role of radiation therapy in palliative care of the patient with cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:2913-2919. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25113773>.

479. McAvoy S, Ciura K, Wei C, et al. Definitive reirradiation for locoregionally recurrent non-small cell lung cancer with proton beam therapy or intensity modulated radiation therapy: predictors of high-grade toxicity and survival outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90:819-827. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25220718>.

480. Expert Panel on Radiation Oncology-Brain M, Lo SS, Gore EM, et al. ACR Appropriateness Criteria (R) pre-irradiation evaluation and management of brain metastases. *J Palliat Med* 2014;17:880-886. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24971478>.

481. Expert Panel on Radiation Oncology-Bone M, Lo SS, Lutz ST, et al. ACR Appropriateness Criteria (R) spinal bone metastases. *J Palliat Med* 2013;16:9-19. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23167547>.

482. Expert Panel On Radiation Oncology-Bone M, Lutz ST, Lo SS, et al. ACR Appropriateness Criteria (R) non-spine bone metastases. *J Palliat Med* 2012;15:521-526. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22536988>.

483. Patel SH, Robbins JR, Gore EM, et al. ACR Appropriateness Criteria (R) follow-up and retreatment of brain metastases. *Am J Clin Oncol* 2012;35:302-306. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22609733>.

484. Chang JY, Kestin LL, Barriger RB, et al. ACR Appropriateness Criteria (R) nonsurgical treatment for locally advanced non-small-cell lung cancer: good performance status/definitive intent. *Oncology (Williston Park)* 2014;28:706-710, 712, 714 passim. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25140629>.

485. Rosenzweig KE, Chang JY, Chetty IJ, et al. ACR appropriateness criteria nonsurgical treatment for non-small-cell lung cancer: poor performance status or palliative intent. *J Am Coll Radiol* 2013;10:654-664. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23890874>.

486. Sejpal S, Komaki R, Tsao A, et al. Early findings on toxicity of proton beam therapy with concurrent chemotherapy for nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2011;117:3004-3013. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21264827>.

487. Chang JY, Verma V, Li M, et al. Proton Beam Radiotherapy and Concurrent Chemotherapy for Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung



Cancer: Final Results of a Phase 2 Study. *JAMA Oncol* 2017;3:e172032. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28727865>.

488. Gregoire V, Mackie TR. State of the art on dose prescription, reporting and recording in Intensity-Modulated Radiation Therapy (ICRU report No. 83). *Cancer Radiother* 2011;15:555-559. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802333>.

489. Teoh M, Clark CH, Wood K, et al. Volumetric modulated arc therapy: a review of current literature and clinical use in practice. *Br J Radiol* 2011;84:967-996. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22011829>.

490. Chen AB, Neville BA, Sher DJ, et al. Survival outcomes after radiation therapy for stage III non-small-cell lung cancer after adoption of computed tomography-based simulation. *J Clin Oncol* 2011;29:2305-2311. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21537034>.

491. Liao ZX, Komaki RR, Thames HD, Jr., et al. Influence of technologic advances on outcomes in patients with unresectable, locally advanced non-small-cell lung cancer receiving concomitant chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:775-781. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19515503>.

492. Terasawa T, Dvorak T, Ip S, et al. Systematic review: charged-particle radiation therapy for cancer. *Ann Intern Med* 2009;151:556-565. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19755348>.

493. Chun SG, Hu C, Choy H, et al. Impact of Intensity-Modulated Radiation Therapy Technique for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Secondary Analysis of the NRG Oncology RTOG 0617 Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2017;35:56-62. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28034064>.

494. Ung Y, Gu C-S, Cline K, et al. An Ontario Clinical Oncology Group (OCOG) randomized trial (PET SMART) of FDG PET/CT in patients with stage 3 non-small cell lung cancer (NSCLC) : impact of PET on radiation

treatment volumes [Abstract O35.01]. *J Thorac Oncol* 2011;6:S428. Available at: <http://journals.lww.com/jto/toc/2011/06001>.

495. MacManus M, Nestle U, Rosenzweig KE, et al. Use of PET and PET/CT for radiation therapy planning: IAEA expert report 2006-2007. *Radiother Oncol* 2009;91:85-94. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19100641>.

496. Everitt S, Herschtal A, Callahan J, et al. High rates of tumor growth and disease progression detected on serial pretreatment fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography scans in radical radiotherapy candidates with nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2010;116:5030-5037. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20623786>.

497. Mohammed N, Kestin LL, Grills IS, et al. Rapid disease progression with delay in treatment of non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:466-472. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20471184>.

498. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16682145>.

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

500. Nihei K, Ogino T, Ishikura S, Nishimura H. High-dose proton beam therapy for Stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:107-111. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16458447>.

501. 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. *Radiother Oncol*



2010;95:32-40. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19733410>.

502. Keall PJ, Mageras GS, Balter JM, et al. The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76. *Med Phys* 2006;33:3874-3900. Available at:

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

503. 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:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17395041>.

504. Timmerman RD. An overview of hypofractionation and introduction to this issue of seminars in radiation oncology. *Semin Radiat Oncol* 2008;18:215-222. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18725106>.

505. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol* 2007;25:313-318. Available at:

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

506. 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:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19233668>.

507. Kwong KF, Edelman MJ, Suntharalingam M, et al. High-dose radiotherapy in trimodality treatment of Pancoast tumors results in high pathologic complete response rates and excellent long-term survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:1250-1257. Available at:

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

508. 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:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15464470>.

509. ICRU. ICRU Report 50. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements; 1993.

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

511. ICRU Report 83: prescribing, recording, and reporting intensity-modulated photon-beam therapy (IMRT). Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements; 2010. Available at: <http://bit.ly/2pBwGkl>.

512. Group IDW, Holmes T, Das R, et al. American Society of Radiation Oncology recommendations for documenting intensity-modulated radiation therapy treatments. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1311-1318. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19616738>.

513. Kong FM, Ritter T, Quint DJ, et al. Consideration of dose limits for organs at risk of thoracic radiotherapy: atlas for lung, proximal bronchial tree, esophagus, spinal cord, ribs, and brachial plexus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:1442-1457. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20934273>.

514. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S10-19. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171502>.

515. Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, et al. Radiation dose-volume effects in the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S70-76. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171521>.

516. Werner-Wasik M, Yorke E, Deasy J, et al. Radiation dose-volume effects in the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S86-93. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171523>.



517. Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, et al. Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S77-85. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171522>.

518. Kirkpatrick JP, van der Kogel AJ, Schultheiss TE. Radiation dose-volume effects in the spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S42-49. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171517>.

519. Speirs CK, DeWees TA, Rehman S, et al. Heart Dose Is an Independent Dosimetric Predictor of Overall Survival in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2017;12:293-301. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27743888>.

520. Wang K, Eblan MJ, Deal AM, et al. Cardiac Toxicity After Radiotherapy for Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: Pooled Analysis of Dose-Escalation Trials Delivering 70 to 90 Gy. *J Clin Oncol* 2017;35:1387-1394. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28113017>.

521. Al-Halabi H, Paetzold P, Sharp GC, et al. A contralateral esophagus-sparing technique to limit severe esophagitis associated with concurrent high-dose radiation and chemotherapy in patients with thoracic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:803-810. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26104934>.

522. Amini A, Yang J, Williamson R, et al. Dose constraints to prevent radiation-induced brachial plexopathy in patients treated for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:e391-398. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22284035>.

523. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10487552>.

524. Palma DA, Senan S, Tsujino K, et al. Predicting radiation pneumonitis after chemoradiation therapy for lung cancer: an international individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*

2013;85:444-450. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22682812>.

525. Kong FM, Hayman JA, Griffith KA, et al. Final toxicity results of a radiation-dose escalation study in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) : predictors for radiation pneumonitis and fibrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1075-1086. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16647222>.

526. Hernando ML, Marks LB, Bentel GC, et al. Radiation-induced pulmonary toxicity: a dose-volume histogram analysis in 201 patients with lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:650-659. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11597805>.

527. Kim TH, Cho KH, Pyo HR, et al. Dose-volumetric parameters for predicting severe radiation pneumonitis after three-dimensional conformal radiation therapy for lung cancer. *Radiology* 2005;235:208-215. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15703313>.

528. Wang S, Liao Z, Wei X, et al. Analysis of clinical and dosimetric factors associated with treatment-related pneumonitis (TRP) in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with concurrent chemotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:1399-1407. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16997503>.

529. Rose J, Rodrigues G, Yaremko B, et al. Systematic review of dose-volume parameters in the prediction of esophagitis in thoracic radiotherapy. *Radiother Oncol* 2009;91:282-287. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18950881>.

530. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18448267>.

531. Bezjak A, Temin S, Franklin G, et al. Definitive and Adjuvant Radiotherapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: American



Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2015;33:2100-2105. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25944914>.

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

533. Dess RT, Sun Y, Matuszak MM, et al. Cardiac Events After Radiation Therapy: Combined Analysis of Prospective Multicenter Trials for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:1395-1402. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28301264>.

534. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617) : a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *The Lancet Oncology* 2015;16:187-199. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25601342>.

535. Cox JD. Are the results of RTOG 0617 mysterious? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:1042-1044. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22284026>.

536. Bradley JD, Bae K, Graham MV, et al. Primary analysis of the phase II component of a phase I/II dose intensification study using three-dimensional conformal radiation therapy and concurrent chemotherapy for patients with inoperable non-small-cell lung cancer: RTOG 0117. *J Clin Oncol* 2010;28:2475-2480. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20368547>.

537. Bradley JD, Moughan J, Graham MV, et al. A phase I/II radiation dose escalation study with concurrent chemotherapy for patients with inoperable stages I to III non-small-cell lung cancer: phase I results of

RTOG 0117. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:367-372. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20457350>.

538. Schild SE, Fan W, Stinchcombe TE, et al. Toxicity Related to Radiotherapy Dose and Targeting Strategy: A Pooled Analysis of Cooperative Group Trials of Combined Modality Therapy for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2019;14:298-303. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30292852>.

539. Kong FM, Ten Haken RK, Schipper MJ, et al. High-dose radiation improved local tumor control and overall survival in patients with inoperable/unresectable non-small-cell lung cancer: long-term results of a radiation dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:324-333. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16168827>.

540. Zhao L, West BT, Hayman JA, et al. High radiation dose may reduce the negative effect of large gross tumor volume in patients with medically inoperable early-stage non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:103-110. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17363189>.

541. Wang L, Correa CR, Zhao L, et al. The effect of radiation dose and chemotherapy on overall survival in 237 patients with Stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:1383-1390. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18929449>.

542. Rosenman JG, Halle JS, Socinski MA, et al. High-dose conformal radiotherapy for treatment of stage IIIA/IIIB non-small-cell lung cancer: technical issues and results of a phase I/II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:348-356. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12243807>.

543. Schild SE, McGinnis WL, Graham D, et al. Results of a Phase I trial of concurrent chemotherapy and escalating doses of radiation for unresectable non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1106-1111. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16730134>.



544. Schild SE, Pang HH, Fan W, et al. Exploring Radiotherapy Targeting Strategy and Dose: A Pooled Analysis of Cooperative Group Trials of Combined Modality Therapy for Stage III NSCLC. *J Thorac Oncol* 2018;13:1171-1182. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29689435>.

545. Socinski MA, Blackstock AW, Bogart JA, et al. Randomized phase II trial of induction chemotherapy followed by concurrent chemotherapy and dose-escalated thoracic conformal radiotherapy (74 Gy) in stage III non-small-cell lung cancer: CALGB 30105. *J Clin Oncol* 2008;26:2457-2463. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18487565>.

546. Stinchcombe TE, Lee CB, Moore DT, et al. Long-term follow-up of a phase I/II trial of dose escalating three-dimensional conformal thoracic radiation therapy with induction and concurrent carboplatin and paclitaxel in unresectable stage IIIA/B non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008;3:1279-1285. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18978563>.

547. Machtay M, Bae K, Movsas B, et al. Higher biologically effective dose of radiotherapy is associated with improved outcomes for locally advanced non-small cell lung carcinoma treated with chemoradiation: an analysis of the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:425-434. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20980108>.

548. Sun B, Brooks ED, Komaki RU, et al. 7-year follow-up after stereotactic ablative radiotherapy for patients with stage I non-small cell lung cancer: Results of a phase 2 clinical trial. *Cancer* 2017;123:3031-3039. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28346656>.

549. Taremi M, Hope A, Dahele M, et al. Stereotactic body radiotherapy for medically inoperable lung cancer: prospective, single-center study of 108 consecutive patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:967-973. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21377293>.

550. Verma V, McMillan MT, Grover S, Simone CB, 2nd. Stereotactic body radiation therapy and the influence of chemotherapy on overall survival for large (≥ 5 centimeter) non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;97:146-154. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27843029>.

551. Verma V, Shostrom VK, Kumar SS, et al. Multi-institutional experience of stereotactic body radiotherapy for large (≥ 5 centimeters) non-small cell lung tumors. *Cancer* 2017;123:688-696. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27741355>.

552. Allibhai Z, Taremi M, Bezjak A, et al. The impact of tumor size on outcomes after stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:1064-1070. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24210082>.

553. Genshaft SJ, Suh RD, Abtin F, et al. Society of Interventional Radiology Quality Improvement Standards on Percutaneous Ablation of Non-Small Cell Lung Cancer and Metastatic Disease to the Lungs. *J Vasc Interv Radiol* 2021;32:1242 e1241-1242 e1210. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34000388>.

554. Abtin F, De Baere T, Dupuy DE, et al. Updates on current role and practice of lung ablation. *J Thorac Imaging* 2019;34:266-277. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31094898>.

555. Palussiere J, Chomy F, Savina M, et al. Radiofrequency ablation of stage IA non-small cell lung cancer in patients ineligible for surgery: results of a prospective multicenter phase II trial. *J Cardiothorac Surg* 2018;13:91. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30143031>.

556. Dupuy DE, Fernando HC, Hillman S, et al. Radiofrequency ablation of stage IA non-small cell lung cancer in medically inoperable patients: Results from the American College of Surgeons Oncology Group Z4033 (Alliance) trial. *Cancer* 2015;121:3491-3498. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26096694>.



557. Huang BY, Li XM, Song XY, et al. Long-term results of CT-guided percutaneous radiofrequency ablation of inoperable patients with stage Ia non-small cell lung cancer: A retrospective cohort study. *Int J Surg* 2018;53:143-150. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29555533>.

558. Ambrogi MC, Fanucchi O, Cioni R, et al. Long-term results of radiofrequency ablation treatment of stage I non-small cell lung cancer: a prospective intention-to-treat study. *J Thorac Oncol* 2011;6:2044-2051. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22052222>.

559. Bilal H, Mahmood S, Rajashanker B, Shah R. Is radiofrequency ablation more effective than stereotactic ablative radiotherapy in patients with early stage medically inoperable non-small cell lung cancer? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012;15:258-265. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22581864>.

560. Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, et al. Comparative effectiveness of 5 treatment strategies for early-stage non-small cell lung cancer in the elderly. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:1060-1070. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22975611>.

561. Gewanter RM, Rosenzweig KE, Chang JY, et al. ACR Appropriateness Criteria: nonsurgical treatment for non-small-cell lung cancer: good performance status/definitive intent. *Curr Probl Cancer* 2010;34:228-249. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20541060>.

562. Perez CA, Pajak TF, Rubin P, et al. Long-term observations of the patterns of failure in patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy. Report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1987;59:1874-1881. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3032394>.

563. Bradley J, Bae K, Choi N, et al. A phase II comparative study of gross tumor volume definition with or without PET/CT fusion in dosimetric planning for non-small-cell lung cancer (NSCLC) : primary analysis of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0515. *Int J Radiat Oncol Biol*

Phys 2012;82:435-441 e431. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21075551>.

564. Belderbos JS, Kepka L, Spring Kong FM, et al. Report from the International Atomic Energy Agency (IAEA) consultants' meeting on elective nodal irradiation in lung cancer: non-small-Cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:335-342. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18793953>.

565. Sanuki-Fujimoto N, Sumi M, Ito Y, et al. Relation between elective nodal failure and irradiated volume in non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with radiotherapy using conventional fields and doses. *Radiother Oncol* 2009;91:433-437. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19167118>.

566. Sulman EP, Komaki R, Klopp AH, et al. Exclusion of elective nodal irradiation is associated with minimal elective nodal failure in non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol* 2009;4:5. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19183471>.

567. Rosenzweig KE, Sura S, Jackson A, Yorke E. Involved-field radiation therapy for inoperable non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5557-5561. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17984185>.

568. Yuan S, Sun X, Li M, et al. A randomized study of involved-field irradiation versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for inoperable stage III nonsmall cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2007;30:239-244. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17551299>.

569. Fernandes AT, Shen J, Finlay J, et al. Elective nodal irradiation (ENI) vs. involved field radiotherapy (IFRT) for locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) : A comparative analysis of toxicities and clinical outcomes. *Radiother Oncol* 2010;95:178-184. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20356642>.

570. Chen M, Bao Y, Ma HL, et al. Involved-field radiotherapy versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for



locally advanced non-small cell lung cancer: a prospective randomized study. *Biomed Res Int* 2013;2013:371819. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23762840>.

571. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7636530>.

572. Sher DJ, Fidler MJ, Seder CW, et al. Relationship Between Radiation Therapy Dose and Outcome in Patients Treated With Neoadjuvant Chemoradiation Therapy and Surgery for Stage IIIA Non-Small Cell Lung Cancer: A Population-Based, Comparative Effectiveness Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:307-316. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25838187>.

573. Suntharalingam M, Paulus R, Edelman MJ, et al. Radiation therapy oncology group protocol 02-29: a phase II trial of neoadjuvant therapy with concurrent chemotherapy and full-dose radiation therapy followed by surgical resection and consolidative therapy for locally advanced non-small cell carcinoma of the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:456-463. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22543206>.

574. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16682136>.

575. Corso CD, Rutter CE, Wilson LD, et al. Re-evaluation of the role of postoperative radiotherapy and the impact of radiation dose for non-small-cell lung cancer using the National Cancer Database. *J Thorac Oncol* 2015;10:148-155. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25325781>.

576. Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, et al. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol*

2006;24:2998-3006. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16769986>.

577. Spoelstra FO, Senan S, Le Pechoux C, et al. Variations in target volume definition for postoperative radiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer: analysis of an international contouring study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:1106-1113. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19560881>.

578. Rodrigues G, Videtic GM, Sur R, et al. Palliative thoracic radiotherapy in lung cancer: An American Society for Radiation Oncology evidence-based clinical practice guideline. *Pract Radiat Oncol* 2011;1:60-71. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25740118>.

579. Rodrigues G, Macbeth F, Burmeister B, et al. Consensus statement on palliative lung radiotherapy: third international consensus workshop on palliative radiotherapy and symptom control. *Clin Lung Cancer* 2012;13:1-5. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21729656>.

580. Chen AB, Cronin A, Weeks JC, et al. Palliative radiation therapy practice in patients with metastatic non-small-cell lung cancer: a Cancer Care Outcomes Research and Surveillance Consortium (CanCORS) Study. *J Clin Oncol* 2013;31:558-564. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23295799>.

581. Chow E, Harris K, Fan G, et al. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007;25:1423-1436. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17416863>.

582. Lutz S, Berk L, Chang E, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:965-976. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21277118>.

583. Cross CK, Berman S, Buswell L, et al. Prospective study of palliative hypofractionated radiotherapy (8.5 Gy x 2) for patients with symptomatic non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*



2004;58:1098-1105. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15001250>.

584. A Medical Research Council (MRC) randomised trial of palliative radiotherapy with two fractions or a single fraction in patients with inoperable non-small-cell lung cancer (NSCLC) and poor performance status. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Br J Cancer* 1992;65:934-941. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1377484>.

585. Koshy M, Malik R, Mahmood U, et al. Comparative effectiveness of aggressive thoracic radiation therapy and concurrent chemoradiation therapy in metastatic lung cancer. *Pract Radiat Oncol* 2015;5:374-382. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26412340>.

586. Ashworth AB, Senan S, Palma DA, et al. An individual patient data metaanalysis of outcomes and prognostic factors after treatment of oligometastatic non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2014;15:346-355. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24894943>.

587. Milano MT, Katz AW, Okunieff P. Patterns of recurrence after curative-intent radiation for oligometastases confined to one organ. *Am J Clin Oncol* 2010;33:157-163. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19770627>.

588. Salama JK, Chmura SJ, Mehta N, et al. An initial report of a radiation dose-escalation trial in patients with one to five sites of metastatic disease. *Clin Cancer Res* 2008;14:5255-5259. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18698045>.

589. Gomez DR, Blumenschein GR, Jr., Lee JJ, et al. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016;17:1672-1682. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27789196>.

590. Iyengar P, Wardak Z, Gerber DE, et al. Consolidative Radiotherapy for Limited Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018;4:e173501. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28973074>.

591. Gomez DR, Tang C, Zhang J, et al. Local Consolidative Therapy Vs. Maintenance Therapy or Observation for Patients With Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II, Randomized Study. *J Clin Oncol* 2019;37:1558-1565. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31067138>.

592. Petty WJ, Urbanic JJ, Ahmed T, et al. Long-Term Outcomes of a Phase 2 Trial of Chemotherapy With Consolidative Radiation Therapy for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;102:527-535. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30003996>.

593. Falkson CB, Vella ET, Yu E, et al. Guideline for radiotherapy with curative intent in patients with early-stage medically inoperable non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol* 2017;24:e44-e49. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28270731>.

594. Dachele M, Senan S. The role of stereotactic ablative radiotherapy for early-stage and oligometastatic non-small cell lung cancer: evidence for changing paradigms. *Cancer Res Treat* 2011;43:75-82. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21811422>.

595. Heinzerling JH, Kavanagh B, Timmerman RD. Stereotactic ablative radiation therapy for primary lung tumors. *Cancer J* 2011;17:28-32. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21263264>.

596. Potters L, Kavanagh B, Galvin JM, et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guideline for the performance of stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:326-332. Available at:

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

597. Crabtree TD, Denlinger CE, Meyers BF, et al. Stereotactic body radiation therapy versus surgical resection for stage I non-small cell lung



cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 2010;140:377-386. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20400121>.

598. Guckenberger M, Andratschke N, Alheit H, et al. Definition of stereotactic body radiotherapy: principles and practice for the treatment of stage I non-small cell lung cancer. Strahlenther Onkol 2014;190:26-33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24052011>.

599. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for operable stage I non-small-cell lung cancer: can SBRT be comparable to surgery? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;81:1352-1358. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20638194>.

600. Baumann P, Nyman J, Hoyer M, et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. J Clin Oncol 2009;27:3290-3296. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19414667>.

601. Iyengar P, Westover K, Timmerman RD. Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for non-small cell lung cancer. Semin Respir Crit Care Med 2013;34:845-854. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24258574>.

602. Nagata Y, Hiraoka M, Shibata T, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy For T1N0M0 Non-small Cell Lung Cancer: First Report for Inoperable Population of a Phase II Trial by Japan Clinical Oncology Group (JCOG 0403). International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics 2012;84:S46. Available at: [http://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(12\)01274-6/abstract](http://www.redjournal.org/article/S0360-3016(12)01274-6/abstract).

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

604. Widder J, Postmus D, Ubbels JF, et al. Survival and quality of life after stereotactic or 3D-conformal radiotherapy for inoperable early-stage

lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;81:e291-297. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21640503>.

605. Bradley JD, El Naqa I, Drzymala RE, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung cancer: the pattern of failure is distant. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;77:1146-1150. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19800181>.

606. Senti S, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, et al. Patterns of disease recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for early stage non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis. Lancet Oncol 2012;13:802-809. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22727222>.

607. Fakiris AJ, McGarry RC, Yiannoutsos CT, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung carcinoma: four-year results of a prospective phase II study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;75:677-682. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19251380>.

608. Chang JY, Senan S, Paul MA, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. Lancet Oncol 2015;16:630-637. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25981812>.

609. Shultz DB, Filippi AR, Thariat J, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for pulmonary oligometastases and oligometastatic lung cancer. J Thorac Oncol 2014;9:1426-1433. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25170641>.

610. Filippi AR, Badellino S, Guarneri A, et al. Outcomes of single fraction stereotactic ablative radiotherapy for lung metastases. Technol Cancer Res Treat 2014;13:37-45. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23819496>.

611. Chan NK, Abdullah KG, Lubelski D, et al. Stereotactic radiosurgery for metastatic spine tumors. J Neurosurg Sci 2014;58:37-44. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24614791>.



612. Ojerholm E, Lee JY, Kolker J, et al. Gamma Knife radiosurgery to four or more brain metastases in patients without prior intracranial radiation or surgery. *Cancer Med* 2014;3:565-571. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24510602>.

613. Timmerman RD, Herman J, Cho LC. Emergence of stereotactic body radiation therapy and its impact on current and future clinical practice. *J Clin Oncol* 2014;32:2847-2854. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25113761>.

614. Salazar OM, Sandhu TS, Lattin PB, et al. Once-weekly, high-dose stereotactic body radiotherapy for lung cancer: 6-year analysis of 60 early-stage, 42 locally advanced, and 7 metastatic lung cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:707-715. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18455322>.

615. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18977095>.

616. Kunkler IH, Audisio R, Belkacemi Y, et al. Review of current best practice and priorities for research in radiation oncology for elderly patients with cancer: the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) task force. *Ann Oncol* 2014;25:2134-2146. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24625455>.

617. MA IJ, Shoni M, Siegert C, et al. Survival After Stereotactic Body Radiation Therapy for Clinically Diagnosed or Biopsy-Proven Early-Stage NSCLC: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Thorac Oncol* 2019;14:583-595. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30721798>.

618. Rusthoven CG, Kavanagh BD, Karam SD. Improved survival with stereotactic ablative radiotherapy (SABR) over lobectomy for early stage non-small cell lung cancer (NSCLC) : addressing the fallout of disruptive randomized data. *Ann Transl Med* 2015;3:149. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26244136>.

619. Berman AT, Jabbour SK, Vachani A, et al. Empiric Radiotherapy for Lung Cancer Collaborative Group multi-institutional evidence-based guidelines for the use of empiric stereotactic body radiation therapy for non-small cell lung cancer without pathologic confirmation. *Transl Lung Cancer Res* 2019;8:5-14. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30788230>.

620. Dautruche A, Filion E, Mathieu D, et al. To Biopsy or Not to Biopsy?: A Matched Cohort Analysis of Early-Stage Lung Cancer Treated with Stereotactic Radiation with or Without Histologic Confirmation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;107:88-97. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32004581>.

621. van den Berg LL, Klinkenberg TJ, Groen HJM, Widder J. Patterns of Recurrence and Survival after Surgery or Stereotactic Radiotherapy for Early Stage NSCLC. *J Thorac Oncol* 2015;10:826-831. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25629639>.

622. Versteegen NE, Oosterhuis JW, Palma DA, et al. Stage I-II non-small-cell lung cancer treated using either stereotactic ablative radiotherapy (SABR) or lobectomy by video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) : outcomes of a propensity score-matched analysis. *Ann Oncol* 2013;24:1543-1548. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23425947>.

623. Nagata Y, Hiraoka M, Shibata T, et al. A Phase II Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy for Operable T1N0M0 Non-small Cell Lung Cancer: Japan Clinical Oncology Group (JCOG0403). *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics* 2010;78:S27-S28. Available at: [http://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(10\)01078-3/abstract](http://www.redjournal.org/article/S0360-3016(10)01078-3/abstract).

624. Lagerwaard FJ, Versteegen NE, Haasbeek CJ, et al. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy in patients with potentially operable stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:348-353. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22104360>.



625. Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, et al. Lobectomy, sublobar resection, and stereotactic ablative radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancers in the elderly. *JAMA Surg* 2014;149:1244-1253. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25321323>.

626. Timmerman RD, Paulus R, Pass HI, et al. RTOG 0618: Stereotactic body radiation therapy (SBRT) to treat operable early-stage lung cancer patients [abstract]. *J Clin Oncol* 2013;31 (Suppl 15) :Abstract 7523. Available at:

627. Brooks ED, Sun B, Feng L, et al. Association of Long-term Outcomes and Survival With Multidisciplinary Salvage Treatment for Local and Regional Recurrence After Stereotactic Ablative Radiotherapy for Early-Stage Lung Cancer. *JAMA Netw Open* 2018;1:e181390. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30646121>.

628. Matsuo Y, Shibuya K, Nagata Y, et al. Preliminary report of late recurrences, at 5 years or more, after stereotactic body radiation therapy for non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012;7:453-456. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22252562>.

629. Zhang X, Liu H, Balter P, et al. Positron emission tomography for assessing local failure after stereotactic body radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:1558-1565. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22572078>.

630. Hoopes DJ, Tann M, Fletcher JW, et al. FDG-PET and stereotactic body radiotherapy (SBRT) for stage I non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2007;56:229-234. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17353064>.

631. Chen F, Matsuo Y, Yoshizawa A, et al. Salvage lung resection for non-small cell lung cancer after stereotactic body radiotherapy in initially operable patients. *J Thorac Oncol* 2010;5:1999-2002. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21102261>.

632. Neri S, Takahashi Y, Terashi T, et al. Surgical treatment of local recurrence after stereotactic body radiotherapy for primary and metastatic

lung cancers. *J Thorac Oncol* 2010;5:2003-2007. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21102262>.

633. Hearn JW, Videtic GM, Djemil T, Stephans KL. Salvage stereotactic body radiation therapy (SBRT) for local failure after primary lung SBRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90:402-406. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25017480>.

634. Trakul N, Harris JP, Le QT, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for reirradiation of locally recurrent lung tumors. *J Thorac Oncol* 2012;7:1462-1465. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895143>.

635. Kilburn JM, Kuremsky JG, Blackstock AW, et al. Thoracic re-irradiation using stereotactic body radiotherapy (SBRT) techniques as first or second course of treatment. *Radiother Oncol* 2014;110:505-510. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24444530>.

636. Zhao L, Zhou S, Balter P, et al. Planning Target Volume D95 and Mean Dose Should Be Considered for Optimal Local Control for Stereotactic Ablative Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:1226-1235. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27209498>.

637. Baker R, Han G, Sarangkasiri S, et al. Clinical and dosimetric predictors of radiation pneumonitis in a large series of patients treated with stereotactic body radiation therapy to the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:190-195. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22929858>.

638. Chang JY, Bezjak A, Mornex F, Committee IART. Stereotactic ablative radiotherapy for centrally located early stage non-small-cell lung cancer: what we have learned. *J Thorac Oncol* 2015;10:577-585. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25514807>.

639. Chang JY, Li QQ, Xu QY, et al. Stereotactic ablative radiation therapy for centrally located early stage or isolated parenchymal recurrences of non-small cell lung cancer: how to fly in a "no fly zone". *Int J Radiat Oncol*



Biol Phys 2014;88:1120-1128. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24661665>.

640. Hadziahmetovic M, Loo BW, Timmerman RD, et al. Stereotactic body radiation therapy (stereotactic ablative radiotherapy) for stage I non-small cell lung cancer--updates of radiobiology, techniques, and clinical outcomes. *Discov Med* 2010;9:411-417. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20515609>.

641. Hara R, Itami J, Kondo T, et al. Clinical outcomes of single-fraction stereotactic radiation therapy of lung tumors. *Cancer* 2006;106:1347-1352. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16475150>.

642. Chang JY, Balter PA, Dong L, et al. Stereotactic body radiation therapy in centrally and superiorly located stage I or isolated recurrent non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:967-971. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18954709>.

643. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18990507>.

644. Stephans KL, Djemil T, Reddy CA, et al. A comparison of two stereotactic body radiation fractionation schedules for medically inoperable stage I non-small cell lung cancer: the Cleveland Clinic experience. *J Thorac Oncol* 2009;4:976-982. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19633473>.

645. Jin JY, Kong FM, Chetty IJ, et al. Impact of fraction size on lung radiation toxicity: hypofractionation may be beneficial in dose escalation of radiotherapy for lung cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:782-788. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19577855>.

646. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac*

Oncol 2007;2:S94-100. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17603311>.

647. Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, Smit EF, et al. Outcomes of risk-adapted fractionated stereotactic radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:685-692. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18164849>.

648. Liu MB, Eclov NC, Trakul N, et al. Clinical impact of dose overestimation by effective path length calculation in stereotactic ablative radiation therapy of lung tumors. *Pract Radiat Oncol* 2013;3:294-300. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24674401>.

649. Xiao Y, Papiez L, Paulus R, et al. Dosimetric evaluation of heterogeneity corrections for RTOG 0236: stereotactic body radiotherapy of inoperable stage I-II non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:1235-1242. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19251095>.

650. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4833-4839. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17050868>.

651. Chaudhuri AA, Tang C, Binkley MS, et al. Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for treatment of central and ultra-central lung tumors. *Lung Cancer* 2015;89:50-56. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25997421>.

652. Haseltine JM, Rimner A, Gelblum DY, et al. Fatal complications after stereotactic body radiation therapy for central lung tumors abutting the proximal bronchial tree. *Pract Radiat Oncol* 2016;6:e27-33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26577006>.

653. Bezjak A, Paulus R, Gaspar LE, et al. Safety and Efficacy of a Five-Fraction Stereotactic Body Radiotherapy Schedule for Centrally Located Non-Small-Cell Lung Cancer: NRG Oncology/RTOG 0813 Trial. *J*



Clin Oncol 2019;37:1316-1325. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30943123>.

654. Bezjak A, Paulus R, Gaspar LE, et al. Primary Study Endpoint Analysis for NRG Oncology/RTOG 0813 Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for Centrally Located Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). International Journal of Radiation Oncology*Biophysics 2016;94:5-6. Available at:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.10.040>.

655. Fleckenstein J, Petroff A, Schafers HJ, et al. Long-term outcomes in radically treated synchronous vs. metachronous oligometastatic non-small-cell lung cancer. BMC Cancer 2016;16:348. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27255302>.

656. De Ruyscher D, Wanders R, van Baardwijk A, et al. Radical treatment of non-small-cell lung cancer patients with synchronous oligometastases: long-term results of a prospective phase II trial (Nct01282450). J Thorac Oncol 2012;7:1547-1555. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22982655>.

657. Chawla S, Chen Y, Katz AW, et al. Stereotactic body radiotherapy for treatment of adrenal metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;75:71-75. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19250766>.

658. Scorsetti M, Alongi F, Filippi AR, et al. Long-term local control achieved after hypofractionated stereotactic body radiotherapy for adrenal gland metastases: a retrospective analysis of 34 patients. Acta Oncol 2012;51:618-623. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22263925>.

659. Weickhardt AJ, Scheier B, Burke JM, et al. Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer. J Thorac Oncol 2012;7:1807-1814. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23154552>.

660. Gan GN, Weickhardt AJ, Scheier B, et al. Stereotactic radiation therapy can safely and durably control sites of extra-central nervous system oligoprogressive disease in anaplastic lymphoma kinase-positive lung cancer patients receiving crizotinib. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014;88:892-898. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24462383>.

661. Iyengar P, Kavanagh BD, Wardak Z, et al. Phase II trial of stereotactic body radiation therapy combined with erlotinib for patients with limited but progressive metastatic non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2014;32:3824-3830. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25349291>.

662. Takeda M, Okamoto I, Nakagawa K. Clinical impact of continued crizotinib administration after isolated central nervous system progression in patients with lung cancer positive for ALK rearrangement. J Thorac Oncol 2013;8:654-657. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23584297>.

663. Bogart JA, Hodgson L, Seagren SL, et al. Phase I study of accelerated conformal radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer in patients with pulmonary dysfunction: CALGB 39904. J Clin Oncol 2010;28:202-206. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19933904>.

664. Cheung P, Faria S, Ahmed S, et al. Phase II study of accelerated hypofractionated three-dimensional conformal radiotherapy for stage T1-3 N0 M0 non-small cell lung cancer: NCIC CTG BR.25. J Natl Cancer Inst 2014;106. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25074417>.

665. Sura S, Yorke E, Jackson A, Rosenzweig KE. High-dose radiotherapy for the treatment of inoperable non-small cell lung cancer. Cancer J 2007;13:238-242. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17762758>.

666. 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:

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



667. Li J, Bentzen SM, Renschler M, Mehta MP. Regression after whole-brain radiation therapy for brain metastases correlates with survival and improved neurocognitive function. *J Clin Oncol* 2007;25:1260-1266. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17401015>.

668. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17674975>.

669. Wolfson AH, Bae K, Komaki R, et al. Primary analysis of a phase II randomized trial Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0212: impact of different total doses and schedules of prophylactic cranial irradiation on chronic neurotoxicity and quality of life for patients with limited-disease small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:77-84. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20800380>.

670. Sun A, Bae K, Gore EM, et al. Phase III trial of prophylactic cranial irradiation compared with observation in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer: neurocognitive and quality-of-life analysis. *J Clin Oncol* 2011;29:279-286. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21135267>.

671. Tallet AV, Azria D, Barlesi F, et al. Neurocognitive function impairment after whole brain radiotherapy for brain metastases: actual assessment. *Radiat Oncol* 2012;7:77. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22640600>.

672. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:1037-1044. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19801201>.

673. Suh JH, Videtic GM, Aref AM, et al. ACR Appropriateness Criteria: single brain metastasis. *Curr Probl Cancer* 2010;34:162-174. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20541055>.

674. Marsh JC, Giolda BT, Herskovic AM, Abrams RA. Cognitive Sparing during the Administration of Whole Brain Radiotherapy and Prophylactic Cranial Irradiation: Current Concepts and Approaches. *J Oncol* 2010;2010:198208. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20671962>.

675. Gondi V, Pugh SL, Tome WA, et al. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933) : a phase II multi-institutional trial. *J Clin Oncol* 2014;32:3810-3816. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25349290>.

676. Mulvenna P, Nankivell M, Barton R, et al. Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ) : results from a phase 3, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2016;388:2004-2014. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27604504>.

677. Chen L, Douglass J, Kleinberg L, et al. Concurrent Immune Checkpoint Inhibitors and Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases in Non-Small Cell Lung Cancer, Melanoma, and Renal Cell Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;100:916-925. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29485071>.

678. Koenig JL, Shi S, Sborov K, et al. Adverse Radiation Effect and Disease Control in Patients Undergoing Stereotactic Radiosurgery and Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Brain Metastases. *World Neurosurg* 2019;126:e1399-e1411. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30902777>.

679. Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE, et al. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010;96:33-43. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19960230>.

680. Gaspar LE, Mehta MP, Patchell RA, et al. The role of whole brain radiation therapy in the management of newly diagnosed brain



metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010;96:17-32. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19960231>.

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

682. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990;322:494-500. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2405271>.

683. Linskey ME, Andrews DW, Asher AL, et al. The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010;96:45-68. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19960227>.

684. Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:2483-2491. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16757720>.

685. Abe E, Aoyama H. The role of whole brain radiation therapy for the management of brain metastases in the era of stereotactic radiosurgery. *Curr Oncol Rep* 2012;14:79-84. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22006098>.

686. Mehta MP, Paleologos NA, Mikkelsen T, et al. The role of chemotherapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010;96:71-83. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19960229>.

687. Ellis TL, Neal MT, Chan MD. The role of surgery, radiosurgery and whole brain radiation therapy in the management of patients with

metastatic brain tumors. *Int J Surg Oncol* 2012;2012:952345. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22312545>.

688. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 1998;280:1485-1489. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9809728>.

689. Ammirati M, Cobbs CS, Linskey ME, et al. The role of retreatment in the management of recurrent/progressive brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010;96:85-96. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19957016>.

690. Bradbury P, Sivajohanathan D, Chan A, et al. Postoperative Adjuvant Systemic Therapy in Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review. *Clin Lung Cancer* 2017;18:259-273 e258. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28162945>.

691. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350:351-360. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14736927>.

692. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2589-2597. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15972865>.

693. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945766>.

694. Song WA, Zhou NK, Wang W, et al. Survival benefit of neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: an updated meta-analysis of



13 randomized control trials. J Thorac Oncol 2010;5:510-516. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20107424>.

695. Scagliotti GV, Pastorino U, Vansteenkiste JF, et al. Randomized phase III study of surgery alone or surgery plus preoperative cisplatin and gemcitabine in stages IB to IIIA non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2012;30:172-178. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22124104>.

696. Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2002;20:247-253. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11773176>.

697. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al. Pre-resectional chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial. Lung Cancer 1999;26:7-14. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10574676>.

698. Roth JA, Fossella F, Komaki R, et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 1994;86:673-680. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8158698>.

699. Felip E, Rosell R, Maestre JA, et al. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2010;28:3138-3145. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20516435>.

700. Pisters KM, Vallieres E, Crowley JJ, et al. Surgery with or without preoperative paclitaxel and carboplatin in early-stage non-small-cell lung cancer: Southwest Oncology Group Trial S9900, an intergroup, randomized, phase III trial. J Clin Oncol 2010;28:1843-1849. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20231678>.

701. Westeel V, Quoix E, Puyraveau M, et al. A randomised trial comparing preoperative to perioperative chemotherapy in early-stage

non-small-cell lung cancer (IFCT 0002 trial). Eur J Cancer 2013;49:2654-2664. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23735703>.

702. Group NM-aC. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. Lancet 2014;383:1561-1571. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24576776>.

703. Curran WJ, Jr., Paulus R, Langer CJ, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. J Natl Cancer Inst 2011;103:1452-1460. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21903745>.

704. Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2010;28:2181-2190. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20351327>.

705. Socinski MA, Rosenman JG, Halle J, et al. Dose-escalating conformal thoracic radiation therapy with induction and concurrent carboplatin/paclitaxel in unresectable stage IIIA/B nonsmall cell lung carcinoma: a modified phase I/II trial. Cancer 2001;92:1213-1223. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11571735>.

706. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1999;17:2692-2699. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561343>.

707. Rugo HS, Klein P, Melin SA, et al. Association Between Use of a Scalp Cooling Device and Alopecia After Chemotherapy for Breast Cancer. JAMA 2017;317:606-614. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28196257>.

708. Rugo HS, Melin SA, Voigt J. Scalp cooling with adjuvant/neoadjuvant chemotherapy for breast cancer and the risk of scalp metastases: systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat



2017;163:199-205. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28275922>.

709. Nangia J, Wang T, Osborne C, et al. Effect of a Scalp Cooling Device on Alopecia in Women Undergoing Chemotherapy for Breast Cancer: The SCALP Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;317:596-605. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28196254>.

710. Smetanay K, Junio P, Feisst M, et al. COOLHAIR: a prospective randomized trial to investigate the efficacy and tolerability of scalp cooling in patients undergoing (neo) adjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2019;173:135-143. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30255454>.

711. Lemieux J, Provencher L, Perron L, et al. No effect of scalp cooling on survival among women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2015;149:263-268. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25511368>.

712. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2078-2092. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29658856>.

713. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol* 2016;17:1497-1508.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27745820>.

714. Socinski MA, Evans T, Gettinger S, et al. Treatment of stage IV non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e341S-e368S. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649446>.

715. Azzoli CG, Temin S, Aliff T, et al. 2011 focused update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*

2011;29:3825-3831. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21900105>.

716. 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;27:6251-6266. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19917871>.

717. Group NM-AC. 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:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18678835>.

718. Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP, et al. Polychemotherapy in advanced non small cell lung cancer: a meta-analysis. *Lancet* 1993;342:19-21. Available at:

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

719. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995;311:899-909.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7580546>.

720. Bakitas MA, El-Jawahri A, Farquhar M, et al. The TEAM approach to improving oncology outcomes by incorporating palliative care in practice. *J Oncol Pract* 2017;13:557-566. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28898605>.

721. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:733-742. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818875>.

722. Yates P, Schofield P, Zhao I, Currow D. Supportive and palliative care for lung cancer patients. *J Thorac Dis* 2013;5 Suppl 5:S623-628.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24163753>.



723. Ford DW, Koch KA, Ray DE, Selecky PA. Palliative and end-of-life care in lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013;143:e498S-e512S. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649453>.

724. Aizer AA, Chen MH, McCarthy EP, et al. Marital status and survival in patients with cancer. J Clin Oncol 2013;31:3869-3876. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24062405>.

725. Basch E, Barbera L, Kerrigan CL, Velikova G. Implementation of Patient-Reported Outcomes in Routine Medical Care. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2018;38:122-134. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30231381>.

726. Stover AM, Tompkins Stricker C, Hammelef K, et al. Using Stakeholder Engagement to Overcome Barriers to Implementing Patient-reported Outcomes (PROs) in Cancer Care Delivery: Approaches From 3 Prospective Studies. Med Care 2019;57 Suppl 5 Suppl 1:S92-S99. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30985602>.

727. Basch EM, Deal AM, Dueck AC, et al. Overall survival results of a randomized trial assessing patient-reported outcomes for symptom monitoring during routine cancer treatment [abstract]. J Clin Oncol 2017;35:Abstract LBA2. Available at: <https://meetinglibrary.asco.org/record/147027/abstract>.

728. Magilligan DJ, Jr., Duvernoy C, Malik G, et al. Surgical approach to lung cancer with solitary cerebral metastasis: twenty-five years' experience. Ann Thorac Surg 1986;42:360-364. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3767508>.

729. Arriagada R, Dunant A, Pignon JP, et al. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant Cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. J Clin Oncol 2010;28:35-42. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19933916>.

730. Butts CA, Ding K, Seymour L, et al. Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely

resected stage IB and II non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10. J Clin Oncol 2010;28:29-34. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19933915>.

731. Douillard JY, Tribodet H, Aubert D, et al. Adjuvant cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer: subgroup analysis of the Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation. J Thorac Oncol 2010;5:220-228. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20027124>.

732. Kreuter M, Vansteenkiste J, Fischer JR, et al. Randomized phase 2 trial on refinement of early-stage NSCLC adjuvant chemotherapy with cisplatin and pemetrexed versus cisplatin and vinorelbine: the TREAT study. Ann Oncol 2013;24:986-992. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23161898>.

733. Petrelli F, Barni S. Non-cancer-related mortality after cisplatin-based adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer: a study-level meta-analysis of 16 randomized trials. Med Oncol 2013;30:641. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23813019>.

734. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. J Clin Oncol 2008;26:3552-3559. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18506026>.

735. Wisnivesky JP, Smith CB, Packer S, et al. Survival and risk of adverse events in older patients receiving postoperative adjuvant chemotherapy for resected stages II-IIIa lung cancer: observational cohort study. BMJ 2011;343:d4013. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21757436>.

736. 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.



737. 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.

738. Strauss GM, Herndon JE, 2nd, Maddaus MA, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. J Clin Oncol 2008;26:5043-5051. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18809614>.

739. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. Ann Oncol 2007;18:317-323. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17079694>.

740. Katz A, Saad ED. CALGB 9633: an underpowered trial with a methodologically questionable conclusion. J Clin Oncol 2009;27:2300-2301; author reply 2301-2302. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19332712>.

741. Kreuter M, Vansteenkiste J, Fischer JR, et al. Three-Year Follow-Up of a Randomized Phase II Trial on Refinement of Early-Stage NSCLC Adjuvant Chemotherapy with Cisplatin and Pemetrexed versus Cisplatin and Vinorelbine (the TREAT Study). J Thorac Oncol 2016;11:85-93. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26762743>.

742. Kris MG, Gaspar LE, Chaft JE, et al. Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I to IIIA Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancers: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 2017;35:2960-2974. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28437162>.

743. Perol M, Chouaid C, Perol D, et al. Randomized, phase III study of gemcitabine or erlotinib maintenance therapy versus observation, with predefined second-line treatment, after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2012;30:3516-3524. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22949150>.

744. Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. J Clin Oncol 2003;21:3016-3024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12837811>.

745. Usami N, Yokoi K, Hasegawa Y, et al. Phase II study of carboplatin and gemcitabine as adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer: a report from the Central Japan Lung Study Group, CJLSG 0503 trial. Int J Clin Oncol 2010;15:583-587. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20714770>.

746. Zhang L, Ou W, Liu Q, et al. Pemetrexed plus carboplatin as adjuvant chemotherapy in patients with curative resected non-squamous non-small cell lung cancer. Thorac Cancer 2014;5:50-56. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26766972>.

747. Schmid-Bindert G, Engel-Riedel W, Reck M, et al. A randomized Phase 2 study of pemetrexed in combination with cisplatin or carboplatin as adjuvant chemotherapy in patients with completely resected stage IB or II Non-Small-Cell Lung Cancer. Lung Cancer 2015;90:397-404. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26791798>.

748. Kim YH, Hirabayashi M, Togashi Y, et al. Phase II study of carboplatin and pemetrexed in advanced non-squamous, non-small-cell lung cancer: Kyoto Thoracic Oncology Research Group Trial 0902. Cancer Chemother Pharmacol 2012;70:271-276. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22752216>.

749. Wu YL, Tsuboi M, He J, et al. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2020;383:1711-1723. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32955177>.



750. Wu YL, John T, Grohe C, et al. Postoperative chemotherapy use and outcomes from ADAURA: osimertinib as adjuvant therapy for resected EGFR-mutated NSCLC. *J Thorac Oncol* 2022;17:423-433. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34740861>.

751. Felip E, Altorki N, Zhou C, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021;398:1344-1357. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34555333>.

752. Leonetti A, Minari R, Boni L, et al. Phase II, open-label, single-arm, multicenter study to assess the activity and safety of alectinib as neoadjuvant treatment in surgically resectable stage III ALK-positive NSCLC: ALNEO Trial. *Clin Lung Cancer* 2021;22:473-477. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33762169>.

753. Gu R, Shi Z, Duan T, Song M. Feasibility and safety of neoadjuvant alectinib in pulmonary invasive mucinous adenocarcinoma with ALK rearrangement: case report and literature review. *Onco Targets Ther* 2021;14:5107-5113. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34707369>.

754. Hu Y, Ren S, Wang R, et al. Case Report: pathological complete response to neoadjuvant alectinib in a patient with resectable ALK-positive non-small cell lung cancer. *Front Pharmacol* 2022;13:816683. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35873553>.

755. Bing Z, Jia Z, Wang Y, et al. Pathological complete response to neoadjuvant ceritinib of a crizotinib-resistant, stage IIIB non-small cell lung cancer with ALK rearrangement: A case report. *Thorac Cancer* 2021;12:2130-2133. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34105864>.

756. de Scordilli M, Michelotti A, Bertoli E, et al. Targeted therapy and immunotherapy in early-stage non-small cell lung cancer: Current evidence and ongoing trials. *Int J Mol Sci* 2022;23. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35806230>.

757. Chaft JE, Dagogo-Jack I, Santini FC, et al. Clinical outcomes of patients with resected, early-stage ALK-positive lung cancer. *Lung Cancer* 2018;122:67-71. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30032847>.

758. Gallina FT, Bertolaccini L, Forcella D, et al. Analysis of molecular biomarkers in resected early-stage non-small cells lung cancer: A narrative review. *Cancers (Basel)* 2022;14. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35454856>.

759. Provencio M, Serna-Blasco R, Nadal E, et al. Overall survival and biomarker analysis of neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in operable stage IIIa non-small-cell lung cancer (NADIM phase II trial). *J Clin Oncol* 2022;40:2924-2933. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35576508>.

760. Provencio M, Nadal E, Insa A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung cancer (NADIM): an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:1413-1422. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32979984>.

761. Daly ME, Singh N, Ismaila N, et al. Management of stage III non-small-cell lung cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2022;40:1356-1384. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34936470>.

762. Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1990;323:940-945. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2169587>.

763. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1847977>.



764. Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O, et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992;326:524-530. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1310160>.

765. 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:

766. Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, et al. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1210-1215. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8780630>.

767. Liu T, Mu Y, Dang J, Li G. The role of postoperative radiotherapy for completely resected pIIA-N2 non-small cell lung cancer patients with different clinicopathological features: a systemic review and meta-analysis. *J Cancer* 2019;10:3941-3949. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31417638>.

768. Hancock JG, Rosen JE, Antonicelli A, et al. Impact of adjuvant treatment for microscopic residual disease after non-small cell lung cancer surgery. *Ann Thorac Surg* 2015;99:406-413. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25528723>.

769. Burdett S, Stewart L, Group PM-a. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: update of an individual patient data meta-analysis. *Lung Cancer* 2005;47:81-83. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15603857>.

770. Sause W, Kolesar P, Taylor SI, et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest* 2000;117:358-364. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10669675>.

771. O'Rourke N, Roque IFM, Farre Bernado N, Macbeth F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD002140. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20556756>.

772. Baumann M, Herrmann T, Koch R, et al. Final results of the randomized phase III CHARTWEL-trial (ARO 97-1) comparing hyperfractionated-accelerated versus conventionally fractionated radiotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Radiother Oncol* 2011;100:76-85. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21757247>.

773. Mauguen A, Le Pechoux C, Saunders MI, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012;30:2788-2797. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22753901>.

774. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, et al. Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e314S-e340S. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649445>.

775. Atagi S, Kawahara M, Yokoyama A, et al. Thoracic radiotherapy with or without daily low-dose carboplatin in elderly patients with non-small-cell lung cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial by the Japan Clinical Oncology Group (JCOG0301). *Lancet Oncol* 2012;13:671-678. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22622008>.

776. Atagi S, Mizusawa J, Ishikura S, et al. Chemoradiotherapy in elderly patients with non-small-cell lung cancer: Long-term follow-up of a randomized trial (JCOG0301). *Clin Lung Cancer* 2018;19:e619-e627. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29887243>.

777. Rosell R, Gatzemeier U, Betticher DC, et al. Phase III randomised trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a cooperative multinational trial. *Ann Oncol* 2002;13:1539-1549. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12377641>.



778. Senan S, Brade A, Wang LH, et al. PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:953-962. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26811519>.

779. Ezer N, Smith CB, Galsky MD, et al. Cisplatin vs. carboplatin-based chemoradiotherapy in patients >65 years of age with stage III non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2014;112:272-278. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25150635>.

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

781. Belani CP, Choy H, Bonomi P, et al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol* 2005;23:5883-5891. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16087941>.

782. Santana-Davila R, DeVistetty K, Szabo A, et al. Cisplatin and etoposide versus carboplatin and paclitaxel with concurrent radiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer: an analysis of Veterans Health Administration data. *J Clin Oncol* 2015;33:567-574. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25422491>.

783. Choy H, Gerber DE, Bradley JD, et al. Concurrent pemetrexed and radiation therapy in the treatment of patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer: a systematic review of completed and ongoing studies. *Lung Cancer* 2015;87:232-240. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25650301>.

784. Govindan R, Bogart J, Stinchcombe T, et al. Randomized phase II study of pemetrexed, carboplatin, and thoracic radiation with or without cetuximab in patients with locally advanced unresectable non-small-cell

lung cancer: Cancer and Leukemia Group B trial 30407. *J Clin Oncol* 2011;29:3120-3125. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21747084>.

785. Vokes EE, Senan S, Treat JA, Iscoe NA. PROCLAIM: A phase III study of pemetrexed, cisplatin, and radiation therapy followed by consolidation pemetrexed versus etoposide, cisplatin, and radiation therapy followed by consolidation cytotoxic chemotherapy of choice in locally advanced stage III non-small-cell lung cancer of other than predominantly squamous cell histology. *Clin Lung Cancer* 2009;10:193-198. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19443340>.

786. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018;379:2342-2350. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30280658>.

787. Hui R, Ozguroglu M, Villegas A, et al. Patient-reported outcomes with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III, unresectable non-small-cell lung cancer (PACIFIC) : a randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019;20:1670-1680. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31601496>.

788. Smit EF, van Meerbeeck JP, Lianes P, et al. Three-arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group--EORTC 08975. *J Clin Oncol* 2003;21:3909-3917. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14581415>.

789. Zatloukal P, Petruzelka L, Zemanova M, et al. Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. *Lung Cancer* 2004;46:87-98. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15364136>.

790. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18506025>.

791. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11432888>.

792. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92-98. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11784875>.

793. Santana-Davila R, Szabo A, Arce-Lara C, et al. Cisplatin versus carboplatin-based regimens for the treatment of patients with metastatic lung cancer. An analysis of Veterans Health Administration data. *J Thorac Oncol* 2014;9:702-709. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24662458>.

794. Grossi F, Kubota K, Cappuzzo F, et al. Future scenarios for the treatment of advanced non-small cell lung cancer: focus on taxane-containing regimens. *Oncologist* 2010;15:1102-1112. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20930102>.

795. Leighl NB. Treatment paradigms for patients with metastatic non-small-cell lung cancer: first-, second-, and third-line. *Curr Oncol* 2012;19:S52-58. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22787411>.

796. de Marinis F, Rossi A, Di Maio M, et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT) clinical practice guidelines. *Lung Cancer* 2011;73:1-10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21440325>.

797. Danson S, Middleton MR, O'Byrne KJ, et al. Phase III trial of gemcitabine and carboplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin or mitomycin, vinblastine, and cisplatin in patients with advanced nonsmall

cell lung carcinoma. *Cancer* 2003;98:542-553. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12879472>.

798. Booton R, Lorigan P, Anderson H, et al. A phase III trial of docetaxel/carboplatin versus mitomycin C/ifosfamide/cisplatin (MIC) or mitomycin C/vinblastine/cisplatin (MVP) in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial of the British Thoracic Oncology Group (BTOG1). *Ann Oncol* 2006;17:1111-1119. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16603599>.

799. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19433683>.

800. D'Addario G, Pintilie M, Leighl NB, et al. Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol* 2005;23:2926-2936. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15728229>.

801. Greco FA, Spigel DR, Kuzur ME, et al. Paclitaxel/Carboplatin/gemcitabine versus gemcitabine/vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase II/III study of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *Clin Lung Cancer* 2007;8:483-487. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17922972>.

802. Herbst RS, Khuri FR, Lu C, et al. The novel and effective nonplatinum, nontaxane combination of gemcitabine and vinorelbine in advanced nonsmall cell lung carcinoma: potential for decreased toxicity and combination with biological therapy. *Cancer* 2002;95:340-353. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12124835>.

803. Pujol JL, Breton JL, Gervais R, et al. Gemcitabine-docetaxel versus cisplatin-vinorelbine in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a phase III study addressing the case for cisplatin. *Ann Oncol* 2005;16:602-610. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15741225>.



804. Zornosa C, Vandergrift JL, Kalemkerian GP, et al. First-line systemic therapy practice patterns and concordance with NCCN guidelines for patients diagnosed with metastatic NSCLC treated at NCCN institutions. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10:847-856. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22773800>.

805. Pennell NA. Selection of chemotherapy for patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cleve Clin J Med* 2012;79 Electronic Suppl 1:eS46-50. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22614966>.

806. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542-2550. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17167137>.

807. Socinski MA, Schell MJ, Peterman A, et al. Phase III trial comparing a defined duration of therapy versus continuous therapy followed by second-line therapy in advanced-stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1335-1343. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11870177>.

808. Fidias P, Novello S. Strategies for prolonged therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:5116-5123. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21041704>.

809. Scagliotti GV, Park K, Patil S, et al. Survival without toxicity for cisplatin plus pemetrexed versus cisplatin plus gemcitabine in chemonaive patients with advanced non-small cell lung cancer: a risk-benefit analysis of a large phase III study. *Eur J Cancer* 2009;45:2298-2303. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19473833>.

810. Edelman MJ, Le Chevalier T, Soria JC. Maintenance therapy and advanced non-small-cell lung cancer: a skeptic's view. *J Thorac Oncol* 2012;7:1331-1336. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895137>.

811. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice

guideline. *J Clin Oncol* 2014;32:1941-1967. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24733808>.

812. Patel JD, Socinski MA, Garon EB, et al. PointBreak: a randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:4349-4357. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24145346>.

813. Zhu J, Sharma DB, Gray SW, et al. Carboplatin and paclitaxel with vs without bevacizumab in older patients with advanced non-small cell lung cancer. *JAMA* 2012;307:1593-1601. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22511687>.

814. Langer C, Ravelo A, Hazard SJ, et al. Comparison of survival and hospitalization rates between Medicare patients with advanced NSCLC treated with bevacizumab-carboplatin-paclitaxel and carboplatin-paclitaxel: a retrospective cohort study. *Lung Cancer* 2014;86:350-357. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25439437>.

815. Langer CJ, Socinski MA, Patel JD, et al. Isolating the Role of Bevacizumab in Elderly Patients With Previously Untreated Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer: Secondary Analyses of the ECOG 4599 and PointBreak Trials. *Am J Clin Oncol* 2016;39:441-447. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25628268>.

816. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18235124>.

817. Green MR, Manikhas GM, Orlov S, et al. Abraxane, a novel Cremophor-free, albumin-bound particle form of paclitaxel for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006;17:1263-1268. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16740598>.



818. Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30:2055-2062. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22547591>.

819. Felip E, Gridelli C, Baas P, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: consensus on pathology and molecular tests, first-line, second-line, and third-line therapy: 1st ESMO Consensus Conference in Lung Cancer; Lugano 2010. *Ann Oncol* 2011;22:1507-1519. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21536661>.

820. Lilenbaum R, Zukin M, Pereira JR, et al. A randomized phase III trial of single-agent pemetrexed (P) versus carboplatin and pemetrexed (CP) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and performance status (PS) of 2 [abstract]. *J Clin Oncol* 2012;30 (Suppl 15):Abstract 7506. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15_suppl/7506.

821. Langer CJ, O'Byrne KJ, Socinski MA, et al. Phase III trial comparing paclitaxel poliglumex (CT-2103, PPX) in combination with carboplatin versus standard paclitaxel and carboplatin in the treatment of PS 2 patients with chemotherapy-naïve advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008;3:623-630. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18520802>.

822. Lilenbaum R, Villalflor VM, Langer C, et al. Single-agent versus combination chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer and a performance status of 2: prognostic factors and treatment selection based on two large randomized clinical trials. *J Thorac Oncol* 2009;4:869-874. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19487960>.

823. Roth BJ, Krilov L, Adams S, et al. Clinical cancer advances 2012: annual report on progress against cancer from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2013;31:131-161. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23213095>.

824. Zukin M, Barrios CH, Pereira JR, et al. Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small-cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2. *J Clin Oncol* 2013;31:2849-2853. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23775961>.

825. Thatcher N, Hirsch FR, Luft AV, et al. Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:763-774. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26045340>.

826. Goldstein DA, Chen Q, Ayer T, et al. Necitumumab in Metastatic Squamous Cell Lung Cancer: Establishing a Value-Based Cost. *JAMA Oncol* 2015;1:1293-1300. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26313558>.

827. Sandler AB, Johnson DH, Herbst RS. Anti-vascular endothelial growth factor monoclonals in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:4258s-4262s. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15217970>.

828. Giaccone G. Epidermal growth factor receptor inhibitors in the treatment of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3235-3242. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15886311>.

829. Lin JJ, Kennedy E, Sequist LV, et al. Clinical Activity of Alectinib in Advanced RET-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11:2027-2032. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27544060>.

830. Sabari JK, Santini FC, Schram AM, et al. The activity, safety, and evolving role of brigatinib in patients with ALK-rearranged non-small cell lung cancers. *Onco Targets Ther* 2017;10:1983-1992. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28435288>.



831. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018;19:1654-1667. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30413378>.

832. Besse B, Solomon BJ, Felip E, et al. Lorlatinib in patients (Pts) with previously treated ALK+ advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) : Updated efficacy and safety [abstract]. *J Clin Oncol* 2018;36 (15_suppl) :Abstract 9032. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.9032.

833. Shaw AT, Solomon BJ, Besse B, et al. ALK Resistance Mutations and Efficacy of Lorlatinib in Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2019;37:1370-1379. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30892989>.

834. Lassen U, Albert CM, Kummar S, et al. Larotrectinib efficacy and safety in TRK fusion cancer: an expanded clinical dataset showing consistency in an age and tumor agnostic approach [abstract] [abstract]. Presented at the ESMO Congress; October 19-23; Munich, Germany. Abstract 409O.

835. Paik PK, Felip E, Veillon R, et al. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. *N Engl J Med* 2020;383:931-943. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32469185>.

836. Riely GJ, Kris MG, Zhao B, et al. Prospective assessment of discontinuation and reinitiation of erlotinib or gefitinib in patients with acquired resistance to erlotinib or gefitinib followed by the addition of everolimus. *Clin Cancer Res* 2007;13:5150-5155. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17785570>.

837. Kuriyama Y, Kim YH, Nagai H, et al. Disease flare after discontinuation of crizotinib in anaplastic lymphoma kinase-positive lung cancer. *Case Rep Oncol* 2013;6:430-433. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24019783>.

838. Chaft JE, Oxnard GR, Sima CS, et al. Disease flare after tyrosine kinase inhibitor discontinuation in patients with EGFR-mutant lung cancer and acquired resistance to erlotinib or gefitinib: implications for clinical trial design. *Clin Cancer Res* 2011;17:6298-6303. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21856766>.

839. Pop O, Pirvu A, Toffart AC, Moro-Sibilot D. Disease flare after treatment discontinuation in a patient with EML4-ALK lung cancer and acquired resistance to crizotinib. *J Thorac Oncol* 2012;7:e1-2. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22797152>.

840. Gainor JF, Shaw AT, Sequist LV, et al. EGFR Mutations and ALK Rearrangements Are Associated with Low Response Rates to PD-1 Pathway Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis. *Clin Cancer Res* 2016;22:4585-4593. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27225694>.

841. Hida T, Nokihara H, Kondo M, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX) : an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:29-39. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28501140>.

842. Larkins E, Blumenthal GM, Chen H, et al. FDA Approval: Alectinib for the Treatment of Metastatic, ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer Following Crizotinib. *Clin Cancer Res* 2016;22:5171-5176. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27413075>.

843. Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:234-242. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26708155>.

844. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus crizotinib in advanced ALK inhibitor-naive ALK-positive non-small cell lung cancer: Second interim analysis of the phase III ALTA-1L trial. *J Clin Oncol* 2020;38:3592-3603. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32780660>.



845. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus crizotinib in ALK inhibitor-naive advanced ALK-positive NSCLC: final results of phase 3 ALTA-1L trial. *J Thorac Oncol* 2021;16:2091-2108. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34537440>.

846. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, et al. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2017;35:2490-2498. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28475456>.

847. Camidge DR, Tiseo M, Ahn M-J, et al. P3.02a-013 Brigatinib in crizotinib-refractory ALK+ NSCLC: central assessment and updates from ALTA, a pivotal randomized phase 2 trial [abstract]. *J Thorac Oncol* 2017;12:S1167-S1169. Available at: <http://bit.ly/2pCxxKu>.

848. Lim SM, Kim HR, Lee JS, et al. Open-Label, Multicenter, Phase II Study of Ceritinib in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement. *J Clin Oncol* 2017;35:2613-2618. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28520527>.

849. Shaw AT, Kim TM, Crino L, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5) : a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:874-886. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28602779>.

850. Crino L, Ahn MJ, De Marinis F, et al. Multicenter Phase II Study of Whole-Body and Intracranial Activity With Ceritinib in Patients With ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy and Crizotinib: Results From ASCEND-2. *J Clin Oncol* 2016;34:2866-2873. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27432917>.

851. Kazandjian D, Blumenthal GM, Chen HY, et al. FDA approval summary: crizotinib for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer with anaplastic lymphoma kinase rearrangements. *Oncologist* 2014;19:e5-11. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25170012>.

852. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368:2385-2394. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23724913>.

853. Crino L, Kim D, Riely GJ, et al. Initial phase II results with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) : PROFILE 1005 [abstract]. *J Clin Oncol* 2011;29 (Suppl 15) :Abstract 7514. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/7514.

854. Camidge DR, Bang Y, Kwak EL, et al. Progression-free survival (PFS) from a phase I study of crizotinib (PF-02341066) in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract]. *J Clin Oncol* 2011;29 (Suppl 15) :Abstract 2501. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/2501.

855. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21154129>.

856. Frampton JE. Crizotinib: a review of its use in the treatment of anaplastic lymphoma kinase-positive, advanced non-small cell lung cancer. *Drugs* 2013;73:2031-2051. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24288180>.

857. Costa DB, Shaw AT, Ou SH, et al. Clinical Experience With Crizotinib in Patients With Advanced ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases. *J Clin Oncol* 2015;33:1881-1888. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25624436>.

858. Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol* 2012;13:1011-1019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22954507>.

859. Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, et al. Impact of crizotinib on survival in patients with advanced, ALK-positive NSCLC compared with historical controls [abstract]. *J Clin Oncol* 2011;29 (Suppl 15) :Abstract



7507. Available at:

http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/7507.

860. Bang YJ. Treatment of ALK-positive non-small cell lung cancer. Arch Pathol Lab Med 2012;136:1201-1204. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23020724>.

861. Choi YL, Soda M, Yamashita Y, et al. EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors. N Engl J Med 2010;363:1734-1739. Available at:

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

862. Rothenstein JM, Letarte N. Managing treatment-related adverse events associated with Alk inhibitors. Curr Oncol 2014;21:19-26. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24523601>.

863. Brosnan EM, Weickhardt AJ, Lu X, et al. Drug-induced reduction in estimated glomerular filtration rate in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer treated with the ALK inhibitor crizotinib. Cancer 2014;120:664-674. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24258622>.

864. Gandhi L, Ou SI, Shaw AT, et al. Efficacy of alectinib in central nervous system metastases in crizotinib-resistant ALK-positive non-small-cell lung cancer: Comparison of RECIST 1.1 and RANO-HGG criteria. Eur J Cancer 2017;82:27-33. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28646771>.

865. Camidge DR, Kim DW, Tiseo M, et al. Exploratory Analysis of Brigatinib Activity in Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases in Two Clinical Trials. J Clin Oncol 2018;36:2693-2701. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29768119>.

866. Solomon BJ, Bauer TM, Ignatius Ou SH, et al. Post hoc analysis of lorlatinib intracranial efficacy and safety in patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer from the phase III CROWN study. J Clin Oncol 2022;40:3593-3602. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35605188>.

867. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF (V600E) -mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2017;18:1307-1316. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28919011>.

868. Planchard D, Besse B, Kim TM. Updated survival of patients (pts) with previously treated BRAF V600E-mutant advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) who received dabrafenib (D) or D + trametinib (T) in the phase II BRF113928 study [abstract]. J Clin Oncol 2017;35:Abstract 9075. Available at:

http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.9075.

869. Planchard D, Groen HJM, Kim TM, et al. Interim results of a phase II study of the BRAF inhibitor (BRAFi) dabrafenib (D) in combination with the MEK inhibitor trametinib (T) in patients (pts) with BRAF V600E mutated (mut) metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract]. J Clin Oncol 2015;33:Abstract 8006. Available at:

<http://meetinglibrary.asco.org/content/147124-156>.

870. Odogwu L, Mathieu L, Blumenthal G, et al. FDA Approval Summary: Dabrafenib and Trametinib for the Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancers Harboring BRAF V600E Mutations. Oncologist 2018;23:740-745. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29438093>.

871. Planchard D, Kim TM, Mazieres J, et al. Dabrafenib in patients with BRAF (V600E) -positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2016;17:642-650. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27080216>.

872. Chalmers A, Cannon L, Akerley W. Adverse Event Management in Patients with BRAF V600E-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Dabrafenib plus Trametinib. Oncologist 2019;24:963-972. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30598499>.

873. Nelson V, Ziehr J, Agulnik M, Johnson M. Afatinib: emerging next-generation tyrosine kinase inhibitor for NSCLC. Onco Targets Ther



2013;6:135-143. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23493883>.

874. De Greve J, Teugels E, Geers C, et al. Clinical activity of afatinib (BIBW 2992) in patients with lung adenocarcinoma with mutations in the kinase domain of HER2/neu. *Lung Cancer* 2012;76:123-127. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22325357>.

875. FDA approves afatinib for advanced lung cancer. *Oncology (Williston Park)* 2013;27:813-814. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24133833>.

876. Dungo RT, Keating GM. Afatinib: first global approval. *Drugs* 2013;73:1503-1515. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23982599>.

877. West H, Oxnard GR, Doebele RC. Acquired resistance to targeted therapies in advanced non-small cell lung cancer: new strategies and new agents. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2013;272-278. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23714521>.

878. Soria JC, Felip E, Cobo M, et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8) : an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:897-907. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26156651>.

879. Yang JC, Sequist LV, Geater SL, et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol* 2015;16:830-838. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26051236>.

880. Park K, Tan EH, O'Byrne K, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7) : a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17:577-589. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27083334>.

881. Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K, et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol* 2017;28:270-277. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28426106>.

882. Urata Y, Katakami N, Morita S, et al. Randomized Phase III Study Comparing Gefitinib With Erlotinib in Patients With Previously Treated Advanced Lung Adenocarcinoma: WJOG 5108L. *J Clin Oncol* 2016;34:3248-3257. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27022112>.

883. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol* 2011;29:2866-2874. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21670455>.

884. Kazandjian D, Blumenthal GM, Yuan W, et al. FDA Approval of Gefitinib for the Treatment of Patients with Metastatic EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 2016;22:1307-1312. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26980062>.

885. Janne PA, Wang X, Socinski MA, et al. Randomized phase II trial of erlotinib alone or with carboplatin and paclitaxel in patients who were never or light former smokers with advanced lung adenocarcinoma: CALGB 30406 trial. *J Clin Oncol* 2012;30:2063-2069. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22547605>.

886. Masters GA, Temin S, Azzoli CG, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2015;33:3488-3515. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26324367>.

887. Jackman DM, Miller VA, Cioffredi LA, et al. Impact of epidermal growth factor receptor and KRAS mutations on clinical outcomes in previously untreated non-small cell lung cancer patients: results of an



online tumor registry of clinical trials. Clin Cancer Res 2009;15:5267-5273. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19671843>.

888. Gridelli C, Ciardiello F, Gallo C, et al. First-line erlotinib followed by second-line cisplatin-gemcitabine chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the TORCH randomized trial. J Clin Oncol 2012;30:3002-3011. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22778317>.

889. Burotto M, Manasanch EE, Wilkerson J, Fojo T. Gefitinib and erlotinib in metastatic non-small cell lung cancer: a meta-analysis of toxicity and efficacy of randomized clinical trials. Oncologist 2015;20:400-410. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25795635>.

890. Haspinger ER, Agustoni F, Torri V, et al. Is there evidence for different effects among EGFR-TKIs? Systematic review and meta-analysis of EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) versus chemotherapy as first-line treatment for patients harboring EGFR mutations. Crit Rev Oncol Hematol 2015;94:213-227. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25523487>.

891. Nakagawa K, Garon EB, Seto T, et al. Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY) : a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019;20:1655-1669. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31591063>.

892. Kawashima Y, Fukuhara T, Saito H, et al. Bevacizumab plus erlotinib versus erlotinib alone in Japanese patients with advanced, metastatic, EGFR-mutant non-small-cell lung cancer (NEJ026) : overall survival analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. Lancet Respir Med 2022;10:72-82. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34454653>.

893. Saito H, Fukuhara T, Furuya N, et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026) : interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol

2019;20:625-635. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30975627>.

894. Sequist LV, Joshi VA, Janne PA, et al. Response to treatment and survival of patients with non-small cell lung cancer undergoing somatic EGFR mutation testing. Oncologist 2007;12:90-98. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17285735>.

895. Inoue A, Kobayashi K, Usui K, et al. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. J Clin Oncol 2009;27:1394-1400. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19224850>.

896. Thatcher N, Goldschmidt JH, Thomas M, et al. Efficacy and Safety of the Biosimilar ABP 215 Compared with Bevacizumab in Patients with Advanced Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (MAPLE) : A Randomized, Double-blind, Phase III Study. Clin Cancer Res 2019;25:2088-2095. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30617139>.

897. Reinmuth N, Bryl M, Bondarenko I, et al. PF-06439535 (a Bevacizumab Biosimilar) Compared with Reference Bevacizumab (Avastin (R)) , Both Plus Paclitaxel and Carboplatin, as First-Line Treatment for Advanced Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Double-Blind Study. BioDrugs 2019;33:555-570. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31338773>.

898. Melosky B, Reardon DA, Nixon AB, et al. Bevacizumab biosimilars: scientific justification for extrapolation of indications. Future Oncol 2018;14:2507-2520. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29690784>.

899. Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, et al. Biosimilars: the science of extrapolation. Blood 2014;124:3191-3196. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25298038>.



900. Weise M, Bielsky MC, De Smet K, et al. Biosimilars: what clinicians should know. *Blood* 2012;120:5111-5117. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23093622>.

901. Mok TS, Cheng Y, Zhou X, et al. Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. *J Clin Oncol* 2018;36:2244-2250. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29864379>.

902. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050) : a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1454-1466. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28958502>.

903. Mok TS, Cheng Y, Zhou X, et al. Updated Overall Survival in a Randomized Study Comparing Dacomitinib with Gefitinib as First-Line Treatment in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. *Drugs* 2021;81:257-266. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33331989>.

904. Ricciuti B, Chiari R, Chiarini P, et al. Osimertinib (AZD9291) and CNS Response in Two Radiotherapy-Naive Patients with EGFR-Mutant and T790M-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Drug Investig* 2016;36:683-686. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27177916>.

905. Ramalingam SS, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, et al. Osimertinib versus standard-of-care EGFR-TKI as first-line treatment in patients with EGFRm advanced NSCLC: FLAURA [abstract] [abstract]. Presented at the ESMO Congress; Madrid. Abstract LBA2_PR.

906. Ramalingam SS, Yang JC, Lee CK, et al. Osimertinib As First-Line Treatment of EGFR Mutation-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:841-849. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28841389>.

907. Schoenfeld AJ, Arbour KC, Rizvi H, et al. Severe immune-related adverse events are common with sequential PD- (L) 1 blockade and osimertinib. *Ann Oncol* 2019;30:839-844. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30847464>.

908. Oshima Y, Tanimoto T, Yuji K, Tojo A. EGFR-TKI-Associated Interstitial Pneumonitis in Nivolumab-Treated Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol* 2018;4:1112-1115. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29327061>.

909. Yang JCH, Kim SW, Kim DW, et al. Osimertinib in patients with epidermal growth factor receptor mutation-positive non-small-cell lung cancer and leptomeningeal metastases: The BLOOM study. *J Clin Oncol* 2020;38:538-547. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31809241>.

910. Yang JC-H, Cho BC, Kim D-W, et al. Osimertinib for patients (pts) with leptomeningeal metastases (LM) from EGFR-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC) : Updated results from the BLOOM study [abstract]. *J Clin Oncol* 2017;35 (15) :Abstract 2020. Available at:

http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.2020.

911. Merker JD, Oxnard GR, Compton C, et al. Circulating Tumor DNA Analysis in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology and College of American Pathologists Joint Review. *J Clin Oncol* 2018;36:1631-1641. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29504847>.

912. Oxnard GR, Thress KS, Alden RS, et al. Association Between Plasma Genotyping and Outcomes of Treatment With Osimertinib (AZD9291) in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:3375-3382. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27354477>.

913. Sacher AG, Paweletz C, Dahlberg SE, et al. Prospective Validation of Rapid Plasma Genotyping for the Detection of EGFR and KRAS Mutations in Advanced Lung Cancer. *JAMA Oncol* 2016;2:1014-1022. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27055085>.



914. Hochmair MJ, Holzer S, Filipits M, et al. EGFR T790M resistance mutation in NSCLC: Real-life data of patients treated with osimertinib [abstract]. J Clin Oncol 2016;34:Abstract e20572. Available at:

915. Reichegger H, Jochum W, Forbs D, et al. Rapid Intracranial Response to Osimertinib in a Patient with Epidermal Growth Factor Receptor T790M-Positive Adenocarcinoma of the Lung. Oncol Res Treat 2016;39:461-463. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27486808>.

916. Ballard P, Yates JW, Yang Z, et al. Preclinical comparison of osimertinib with other EGFR-TKIs in EGFR-mutant NSCLC brain metastases models, and early evidence of clinical brain metastases activity. Clin Cancer Res 2016;22:5130-5140. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27435396>.

917. Janjigian YY, Smit EF, Groen HJ, et al. Dual inhibition of EGFR with afatinib and cetuximab in kinase inhibitor-resistant EGFR-mutant lung cancer with and without T790M mutations. Cancer Discov 2014;4:1036-1045. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25074459>.

918. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX) : an open-label randomised phase III trial. Lancet 2009;373:1525-1531. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19410716>.

919. Li BT, Shen R, Buonocore D, et al. Ado-trastuzumab emtansine in patients with HER2 mutant lung cancers: Results from a phase II basket trial. J Clin Oncol 2017;35:Abstract 8510. Available at:
http://abstracts.asco.org/199/AbstView_199_193079.html.

920. Iwama E, Zenke Y, Sugawara S, et al. Trastuzumab emtansine for patients with non-small cell lung cancer positive for human epidermal growth factor receptor 2 exon-20 insertion mutations. Eur J Cancer 2022;162:99-106. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34959152>.

921. Tsurutani J, Iwata H, Krop I, et al. Targeting HER2 with Trastuzumab Deruxtecan: A Dose-Expansion, Phase I Study in Multiple Advanced Solid Tumors. Cancer Discov 2020;10:688-701. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32213540>.

922. Smit EF, Nakagawa K, Nagasaka M, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients with HER2-mutated metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) : Interim results of DESTINY-Lung01. Journal of Clinical Oncology 2020;38:9504-9504. Available at:
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9504.

923. Cappuzzo F, Bemis L, Varella-Garcia M. HER2 mutation and response to trastuzumab therapy in non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2006;354:2619-2621. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16775247>.

924. Mazieres J, Peters S, Lepage B, et al. Lung cancer that harbors an HER2 mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives. J Clin Oncol 2013;31:1997-2003. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23610105>.

925. Guisier F, Dubos-Arvis C, Vinas F, et al. Efficacy and Safety of Anti-PD-1 Immunotherapy in Patients With Advanced NSCLC With BRAF, HER2, or MET Mutations or RET Translocation: GFPC 01-2018. J Thorac Oncol 2020;15:628-636. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31945494>.

926. Garon EB, Heist RS, Seto T, et al. CT082 - Capmatinib in METex14-mutated (mut) advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) : Results from the phase II GEOMETRY mono-1 study, including efficacy in patients (pts) with brain metastases (BM) [abstract]. Presented at the ACCR Annual Meeting 2020 (virtual). Abstract CT082.

927. Schuler MH, Berardi R, Lim W-T, et al. Phase (Ph) I study of the safety and efficacy of the cMET inhibitor capmatinib (INC280) in patients (pts) with advanced cMET+ non-small cell lung cancer (NSCLC). Journal of Clinical Oncology 2016;34:9067-9067. Available at:
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.9067.



928. Le X, Sakai H, Felip E, et al. Tepotinib efficacy and safety in patients with MET exon 14 skipping NSCLC: Outcomes in patient subgroups from the VISION study with relevance for clinical practice. *Clin Cancer Res* 2022;28:1117-1126. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34789481>.

929. Doebele RC, Ahn M-J, Siena S, et al. OA02.01: Efficacy and safety of entrectinib in locally advanced or metastatic ROS1-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract]. *J Thorac Oncol* 2018;13:S321-S322.

Available at: [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(18\)31197-3/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(18)31197-3/fulltext).

930. Drilon AE, Sima CS, Somwar R, et al. Phase II study of cabozantinib for patients with advanced RET-rearranged lung cancers [abstract]. *J Clin Oncol* 2015;33:Abstract 8007. Available at:

<http://meetinglibrary.asco.org/content/147349-156>.

931. Drilon A, Oxnard G, Wirth L, et al. PL02.08 Registrational Results of LIBRETTO-001: A Phase 1/2 Trial of LOXO-292 in Patients with RET Fusion-Positive Lung Cancers. *Journal of Thoracic Oncology* 2019;14:S6-S7. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.08.059>.

932. Michels S, Massuti B, Schildhaus HU, et al. Safety and Efficacy of Crizotinib in Patients With Advanced or Metastatic ROS1-Rearranged Lung Cancer (EUCROSS) : A European Phase II Clinical Trial. *J Thorac Oncol* 2019;14:1266-1276. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30978502>.

933. Wu YL, Yang JC, Kim DW, et al. Phase II Study of Crizotinib in East Asian Patients With ROS1-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:1405-1411. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29596029>.

934. Liu D, Offin M, Harnicar S, et al. Entrectinib: an orally available, selective tyrosine kinase inhibitor for the treatment of NTRK, ROS1, and ALK fusion-positive solid tumors. *Ther Clin Risk Manag* 2018;14:1247-1252. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30050303>.

935. Schneider JL, Muzikansky A, Lin JJ, et al. A phase 2 study of lorlatinib in patients with ROS1-rearranged lung cancer with brain-only progression on crizotinib. *JTO Clin Res Rep* 2022;3:100347. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35815322>.

936. Lin JJ, Choudhury NJ, Yoda S, et al. Spectrum of mechanisms of resistance to crizotinib and lorlatinib in ROS1 fusion-positive lung cancer. *Clin Cancer Res* 2021;27:2899-2909. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33685866>.

937. Cohen MH, Gootenberg J, Keegan P, Pazdur R. FDA drug approval summary: bevacizumab (Avastin) plus Carboplatin and Paclitaxel as first-line treatment of advanced/metastatic recurrent nonsquamous non-small cell lung cancer. *Oncologist* 2007;12:713-718. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17602060>.

938. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL) : a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2014;384:665-673. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24933332>.

939. Larkins E, Sceapura B, Blumenthal GM, et al. U.S. Food and Drug Administration Approval Summary: Ramucirumab for the Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Following Disease Progression On or After Platinum-Based Chemotherapy. *Oncologist* 2015;20:1320-1325. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26446239>.

940. Choi W, Park SY, Lee Y, et al. The clinical impact of capmatinib in the treatment of advanced non-small cell lung cancer with MET Exon 14 skipping mutation or gene amplification. *Cancer Res Treat* 2021;53:1024-1032. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33540494>.

941. Camidge DR, Otterson GA, Clark JW, et al. Crizotinib in patients with MET-amplified NSCLC. *J Thorac Oncol* 2021;16:1017-1029. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33676017>.



942. Imakita T, Fujita K, Kanai O, et al. Small cell transformation of non-small cell lung cancer under immunotherapy: Case series and literature review. *Thorac Cancer* 2021;12:3062-3067. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34622569>.

943. Hanna NH, Schneider BJ, Temin S, et al. Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020;38:1608-1632. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31990617>.

944. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042) : a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2019;393:1819-1830. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30955977>.

945. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK) : a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389:255-265. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27979383>.

946. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010) : a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1540-1550. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26712084>.

947. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018;36:1714-1768. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29442540>.

948. Davies M, Duffield EA. Safety of checkpoint inhibitors for cancer treatment: strategies for patient monitoring and management of immune-mediated adverse events. *Immunotargets Ther* 2017;6:51-71. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28894725>.

949. Cascone T, Weissferdt A, Godoy MCB, et al. Nodal immune flare mimics nodal disease progression following neoadjuvant immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer. *Nat Commun* 2021;12:5045. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34413300>.

950. Cousin S, Toulmonde M, Kind M, et al. Pulmonary sarcoidosis induced by the anti-PD1 monoclonal antibody pembrolizumab. *Ann Oncol* 2016;27:1178-1179. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27091806>.

951. Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and Immune-Related Response in Solid Tumors. *J Clin Oncol* 2015;33:3541-3543. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26261262>.

952. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018;378:2288-2301. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29863955>.

953. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med* 2020;383:1328-1339. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32997907>.

954. Spigel DR, De Marinis F, Giaccone G, et al. IMpower110: Interim OS analysis of a phase III study of atezolizumab (atezo) vs platinum-based chemotherapy (chemo) as 1L treatment (tx) in PD-L1–selected NSCLC [abstract] *Ann Oncol* 2019;30 (suppl_5) :Abstract 6256. Available at: <https://tinyurl.com/yacn39pe>.

955. Herbst R, De Marinis F, Giaccone G, et al. Clinical Efficacy of Atezolizumab in Biomarker Subgroups by SP142, SP263 and 22C3 PD-L1 Immunohistochemistry Assays and by Blood Tumour Mutational Burden: Results From the IMpower110 Study [abstract]. *European Society For Medical Oncology (ESMO) Immuno-Oncology Congress Geneva, Switzerland; 2019:Abstract 325*. Available at: <https://tinyurl.com/y8wryaku>.



956. Reck M, Mok TSK, Nishio M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150) : key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2019;7:387-401. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30922878>.

957. West H, McCleod M, Hussein M, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130) : a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:924-937. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31122901>.

958. Barlesi F, Park K, Ciardiello F. Primary analysis from OAK, a randomized phase III study comparing atezolizumab with docetaxel in 2L/3L NSCLC [abstract] [abstract]. Presented at the 2016 Annual Meeting European Society for Medical Oncology (ESMO) Copenhagen, Denmark. Abstract LBA44.

959. Gogishvili M, Melkadze T, Makharadze T, et al. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. *Nat Med* 2022;28:2374-2380. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36008722>.

960. Wei J, van der Wekken AJ, Saber A, et al. Mutations in EMT-Related Genes in ALK Positive Crizotinib Resistant Non-Small Cell Lung Cancers. *Cancers (Basel)* 2018;10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29300322>.

961. Paz-Ares LG, Ramalingam SS, Ciuleanu TE, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in advanced NSCLC: 4-year outcomes from the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 227 part 1 trial. *J Thorac Oncol* 2022;17:289-308. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34648948>.

962. Reck M, Ciuleanu T-E, Dols MC, et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs

4 cycles chemo as first-line (1L) treatment (tx) for stage IV/recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC) : CheckMate 9LA. *Journal of Clinical Oncology* 2020;38:9501-9501. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9501.

963. Reck M, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy versus chemotherapy alone (four cycles) in advanced non-small-cell lung cancer: CheckMate 9LA 2-year update. *ESMO Open* 2021;6:100273. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34607285>.

964. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA) : an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:198-211. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33476593>.

965. Horn L, Spigel DR, Vokes EE, et al. Nivolumab versus docetaxel in previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer: Two-year outcomes from two randomized, open-label, phase III trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol* 2017;35:3924-3933. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29023213>.

966. Kazandjian D, Suzman DL, Blumenthal G, et al. FDA Approval Summary: Nivolumab for the Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With Progression On or After Platinum-Based Chemotherapy. *Oncologist* 2016;21:634-642. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26984449>.

967. Melosky B, Chu Q, Juergens R, et al. Pointed Progress in Second-Line Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Rapidly Evolving Field of Checkpoint Inhibition. *J Clin Oncol* 2016;34:1676-1688. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26884577>.

968. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, et al. Incidence of Programmed Cell Death 1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Patients With Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2016;2:1607-1616. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27540850>.



969. Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol* 2017;35:709-717. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27646942>.

970. Sgambato A, Casaluce F, Sacco PC, et al. Anti PD-1 and PDL-1 Immunotherapy in the Treatment of Advanced Non- Small Cell Lung Cancer (NSCLC) : A Review on Toxicity Profile and its Management. *Curr Drug Saf* 2016;11:62-68. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26412670>.

971. Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, et al. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:2004-2012. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25897158>.

972. Rizvi NA, Mazieres J, Planchard D, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063) : a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2015;16:257-265. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25704439>.

973. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *J Clin Oncol* 2015;33:1974-1982. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25605845>.

974. Chapman PB, D'Angelo SP, Wolchok JD. Rapid eradication of a bulky melanoma mass with one dose of immunotherapy. *N Engl J Med* 2015;372:2073-2074. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25891305>.

975. Khoja L, Butler MO, Kang SP, et al. Pembrolizumab. *J Immunother Cancer* 2015;3:36. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26288737>.

976. Pai-Scherf L, Blumenthal GM, Li H, et al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer:

First-Line Therapy and Beyond. *Oncologist* 2017;22:1392-1399. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28835513>.

977. Garassino M, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. OA04.06 Evaluation of TMB IN KEYNOTE-189: pembrolizumab plus chemotherapy vs placebo plus chemotherapy for nonsquamous NSCLC [abstract]. 2019 World Conference on Lung Cancer (WCLC). Barcelona, Spain: International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) 2019:Abstract: OA04.06. Available at: <https://www.iaslc.org/About-IASLC/News-Detail/keynote-189-tumor-mutational-burden-not-significantly-associated-with-efficacy-of-pembrolizumab>.

978. Paz-Ares LG, Luft A, Tafreshi A, et al. Phase 3 study of carboplatin-paclitaxel/nab-paclitaxel (Chemo) with or without pembrolizumab for patients with metastatic squamous non-small cell lung cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2018;36:Abstract 105. Available at: http://abstracts.asco.org/214/AbstView_214_228023.html.

979. Borghaei H, Langer CJ, Paz-Ares L, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with advanced non-small cell lung cancer without tumor PD-L1 expression: A pooled analysis of 3 randomized controlled trials. *Cancer* 2020;126:4867-4877. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32914866>.

980. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2040-2051. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30280635>.

981. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;372:2018-2028. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25891174>.

982. Sul J, Blumenthal GM, Jiang X, et al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Whose Tumors Express Programmed Death-Ligand 1. *Oncologist* 2016;21:643-650. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27026676>.



983. Rizvi NA, Cho BC, Reinmuth N, et al. Durvalumab with or without tremelimumab vs standard chemotherapy in first-line treatment of metastatic non-small cell lung cancer: the MYSTIC phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2020;6:661-674. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32271377>.

984. Johnson ML, Cho BC, Luft A, et al. Durvalumab with or without tremelimumab in combination with chemotherapy as first-line therapy for metastatic non-small-cell lung cancer: The phase III POSEIDON study. *J Clin Oncol* 2023;41:1213-1227. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36327426>.

985. Peters S, Cho BC, Luft A, et al. OA15.04 Association between KRAS/STK11/KEAP1 mutations and outcomes in POSEIDON: Durvalumab ± tremelimumab + chemotherapy in mNSCLC [abstract]. *J Thorac Oncol* 2022;17:S39-S41. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1556086422004142>.

986. Gridelli C, de Marinis F, Di Maio M, et al. Maintenance treatment of advanced non-small-cell lung cancer: results of an international expert panel meeting of the Italian association of thoracic oncology. *Lung Cancer* 2012;76:269-279. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22266040>.

987. Hashemi-Sadraei N, Pennell NA. Advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) : maintenance therapy for all? *Curr Treat Options Oncol* 2012;13:478-490. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22972369>.

988. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT) : a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13:247-255. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22341744>.

989. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed

versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:2895-2902. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23835707>.

990. Patel JD, Hensing TA, Rademaker A, et al. Phase II study of pemetrexed and carboplatin plus bevacizumab with maintenance pemetrexed and bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3284-3289. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19433684>.

991. Barlesi F, Scherpereel A, Gorbunova V, et al. Maintenance bevacizumab-pemetrexed after first-line cisplatin-pemetrexed-bevacizumab for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of the AVAPERL (MO22089) randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2014;25:1044-1052. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24585722>.

992. Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A, et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAPERL (MO22089). *J Clin Oncol* 2013;31:3004-3011. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23835708>.

993. Nadler E, Yu E, Ravelo A, et al. Bevacizumab treatment to progression after chemotherapy: outcomes from a U.S. community practice network. *Oncologist* 2011;16:486-496. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21441299>.

994. 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/cqi/content/abstract/28/15_suppl/7507.

995. Brodowicz T, Krzakowski M, Zwitter M, et al. Cisplatin and gemcitabine first-line chemotherapy followed by maintenance gemcitabine



or best supportive care in advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial. *Lung Cancer* 2006;52:155-163. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16569462>.

996. Gerber DE, Schiller JH. Maintenance chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: new life for an old idea. *J Clin Oncol* 2013;31:1009-1020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23401441>.

997. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2010;11:521-529. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20493771>.

998. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009;374:1432-1440. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19767093>.

999. Cohen MH, Cortazar P, Justice R, Pazdur R. Approval summary: pemetrexed maintenance therapy of advanced/metastatic nonsquamous, non-small cell lung cancer (NSCLC). *Oncologist* 2010;15:1352-1358. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21148615>.

1000. Cicens S, Geater SL, Petrov P, et al. Maintenance erlotinib versus erlotinib at disease progression in patients with advanced non-small-cell lung cancer who have not progressed following platinum-based chemotherapy (IUNO study). *Lung Cancer* 2016;102:30-37. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27987585>.

1001. Rittmeyer A. Quality of Life in Patients with NSCLC Receiving Maintenance Therapy. *Cancers (Basel)* 2015;7:950-962. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26035509>.

1002. Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP, et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*

2009;27:591-598. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19075278>.

1003. Coate LE, Shepherd FA. Maintenance therapy in advanced non-small cell lung cancer: evolution, tolerability and outcomes. *Ther Adv Med Oncol* 2011;3:139-157. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21904577>.

1004. Rigotti NA, Regan S, Levy DE, et al. Sustained care intervention and postdischarge smoking cessation among hospitalized adults: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:719-728. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25138333>.

1005. Stead LF, Hartmann-Boyce J, Perera R, Lancaster T. Telephone counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD002850. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23934971>.

1006. Stead LF, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD008286. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23076944>.

1007. Patterson GA, Ginsberg RJ, Poon PY, et al. A prospective evaluation of magnetic resonance imaging, computed tomography, and mediastinoscopy in the preoperative assessment of mediastinal node status in bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;94:679-684. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3669696>.

1008. Gonzalez-Stawinski GV, Lemaire A, Merchant F, et al. A comparative analysis of positron emission tomography and mediastinoscopy in staging non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:1900-1905. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14688703>.

1009. Tournoy KG, Maddens S, Gosselin R, et al. Integrated FDG-PET/CT does not make invasive staging of the intrathoracic lymph nodes in non-small cell lung cancer redundant: a prospective study. *Thorax*



2007;62:696-701. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17687098>.

1010. Meyers BF, Haddad F, Siegel BA, et al. Cost-effectiveness of routine mediastinoscopy in computed tomography- and positron emission tomography-screened patients with stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:822-829; discussion 822-829. Available at:

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

1011. Dillemans B, Deneffe G, Verschakelen J, Decramer M. Value of computed tomography and mediastinoscopy in preoperative evaluation of mediastinal nodes in non-small cell lung cancer. A study of 569 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994;8:37-42. Available at:

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

1012. Arita T, Kuramitsu T, Kawamura M, et al. Bronchogenic carcinoma: incidence of metastases to normal sized lymph nodes. *Thorax* 1995;50:1267-1269. Available at:

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

1013. McCloud 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:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1732943>.

1014. Seely JM, Mayo JR, Miller RR, Muller NL. T1 lung cancer: prevalence of mediastinal nodal metastases and diagnostic accuracy of CT. *Radiology* 1993;186:129-132. Available at:

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

1015. Kerr KM, Lamb D, Wathen CG, et al. Pathological assessment of mediastinal lymph nodes in lung cancer: implications for non-invasive mediastinal staging. *Thorax* 1992;47:337-341. Available at:

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

1016. Chin R, Jr., Ward R, Keyes JW, et al. Mediastinal staging of non-small-cell lung cancer with positron emission tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:2090-2096. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8520780>.

1017. 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:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10510001>.

1018. De Leyn P, Stroobants S, De Wever W, et al. Prospective comparative study of integrated positron emission tomography-computed tomography scan compared with remediastinoscopy in the assessment of residual mediastinal lymph node disease after induction chemotherapy for mediastinoscopy-proven stage IIIA-N2 Non-small-cell lung cancer: a Leuven Lung Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 2006;24:3333-3339. Available at:

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

1019. Cerfolio RJ, Bryant AS, Ojha B. Restaging patients with N2 (stage IIIa) non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: a prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:1229-1235. Available at:

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

1020. 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:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19581636>.

1021. Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, et al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. *N Engl J Med* 2000;343:254-261. Available at:

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

1022. 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.

1023. Fischer B, Lassen U, Mortensen J, et al. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. *N Engl J Med* 2009;361:32-39. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19571281>.

1024. De Wever W, Stroobants S, Coolen J, Verschakelen JA. Integrated PET/CT in the staging of nonsmall cell lung cancer: technical aspects and



clinical integration. *Eur Respir J* 2009;33:201-212. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19118231>.

1025. Darling GE, Maziak DE, Incelet RI, et al. Positron emission tomography-computed tomography compared with invasive mediastinal staging in non-small cell lung cancer: results of mediastinal staging in the early lung positron emission tomography trial. *J Thorac Oncol* 2011;6:1367-1372. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21587082>.

1026. Yasufuku K, Pierre A, Darling G, et al. A prospective controlled trial of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142:1393-1400 e1391. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21963329>.

1027. Annema JT, van Meerbeeck JP, Rintoul RC, et al. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2010;304:2245-2252. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21098770>.

1028. Tournoy KG, Keller SM, Annema JT. Mediastinal staging of lung cancer: novel concepts. *Lancet Oncol* 2012;13:e221-229. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22554550>.

1029. Vilman P, Krasnik M, Larsen SS, et al. Transesophageal endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) biopsy: a combined approach in the evaluation of mediastinal lesions. *Endoscopy* 2005;37:833-839. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16116534>.

1030. Yasufuku K, Nakajima T, Motoori K, et al. Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography, and CT for lymph node staging of lung cancer. *Chest* 2006;130:710-718. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16963667>.

1031. Ernst A, Eberhardt R, Krasnik M, Herth FJ. Efficacy of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of hilar

lymph nodes for diagnosing and staging cancer. *J Thorac Oncol* 2009;4:947-950. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19590457>.

1032. Rintoul RC, Tournoy KG, El Daly H, et al. EBUS-TBNA for the clarification of PET positive intra-thoracic lymph nodes—an international multi-centre experience. *J Thorac Oncol* 2009;4:44-48. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19096305>.

1033. Defranchi SA, Edell ES, Daniels CE, et al. Mediastinoscopy in patients with lung cancer and negative endobronchial ultrasound guided needle aspiration. *Ann Thorac Surg* 2010;90:1753-1757. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21095301>.

1034. Medford AR, Bennett JA, Free CM, Agrawal S. Mediastinal staging procedures in lung cancer: EBUS, TBNA and mediastinoscopy. *Curr Opin Pulm Med* 2009;15:334-342. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19395972>.

1035. Mayr NA, Hussey DH, Yuh WT. Cost-effectiveness of high-contrast-dose MR screening of asymptomatic brain metastasis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:215-217. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7755752>.

1036. Videtic GM, Chang JY, Chetty IJ, et al. ACR appropriateness Criteria (R) early-stage non-small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2014;37:201-207. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25180631>.

1037. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11823705>.

1038. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11241082>.

1039. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18367406>.

1040. Gandara DR, Chansky K, Albain KS, et al. Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer: phase II Southwest Oncology Group Study S9504. J Clin Oncol 2003;21:2004-2010. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12743155>.

1041. Nakagawa T, Okumura N, Miyoshi K, et al. Prognostic factors in patients with ipsilateral pulmonary metastasis from non-small cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg 2005;28:635-639. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16126398>.

1042. Lee JG, Lee CY, Kim DJ, et al. Non-small cell lung cancer with ipsilateral pulmonary metastases: prognosis analysis and staging assessment. Eur J Cardiothorac Surg 2008;33:480-484. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18249000>.

1043. Bhaskarla A, Tang PC, Mashtare T, et al. Analysis of second primary lung cancers in the SEER database. J Surg Res 2010;162:1-6. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20400118>.

1044. Aziz TM, Saad RA, Glasser J, et al. The management of second primary lung cancers. A single centre experience in 15 years. Eur J Cardiothorac Surg 2002;21:527-533. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11888775>.

1045. Adebonojo SA, Moritz DM, Danby CA. The results of modern surgical therapy for multiple primary lung cancers. Chest 1997;112:693-701. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9315801>.

1046. Nakata M, Sawada S, Yamashita M, et al. Surgical treatments for multiple primary adenocarcinoma of the lung. Ann Thorac Surg 2004;78:1194-1199. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15464469>.

1047. Ginsberg MS, Griff SK, Go BD, et al. Pulmonary nodules resected at video-assisted thoracoscopic surgery: etiology in 426 patients. Radiology 1999;213:277-282. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10540672>.

1048. Allen MS. Multiple benign lung tumors. Semin Thorac Cardiovasc Surg 2003;15:310-314. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12973710>.

1049. Asamura H. Multiple primary cancers or multiple metastases, that is the question. J Thorac Oncol 2010;5:930-931. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20581574>.

1050. Girard N, Deshpande C, Azzoli CG, et al. Use of epidermal growth factor receptor/Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homolog mutation testing to define clonal relationships among multiple lung adenocarcinomas: comparison with clinical guidelines. Chest 2010;137:46-52. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19376842>.

1051. Han HS, Eom DW, Kim JH, et al. EGFR mutation status in primary lung adenocarcinomas and corresponding metastatic lesions: discordance in pleural metastases. Clin Lung Cancer 2011;12:380-386. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21729655>.

1052. Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung cancers. J Thorac Cardiovasc Surg 1975;70:606-612. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/170482>.

1053. Patel SB, Kadi W, Walts AE, et al. Next-Generation Sequencing: A Novel Approach to Distinguish Multifocal Primary Lung Adenocarcinomas from Intrapulmonary Metastases. J Mol Diagn 2017;19:870-880. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28866070>.



1054. Zheng R, Shen Q, Mardekian S, et al. Molecular profiling of key driver genes improves staging accuracy in multifocal non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2020;160:e71-e79. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32007245>.

1055. Liu C, Liu C, Zou X, et al. Next-generation sequencing facilitates differentiating between multiple primary lung cancer and intrapulmonary metastasis: a case series. *Diagn Pathol* 2021;16:21. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33706781>.

1056. Chang YL, Wu CT, Lee YC. Surgical treatment of synchronous multiple primary lung cancers: experience of 92 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:630-637. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17723810>.

1057. Tanvetyanon T, Robinson L, Sommers KE, et al. Relationship between tumor size and survival among patients with resection of multiple synchronous lung cancers. *J Thorac Oncol* 2010;5:1018-1024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20453687>.

1058. Rea F, Zuin A, Callegaro D, et al. Surgical results for multiple primary lung cancers. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;20:489-495. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11509268>.

1059. Gibbs IC, Loo BW, Jr. CyberKnife stereotactic ablative radiotherapy for lung tumors. *Technol Cancer Res Treat* 2010;9:589-596. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21070081>.

1060. Godoy MC, Naidich DP. Subsolid pulmonary nodules and the spectrum of peripheral adenocarcinomas of the lung: recommended interim guidelines for assessment and management. *Radiology* 2009;253:606-622. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19952025>.

1061. Pearson FG, DeLarue NC, Ilves R, et al. Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with resectable cancer of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982;83:1-11. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7054602>.

1062. Rice TW. Thoracoscopy in the staging of thoracic malignancies. In: Kaiser LR, Daniel TM, eds. *Thoracoscopic Surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1993:153-162.

1063. Gandara DR, Chansky K, Albain KS, et al. Long-term survival with concurrent chemoradiation therapy followed by consolidation docetaxel in stage IIIB non-small-cell lung cancer: a phase II Southwest Oncology Group Study (S9504). *Clin Lung Cancer* 2006;8:116-121. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17026812>.

1064. 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/cqi/content/abstract/26/15_suppl/7519.

1065. Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, et al. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol* 2008;26:5755-5760. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19001323>.

1066. 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/cqi/content/abstract/25/18_suppl/7512.

1067. Decker DA, Dines DE, Payne WS, et al. The significance of a cytologically negative pleural effusion in bronchogenic carcinoma. *Chest* 1978;74:640-642. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/216532>.

1068. Feller-Kopman DJ, Reddy CB, DeCamp MM, et al. Management of Malignant Pleural Effusions. An Official ATS/STS/STR Clinical Practice



Guideline. Am J Respir Crit Care Med 2018;198:839-849. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30272503>.

1069. Demmy TL, Gu L, Burkhalter JE, et al. Optimal management of malignant pleural effusions (results of CALGB 30102). J Natl Compr Canc Netw 2012;10:975-982. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22878823>.

1070. de Vin T, Engels B, Gevaert T, et al. Stereotactic radiotherapy for oligometastatic cancer: a prognostic model for survival. Ann Oncol 2014;25:467-471. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24355488>.

1071. Simone CB, 2nd, Burri SH, Heinzerling JH. Novel radiotherapy approaches for lung cancer: combining radiation therapy with targeted and immunotherapies. Transl Lung Cancer Res 2015;4:545-552. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26629423>.

1072. Campo M, Al-Halabi H, Khandekar M, et al. Integration of Stereotactic Body Radiation Therapy With Tyrosine Kinase Inhibitors in Stage IV Oncogene-Driven Lung Cancer. Oncologist 2016;21:964-973. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27354669>.

1073. Belani CP, Ramalingam S, Perry MC, et al. Randomized, phase III study of weekly paclitaxel in combination with carboplatin versus standard every-3-weeks administration of carboplatin and paclitaxel for patients with previously untreated advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2008;26:468-473. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18202422>.

1074. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 1994;330:153-158. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8043059>.

1075. 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.

1076. 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.

1077. Burkes RL, Ginsberg RJ, Shepherd FA, et al. Induction chemotherapy with mitomycin, vindesine, and cisplatin for stage III unresectable non-small-cell lung cancer: results of the Toronto Phase II Trial. J Clin Oncol 1992;10:580-586. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1312587>.

1078. Bonomi P, Faber L. Neoadjuvant chemoradiation therapy in non-small cell lung cancer: The Rush University experience. Lung Cancer 1993;9:383-390. Available at:

1079. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8380477>.

1080. Park SY, Lee JG, Kim J, et al. Efficacy of platinum-based adjuvant chemotherapy in T2aN0 stage IB non-small cell lung cancer. J Cardiothorac Surg 2013;8:151. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23759129>.

1081. Arriagada R, Auperin A, Burdett S, et al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. Lancet 2010;375:1267-1277. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20338627>.

1082. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. Lancet



1998;352:257-263. Available at:

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

1083. Robinson CG, Patel AP, Bradley JD, et al. Postoperative radiotherapy for pathologic N2 non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: a review of the National Cancer Data Base. *J Clin Oncol* 2015;33:870-876. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25667283>.

1084. Patel SH, Ma Y, Wernicke AG, et al. Evidence supporting contemporary post-operative radiation therapy (PORT) using linear accelerators in N2 lung cancer. *Lung Cancer* 2014;84:156-160. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24674156>.

1085. Choy H, Schwartzberg LS, Dakhil SR, et al. Phase 2 study of pemetrexed plus carboplatin, or pemetrexed plus cisplatin with concurrent radiation therapy followed by pemetrexed consolidation in patients with favorable-prognosis inoperable stage IIIA/B non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2013;8:1308-1316. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23981966>.

1086. Garrido P, Engel-Riedel W, Serke M, et al. Final results from a Phase II study of pemetrexed and cisplatin with concurrent thoracic radiation after Pem-Cis induction in patients with unresectable locally advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2015;88:160-166. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25758556>.

1087. Schneider BJ, Ismaila N, Aerts J, et al. Lung cancer surveillance after definitive curative-intent therapy: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2020;38:753-766. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31829901>.

1088. Crabtree TD, Puri V, Chen SB, et al. Does the method of radiologic surveillance affect survival after resection of stage I non-small cell lung cancer? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;149:45-52, 53 e41-43. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25218540>.

1089. Erb CT, Su KW, Soulos PR, et al. Surveillance Practice Patterns after Curative Intent Therapy for Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer in the Medicare Population. *Lung Cancer* 2016;99:200-207. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27565940>.

1090. Colt HG, Murgu SD, Korst RJ, et al. Follow-up and surveillance of the patient with lung cancer after curative-intent therapy: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e437S-e454S. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649451>.

1091. Lou F, Huang J, Sima CS, et al. Patterns of recurrence and second primary lung cancer in early-stage lung cancer survivors followed with routine computed tomography surveillance. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145:75-81; discussion 81-72. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23127371>.

1092. Srikantharajah D, Ghuman A, Nagendran M, Maruthappu M. Is computed tomography follow-up of patients after lobectomy for non-small cell lung cancer of benefit in terms of survival? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012;15:893-898. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22859511>.

1093. Hanna WC, Paul NS, Darling GE, et al. Minimal-dose computed tomography is superior to chest x-ray for the follow-up and treatment of patients with resected lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:30-33. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24139896>.

1094. Calman L, Beaver K, Hind D, et al. Survival benefits from follow-up of patients with lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Oncol* 2011;6:1993-2004. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21892108>.

1095. Dane B, Grechushkin V, Plank A, et al. PET/CT vs. non-contrast CT alone for surveillance 1-year post lobectomy for stage I non-small-cell lung cancer. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2013;3:408-416. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24116349>.



1096. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10408484>.

1097. Ulaner GA, Lyall A. Identifying and distinguishing treatment effects and complications from malignancy at FDG PET/CT. *Radiographics* 2013;33:1817-1834. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24108564>.

1098. Shi Q, Smith TG, Michonski JD, et al. Symptom burden in cancer survivors 1 year after diagnosis: a report from the American Cancer Society's Studies of Cancer Survivors. *Cancer* 2011;117:2779-2790. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21495026>.

1099. Gelb AF, Tashkin DP, Epstein JD, et al. Physiologic characteristics of malignant unilateral main-stem bronchial obstruction. Diagnosis and Nd-YAG laser treatment. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:1382-1385. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2462389>.

1100. Howell DD, James JL, Hartsell WF, et al. Single-fraction radiotherapy versus multifraction radiotherapy for palliation of painful vertebral bone metastases-equivalent efficacy, less toxicity, more convenient: a subset analysis of Radiation Therapy Oncology Group trial 97-14. *Cancer* 2013;119:888-896. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23165743>.

1101. Griffioen GH, Toguri D, Dahele M, et al. Radical treatment of synchronous oligometastatic non-small cell lung carcinoma (NSCLC) : patient outcomes and prognostic factors. *Lung Cancer* 2013;82:95-102. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23973202>.

1102. Ashworth A, Rodrigues G, Boldt G, Palma D. Is there an oligometastatic state in non-small cell lung cancer? A systematic review of the literature. *Lung Cancer* 2013;82:197-203. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24051084>.

1103. Collen C, Christian N, Schallier D, et al. Phase II study of stereotactic body radiotherapy to primary tumor and metastatic locations in

oligometastatic non-small-cell lung cancer patients. *Ann Oncol* 2014;25:1954-1959. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25114022>.

1104. Tree AC, Khoo VS, Eeles RA, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *Lancet Oncol* 2013;14:e28-37. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23276369>.

1105. Kelly P, Balter PA, Rebuena N, et al. Stereotactic body radiation therapy for patients with lung cancer previously treated with thoracic radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:1387-1393. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20381271>.

1106. Meijneke TR, Petit SF, Wentzler D, et al. Reirradiation and stereotactic radiotherapy for tumors in the lung: dose summation and toxicity. *Radiother Oncol* 2013;107:423-427. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23647748>.

1107. Peulen H, Karlsson K, Lindberg K, et al. Toxicity after reirradiation of pulmonary tumours with stereotactic body radiotherapy. *Radiother Oncol* 2011;101:260-266. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22056534>.

1108. Reyngold M, Wu AJ, McLane A, et al. Toxicity and outcomes of thoracic re-irradiation using stereotactic body radiation therapy (SBRT). *Radiat Oncol* 2013;8:99. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23617949>.

1109. Scagliotti GV, Hirsh V, Siena S, et al. Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases treated with denosumab versus zoledronic acid: subgroup analysis from a randomized phase 3 study. *J Thorac Oncol* 2012;7:1823-1829. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23154554>.

1110. Casas A, Llombart A, Martin M. Denosumab for the treatment of bone metastases in advanced breast cancer. *Breast* 2013;22:585-592. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23759273>.



1111. Ibrahim A, Scher N, Williams G, et al. Approval summary for zoledronic acid for treatment of multiple myeloma and cancer bone metastases. *Clin Cancer Res* 2003;9:2394-2399. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12855610>.

1112. Henry D, Vadhan-Raj S, Hirsh V, et al. Delaying skeletal-related events in a randomized phase 3 study of denosumab versus zoledronic acid in patients with advanced cancer: an analysis of data from patients with solid tumors. *Support Care Cancer* 2014;22:679-687. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24162260>.

1113. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011;29:1125-1132. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21343556>.

1114. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2004;100:2613-2621. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15197804>.

1115. 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.

1116. Sakuma Y, Matsukuma S, Yoshihara M, et al. Distinctive evaluation of nonmucinous and mucinous subtypes of bronchioloalveolar carcinomas in EGFR and K-ras gene-mutation analyses for Japanese lung adenocarcinomas: confirmation of the correlations with histologic subtypes and gene mutations. *Am J Clin Pathol* 2007;128:100-108. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17580276>.

1117. Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring

ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2011;12:1004-1012. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21933749>.

1118. Pilkington G, Boland A, Brown T, et al. A systematic review of the clinical effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Thorax* 2015;70:359-367. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25661113>.

1119. Sandler A, Yi J, Dahlberg S, et al. Treatment outcomes by tumor histology in Eastern Cooperative Group Study E4599 of bevacizumab with paclitaxel/carboplatin for advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010;5:1416-1423. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20686429>.

1120. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19738122>.

1121. Quoix E, Zalcman G, Oster JP, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:1079-1088. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21831418>.

1122. Santos FN, de Castría TB, Cruz MR, Riera R. Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer in the elderly population. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;10:CD010463. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26482542>.

1123. Smit E, Moro-Sibilot D, Carpeno Jde C, et al. Cisplatin and carboplatin-based chemotherapy in the first-line treatment of non-small cell lung cancer: Analysis from the European FRAME study. *Lung Cancer* 2016;92:35-40. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26775594>.



1124. Kubota K, Kawahara M, Ogawara M, et al. Vinorelbine plus gemcitabine followed by docetaxel versus carboplatin plus paclitaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 2008;9:1135-1142. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19013107>.

1125. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2184-2191. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15169807>.

1126. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19188680>.

1127. 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>.

1128. Scagliotti G, Brodowicz T, Shepherd FA, et al. Treatment-by-histology interaction analyses in three phase III trials show superiority of pemetrexed in nonsquamous non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011;6:64-70. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21119545>.

1129. Soon YY, Stockler MR, Askie LM, Boyer MJ. Duration of chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2009;27:3277-3283. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19470938>.

1130. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version

1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-247. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19097774>.

1131. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-216. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10655437>.

1132. Nishino M, Hatabu H, Johnson BE, McCloud TC. State of the art: Response assessment in lung cancer in the era of genomic medicine. *Radiology* 2014;271:6-27. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24661292>.

1133. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2004;22:330-353. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14691125>.

1134. Park K, Yu CJ, Kim SW, et al. First-Line Erlotinib Therapy Until and Beyond Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Progression in Asian Patients With Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: The ASPIRATION Study. *JAMA Oncol* 2016;2:305-312. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26720423>.

1135. Becker K, Xu Y. Management of tyrosine kinase inhibitor resistance in lung cancer with EGFR mutation. *World J Clin Oncol* 2014;5:560-567. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25302160>.

1136. Choudhury NJ, Marra A, Sui JSY, et al. Molecular biomarkers of disease outcomes and mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib in advanced EGFR-mutant lung cancers. *J Thorac Oncol* 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36494075>.

1137. Ou SH. Second-generation irreversible epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) : a better mousetrap? A



review of the clinical evidence. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;83:407-421. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22257651>.

1138. Nguyen KS, Kobayashi S, Costa DB. Acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancers dependent on the epidermal growth factor receptor pathway. *Clin Lung Cancer* 2009;10:281-289. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19632948>.

1139. Gazdar AF. Activating and resistance mutations of EGFR in non-small-cell lung cancer: role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Oncogene* 2009;28 Suppl 1:S24-31. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19680293>.

1140. Leonetti A, Sharma S, Minari R, et al. Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 2019;121:725-737. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31564718>.

1141. Cheema PK, Banerji SO, Blais N, et al. Canadian Consensus Recommendations on the management of MET-altered NSCLC. *Curr Oncol* 2021;28:4552-4576. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34898564>.

1142. Conforti F, Catania C, Toffalorio F, et al. EGFR tyrosine kinase inhibitors beyond focal progression obtain a prolonged disease control in patients with advanced adenocarcinoma of the lung. *Lung Cancer* 2013;81:440-444. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23810573>.

1143. Miller VA, Hirsh V, Cadranel J, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1) : a phase 2b/3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13:528-538. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22452896>.

1144. Katakami N, Atagi S, Goto K, et al. LUX-Lung 4: a phase II trial of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer who

progressed during prior treatment with erlotinib, gefitinib, or both. *J Clin Oncol* 2013;31:3335-3341. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23816963>.

1145. Hirsh V, Cadranel J, Cong XJ, et al. Symptom and quality of life benefit of afatinib in advanced non-small-cell lung cancer patients previously treated with erlotinib or gefitinib: results of a randomized phase IIb/III trial (LUX-Lung 1). *J Thorac Oncol* 2013;8:229-237. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23328549>.

1146. Meoni G, Cecere FL, Lucherini E, Di Costanzo F. Medical treatment of advanced non-small cell lung cancer in elderly patients: a review of the role of chemotherapy and targeted agents. *J Geriatr Oncol* 2013;4:282-290. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24070465>.

1147. Weiss JM, Stinchcombe TE. Second-Line Therapy for Advanced NSCLC. *Oncologist* 2013;18:947-953. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23918070>.

1148. van Putten JW, Baas P, Codrington H, et al. Activity of single-agent gemcitabine as second-line treatment after previous chemotherapy or radiotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001;33:289-298. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11551424>.

1149. Crino L, Mosconi AM, Scagliotti G, et al. Gemcitabine as second-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer: A phase II trial. *J Clin Oncol* 1999;17:2081-2085. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561261>.

1150. Anderson H, Hopwood P, Stephens RJ, et al. Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs BSC in inoperable non-small cell lung cancer--a randomized trial with quality of life as the primary outcome. UK NSCLC Gemcitabine Group. *Non-Small Cell Lung Cancer. Br J Cancer* 2000;83:447-453. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10945489>.



1151. Sculier JP, Lafitte JJ, Berghmans T, et al. A phase II trial testing gemcitabine as second-line chemotherapy for non small cell lung cancer. The European Lung Cancer Working Party. 101473.1044@compuserve.com. Lung Cancer 2000;29:67-73. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10880849>.

1152. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. J Clin Oncol 2000;18:2354-2362. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10856094>.

1153. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. J Clin Oncol 2000;18:2095-2103. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10811675>.

1154. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol 2004;22:1589-1597. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15117980>.

1155. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2005;353:123-132. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16014882>.

1156. Schwartz LH, Litiere S, de Vries E, et al. RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee. Eur J Cancer 2016;62:132-137. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27189322>.

1157. Ades F, Yamaguchi N. WHO, RECIST, and immune-related response criteria: is it time to revisit pembrolizumab results? Ecanermedicalsience 2015;9:604. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26715941>.

1158. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. Clin Cancer Res 2009;15:7412-7420. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19934295>.

1159. Cavanna L, Citterio C, Orlandi E. Immune checkpoint inhibitors in EGFR-mutation positive TKI-treated patients with advanced non-small-cell lung cancer network meta-analysis. Oncotarget 2019;10:209-215. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30719215>.

1160. Mok TSK, Kim SW, Wu YL, et al. Gefitinib Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy in Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer Resistant to First-Line Gefitinib (IMPRESS) : Overall Survival and Biomarker Analyses. J Clin Oncol 2017;35:4027-4034. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28968167>.

1161. Sacher AG, Janne PA, Oxnard GR. Management of acquired resistance to epidermal growth factor receptor kinase inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer. Cancer 2014;120:2289-2298. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24752335>.

1162. 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/cji/content/abstract/24/18_suppl/7133.

1163. Garassino MC, Martelli O, Broggin M, et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR) : a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2013;14:981-988. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23883922>.

1164. Kawaguchi T, Ando M, Asami K, et al. Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA). J Clin Oncol 2014;32:1902-1908. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24841974>.



1165. Eccles BK, Geldart TR, Laurence VM, et al. Experience of first- and subsequent-line systemic therapy in the treatment of non-small cell lung cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2011;3:163-170. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21904578>.

1166. Morgensztern D, Cobo M, Ponce Aix S, et al. ABOUN2L+: A randomized phase 2 study of nanoparticle albumin-bound paclitaxel with or without CC-486 as second-line treatment for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC). *Cancer* 2018;124:4667-4675.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30383906>.

1167. Langer CJ, Mok T, Postmus PE. Targeted agents in the third-/fourth-line treatment of patients with advanced (stage III/IV) non-small cell lung cancer (NSCLC). *Cancer Treat Rev* 2013;39:252-260.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22703830>.

1168. Noble J, Ellis PM, Mackay JA, et al. Second-line or subsequent systemic therapy for recurrent or progressive non-small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol* 2006;1:1042-1058. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17409993>.