

NCCN肿瘤学临床实践指南(**NCCN**指南®)

非小细胞 肺癌

2015年第7版

NCCN. org

《NCCN患者指南®》可在www.nccn.org/patients获得

继续

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

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

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

Lyudmila A. Bazhenova, MD † ‡
UC San Diego Moores Cancer Center

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

David Ross Camidge, MD, PhD †
University of Colorado Cancer Center

Richard T. Cheney, MD ≠
Roswell Park Cancer Institute

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

Thomas A. D'Amico, MD ¶
Duke Cancer Institute

Todd L. Demmy, MD ¶
Roswell Park Cancer Institute

Thomas J. Dilling, MD §
Moffitt Cancer Center

M. Chris Dobelbower, MD, PhD §
University of Alabama at Birmingham
Comprehensive Cancer Center

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

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

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

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

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

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

Rudy P. Lackner, MD ¶
Fred & Pamela Buffett Cancer Center at
The Nebraska Medical Center

Michael Lanuti, MD ¶
Massachusetts General Hospital Cancer Center

Rogerio Lilenbaum, MD †
Yale Cancer Center/Smilow Cancer Hospital

Jules Lin, MD ¶
University of Michigan
Comprehensive Cancer Center

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

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

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

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

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

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

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

Eric Rohren, MD, PhD †
The University of Texas
MD Anderson Cancer Center

Steven E. Schild, MD §
Mayo Clinic Cancer Center

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

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

Kurt Tauer, MD
St. Jude Children's Research Hospital/
University of Tennessee Health Science Center

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

NCCN
Fay Ferkle, PharmD
Kristina Gregory, RN, MSN
Miranda Hughes, PhD

† 肿瘤内科
¶ 外科/肿瘤外科
§ 放射肿瘤科/放疗科
≠ 病理科
‡ 血液科/血液肿瘤科
Φ 诊断/介入放射科
‡ 病患权益代表
* 编委会成员

继续

[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:](#)

- [I期\(T1ab-2a, N0\), II期\(T1ab-2ab, N1; T2b, N0\), IIB期\(T3, N0\)和IIIA期\(T3, N1\) \(NSCL-2\)](#)
- [IIB期\(T3侵犯, N0\)和IIIA期\(T4外侵, N0-1; T3, N1\) \(NSCL-4\)](#)
- [IIIA期\(T1-3, N2\)和分散的肺结节\(IIB、IIIA、IV期\) \(NSCL-7\)](#)
- [肺多发癌\(NSCL-10\)](#)
- [IIIB期\(T1-3, N3\) \(NSCL-11\)](#)
- [IIIB期\(T4, N2-3\)和](#)
- [IV期\(M1a\): 胸腔或心包积液\(NSCL-12\)](#)
- [IV期\(M1b\): 有限病灶\(NSCL-13\)](#)

[监测\(NSCL-14\)](#)

[复发和转移的治疗\(NSCL-15\)](#)

[转移癌的全身治疗\(NSCL-16\)](#)

[病理评估原则\(COL-A\)](#)

[手术治疗原则\(NSCL-B\)](#)

[放射治疗原则\(NSCL-C\)](#)

[新辅助及辅助化疗方案\(NSCL-D\)](#)

[放射治疗的同步化疗方案\(NSCL-E\)](#)

[晚期或转移性肿瘤的全身治疗\(NSCL-F\)](#)

[癌症存活者护理\(NSCL-G\)](#)

[新出现的基因变异患者靶向药物\(NSCL-H\)](#)

[分期\(ST-1\)](#)

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

若想在网查找NCCN成员机构的临床试验, [请点击此处:](#)

nccn.org/clinical_trials/physician.html。

NCCN对证据和共识的分类: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

见[NCCN对证据和共识的分类](#)。

《NCCN指南®》是作者依据他们对当前认可的治疗方法的观点, 对证据和共识所作的陈述。欲参考或应用NCCN指南的临床医师应根据个人具体的临床情况做出独立的医疗判断, 以决定患者所需的护理和治疗。美国国家综合癌症网络®(NCCN®)对于指南的内容、使用或应用不作任何表述或担保, 对于其任何方式的应用或使用不承担任何责任。NCCN指南的版权归美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network®)所有。保留所有权利。未得到NCCN明确书面许可, 不得以任何形式对NCCN指南及其插图进行复制。©2015年。

《NCCN非小细胞肺癌指南》从2015年第6版更新至2015年第7版的更新内容包括：

[NSCL-19](#)

- 除非另行指明，增加Nivolumab作为腺癌、大细胞、非小细胞肺癌患者后续治疗的治疗选择。
- 修改了脚注“ccc”：如果尚未给予，PS 0-2的选项包括厄洛替尼、nivolumab、多西他赛（2B类）、培美曲塞（2B类）、吉西他滨（2B类）、或雷莫芦单抗 + 多西他赛（2B类）；PS 3-4的选项包括厄洛替尼或最佳支持治疗。疾病进一步进展的治疗选项是最佳支持治疗或临床试验。

[NSCL-20](#)

- Nivolumab作为鳞状细胞癌患者后续治疗的类别建议从2A类改为1类。

[NSCL-F \(2/3\)](#)

- 修改了后续治疗：在一线治疗期间或之后疾病进展的患者，~~下面的单药多西他赛、培美曲塞或厄洛替尼~~已确定作为二线药物。
 ▶ 与多西他赛相比，Nivolumab能提高存活率。

[NSCL-F \(3/3\)](#)

- 更新了参考文献25并增加了参考文献26。

[MS-1](#)

- 对讨论章节进行了更新，以反映算法方面的改变。

《NCCN非小细胞肺癌指南》从2015年第5版更新至2015年第6版的更新内容包括：

[NSCL-19](#)

- 修改了脚注“ccc”：如果尚未给予，PS 0-2的选项包括厄洛替尼、多西他赛（2B类）、培美曲塞（2B类）、吉西他滨（2B类）、或雷莫芦单抗 + 多西他赛（2B类）；PS 3-4的选项包括厄洛替尼或最佳支持治疗。疾病进一步进展的治疗选项是最佳支持治疗或临床试验。

[NSCL-20](#)

- 修改了脚注“ddd”：如果尚未给予，PS 0-2的选项包括厄洛替尼、nivolumab、多西他赛（2B类）、吉西他滨（2B类）、或雷莫芦单抗 + 多西他赛（2B类）；PS 3-4的选项包括厄洛替尼或最佳支持治疗。疾病进一步进展的治疗选项是最佳支持治疗或临床试验。

《NCCN非小细胞肺癌指南》从2015年第4版更新至2015年第5版的更新内容包括：

[NSCL-20](#)

- 增加Nivolumab作为鳞状细胞癌患者后续治疗的治疗选择。

[NSCL-F \(3/3\)](#)

- 增加Nivolumab作为活动性全身治疗选项，附有参考文献。

《NCCN非小细胞肺癌指南》从2015年第3版更新至2015年第4版的更新内容包括：

[DIAG-2](#)

- 肺部结节和实性非钙化结节的临界点与《NCCN肺癌筛查指南》中的值取得一致。

[NSCL-F \(6/9\)](#)

- 表3 SABR的最大剂量限制：肋骨的5次分割的剂量更改为NS（不指定）。

[NSCL-F \(1/3\)](#)

- 一线治疗，新增最后一个条目：1-2个疗程后进行缓解评估，然后每2-4个疗程评估一次。

[MS-1](#)

- 对讨论章节进行了更新，以反映算法方面的改变。

《NCCN非小细胞肺癌指南》从2015年第2版更新至2015年第3版的更新内容包括：

[NSCL-19](#)和[NSCL-20](#)

- 对于雷莫芦单抗+多西他赛的建议从2B类改为2A类。

《NCCN非小细胞肺癌指南》从2015年第1版更新至2015年第2版的更新内容包括：

[NSCL-2](#)

- 在页面中新增了IIIA期(T3, N1)。

[NSCL-7](#)

- 更改了分散的肺结节，将N1包括在内。(同样适用于NSCL-9)。

[NSCL-8](#)

- T1-2, T3(≥ 7 cm), N2淋巴结阳性改为T1-2, T3(侵袭性之外), N2淋巴结阳性。

[NSCL-12](#)

IIIB期修改为：(T4 外侵, N2-3)

《NCCN非小细胞肺癌指南》从2014年第4版到2015年第1版的更新内容包括：

[DIAG-1](#)

- 增加脚注“d”：“最重要的影像学因素是与先前的影像检查比较发生改变还是稳定”。(同样适用于DIAG-2)

[DIAG-A 1/2](#)

- 第4条第1子条第三个条目改为：“影像引导经胸粗针活检(首选)或细针穿刺活检。”
- 第4条第2子条新增第二个条目：“超声内镜(EUS)引导活检。”

[DIAG-A 2/2](#)

- 第1条第1子条第5子子条第二个条目新增句子：“因而，在临床高度怀疑侵袭性、晚期肿瘤的情况下，通常最好在选择诊断性活检部位前做PET影像检查。”
- 第1条第1子条中新增第7子子条：“根据PET影像中目标活检部位的肿瘤活性。”
- 第1条第2子条第二句改为：“多学科评估也应该包括可以会因为包括---而获益一名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。”，具体取决于当地的专业经验。
- 第1条第3子条第2子子条改为：“外周(外1/3)结节的患者应该行可能从导航气管镜、放射超声内镜或经胸针吸活检获益。”
- 第1条第3子条第3子子条改为：“可疑结节的患者应该行支气管镜超声引导下(EBUS)、食管超声引导下(EUS)、导航支气管镜下或纵隔镜下活检。”
- 第1条第3子条第3子子条第一个条目改为：“如果临床上怀疑2L、4L、5、7、8和9区淋巴结转移，行食管超声引导活检将提供额外的评估途径。”
- 第1条第3子条中新增第4子子条：“EUS 也可以为检查左侧肾上腺提供可靠的方法。”
- 第1条第3子条第6子子条改为：“怀疑有孤立转移灶的患者，如果可行的话应该首选行该部位的组织学确认。”

[NSCL-1](#)

- 初始评估，新增脚注“b”：“增强的虚弱或老年评估可能会更好地预测各种治疗模式(特别是手术)后的并发症。首选的虚弱评估系统还没确立。”

[NSCL-2](#)

- 新增脚注“1”：“介入放射消融可以作为选定患者的治疗选项。”(同样适用于NSCL-15)
- 新增脚注“m”：“经过外科评估，患者可能接受辅助化疗者，可以用诱导化疗代替”。

[NSCL-13](#)

- 新增脚注“aa”：“对于有局限部位寡转移灶的选定患者，积极的局部治疗可能是合适的。”

《NCCN非小细胞肺癌指南》从2014年第4版更新至2015年第1版的更新内容包括：

NSCL-14

- 第1条：新增“低剂量”作为第3年开始的每年非增强胸部CT的定语。
- 新增脚注“ff”：“化疗±放疗后有残存病灶的患者可能需要更频繁的影像学检查。”
- 新增脚注“gg”：“当前FDG PET/CT在NSCLC患者的常规监测和随访中并不要求。但是，在很多良性情况下(如肺不张、实变和放射性纤维化)在标准CT影像中难以与肿瘤区分，在这种情况下FDG PET/CT可以用于区分真正的恶性肿瘤。但是如果FDG PET/CT作为解决放疗后患者这类问题的工具时，复发需经组织学确认，这是因为先前放疗过的区域可能在长达2年的时间里仍然有FDG摄取”。

NSCL-16

- 新增脚注“hh”：“NCCN NSCLC指南专家组强烈支持广泛的分子检测，其目的在于确定少见的驱动突变，因为这些驱动突变的有效药物可能已经存在，或者适当建议患者考虑可能参加的临床试验。广泛的分子检测是改善NSCLC患者治疗的关键步骤。[见“新出现的基因变异患者靶向药物”\(NSCL-H\)](#)”。
- 新增了鳞状细胞癌检测结果，附有治疗建议链接。
- 检测结果改为：“EGFR敏感突变和ALK均阴性或不明。”

NSCL-17

- 对于有多个有症状全身病灶的进展期肿瘤，建议按照NSCL-19或NSCL-20采用一线治疗选项。
- 如果在后续治疗后出现二次疾病进展，建议按照NSCL-19或NSCL-20采用一线治疗选项。
- 脚注“pp”改为：“在改变治疗前进展时做活检确定获得性耐药的机制是合理的。因为部份患者在进展时将转化成SCLC。”

NSCL-18

- 对一线化疗前发现ALK重排患者，克唑替尼从2A类建议改变成1类建议。
- 对于有多个有症状全身病灶的进展期肿瘤，建议按照NSCL-19或NSCL-20采用一线治疗选项。
- 如果在后续治疗后出现二次疾病进展，建议按照NSCL-19或NSCL-20采用一线治疗选项。
- 新增脚注“ll”：对于体能状态评分0-4。
- 删除脚注：克唑替尼、色瑞替尼和/或含铂两药±贝伐珠单抗治疗后有多个有症状全身病灶的进展性疾病治疗见三线治疗(NSCL-21)。

NSCL-19

- 一线治疗：删除西妥昔单抗/长春瑞滨/顺铂联合方案。(也适用于NSCL-20)
- 维持治疗：
 - ▶ 将西妥昔单抗继续维持从治疗选择中删除。(也适用于NSCL-20)
- 后续治疗：新增雷莫芦单抗+多西他赛作为2B类选项。(也适用于NSCL-20)
- 新增脚注“yy”：“这种情况下首选化疗。Grassino M, Martelli O, Broggin M, et al. Erlotinib versus docetaxel as second line treatment of patients with advanced NSCLC and wild type EGFR tumors (TAILOR): a randomized trial. Lancet Oncol 2013; 14: 981-988. ”
(也适用于NSCL-20)
- 新增脚注“zz”：“建议EGFR野生型或EGFR状态未明的NSCLC患者行蛋白质组学检测。对于分类‘不良’的患者二线治疗中不应采用厄罗替尼。Gregorc V, Novello S, Lazzari C, et al. Predictive value of a proteomic signature in patients with non-small-cell lung cancer treated with second-line erlotinib or chemotherapy (PROSE): a biomarker stratified, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2014; 15: 713-21. ”
(也适用于NSCL-20)

《NCCN非小细胞肺癌指南》从2014年第4版更新至2015年第1版的更新内容包括：

NSCL-19

- 新增脚注“bbb”：厄罗替尼可以考虑用于体能状态评分3-4分的EGFR突变患者。(也适用于NSCL-20)
- 新增脚注“ccc”：如果未曾用过，体能状态评分0-2分患者的选择包括厄罗替尼、多西他赛(2B类)、培美曲塞(2B类)或吉西他滨(2B类)，体能状态评分3-4分患者的选择包括厄罗替尼或最佳支持治疗。继续进展的治疗选项是最佳支持治疗或临床试验。

NSCL-20

- 新增脚注“ddd”：如果未曾用过，体能状态评分0-2分患者的选择包括厄罗替尼、多西他赛(2B类)或吉西他滨(2B类)，体能状态评分3-4分患者的选择包括厄罗替尼或最佳支持治疗。继续进展的治疗选项是最佳支持治疗或临床试验。

NSCL-21

- 此页被删除，内容被合并到NSCL-19和NSCL-20页。

NSCL-A(1/4)

- 病理学评估
 - ▶ 第3条第一句改为：病理学诊断报告应该包括WHO描述的肺癌组织学分类。伴鳞状形态、神经内分泌分化和其他不同癌。
 - ▶ 第4条最后一句改为：在所有倾向于NSCLC的腺癌中在这种背景下应该执行强烈推荐突变检测(如表皮生长因子受体[EGFR])。
 - ▶ 第5条改为：虽然福尔马林固定、石蜡包埋的肿瘤可以使用在大多数分子分析中是可以接受的为了进一步的分子研究应该考虑获得新鲜冷冻肿瘤组织。
 - ▶ 第6条最后一句改为：一个鳞状细胞癌标记物(如p63、p40)和一个腺癌标记物(如TTF-1、Napsin A)的有限组合足以应对多数诊断问题。

NSCL-A(2/4)

- 免疫组化染色
 - ▶ 第3条第4子条改为：TTF-1(或者Napsin A代替)和p63(或者p40代替)的组合，可能对将先前NSCLC不明确型的小活检标本细分为腺癌或鳞状细胞癌来说非常有用。
 - ▶ 第5条第1子条第2子子条改为：腺癌抗体免疫活化包括CEA、B72. 3、Ber-EP4、MOC31、CD15、claudin-4和TTF-1(间皮瘤中阴性)。

NSCL-A(3/4)

- 肺癌的分子诊断研究
 - ▶ 第1条第2子条改为：“EGFR与对TKI的敏感性之间存在显著关联，特别是外显子19缺失以及外显子21(L858R、L861)、外显子18(G719X、G719)和外显子20(S768I)突变。”
 - ▶ 第1条第4子条改为：“EGFR和KRAS突变重叠是互相排斥的在肺癌患者中的发生率<1%。”
 - ▶ 第1条第5子条新增最后一句：“KRAS检测可识别可能无法在进一步分子诊断检测中获益的患者。”
 - ▶ 第2条第3子条改为：当前检测ALK NSCLC的标准方法是荧光原位杂交(FISH)，但是包括聚合酶链反应和IHC等在内的其他方案正在评价中。的最大优势在于已有商业化的探针系统，开发用于诊断ALK重排的间变性大细胞淋巴瘤，也可用于诊断ALK重排的肺腺癌。IHC检测是全世界范围内临床实验室用于诊断ALK重排的间变性大细胞淋巴瘤的方法，不适合用于检测大多数ALK重排的肺癌测试。^{32, 33}不合适的原因是与ALK重排的ALCL相比，ALK重排的ALK表达水平更低。最近FDA批准应用FISH的分子诊断检测确定哪个患者是ALK阳性肺癌患者。应用合适的抗体和ALK蛋白表达检测方法可以快速初筛ALK重排的肺腺癌，从而选择出后续经FISH检测可以确诊的病例。

《NCCN非小细胞肺癌指南》从2014年第4版更新至2015年第1版的更新内容包括：

- [NSCL-B\(1/4\)](#)
- 切除, 第5条改为: “如患者无解剖学和手术方面的禁忌证, 只要不违反肿瘤治疗标准和胸部手术切除原则, 电视辅助胸腔镜外科手术(VATS)或微创手术(包括机器人辅助方式)应得到重点考虑。”
- [NSCL-C\(3/9\)](#)
- 局部晚期/常规分割放疗
 - ▶ 第2条第4句改为: “当满足正常组织受量限制时, 尽管同步化放疗剂量高达74Gy也是安全的。RT0G 0617比较了60与74Gy同步化疗, 这项研究的最终结果初步结果尚未确定, 但初步发现74Gy的剂量不改善总生存, 因而不是当前的标准剂量。”
- [NSCL-C\(4/9\)](#)
- 晚期/姑息放疗
- 新增第三句: “对于胸部症状的姑息治疗, 更高的剂量/更长疗程的胸部放疗(如 $\geq 30\text{Gy}/10\text{分次}$)与适度的生存和症状改善相关, 在体能状态评分好的患者中尤其如此。”还新增参考文献75。
- [NSCL-C\(6/9\)](#)
- 表3SABR的最大剂量限制: 修改了剂量。
- [NSCL-D](#)
- 新增参考文献“e”: 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.
- [NSCL-F\(1/3\)](#)
- 一线治疗
 - ▶ 删除条目: “西妥昔单抗+ 长春瑞滨/顺铂是体能状态评分0-1分患者的治疗选项(2B类)。”
 - ▶ 删除条目: “体能状态评分2分患者或老年患者中应用单药治疗或铂类为基础的联合治疗替代是合理的。”
 - ▶ 第3条和第4条: 删除“病人”前的“选定”。
 - ▶ 第7条新增第二句: “对于选定患者, 单药治疗可能是合适的。”
- [NSCL-F\(2/3\)](#)
- 维持治疗: 删除条目: “4-6周期顺铂、长春瑞滨和西妥昔单抗后西妥昔单抗继续(1类)。”
 - “二线治疗”改为“后续治疗。”
 - 后续治疗: 新增第3子条: “雷莫芦单抗 + 多西他赛与单纯多西他赛相比能改善生存。”
 - 后续治疗: 第5和第6子条: 删除“病人”前的“选定”。
- [NSCL-F\(3/3\)](#)
- 雷莫芦单抗加入全身治疗选项, 并附有参考文献。删除西妥昔单抗的建议。
- [NSCL-H](#)
- 表格的标题加入“新出现的”。
 - 调整了以下方案的类别:
 - ▶ HER2突变: 曲妥珠单抗和阿法替尼从2A类改为2B类建议。
 - ▶ RET重排: 卡博替尼从2A类改为2B类建议。
 - BRAF突变澄清为BRAF V600E突变, 并新增脚注: 非V600E突变有可变的激酶活性, 对于这些药物有反应。

肺癌预防与筛查

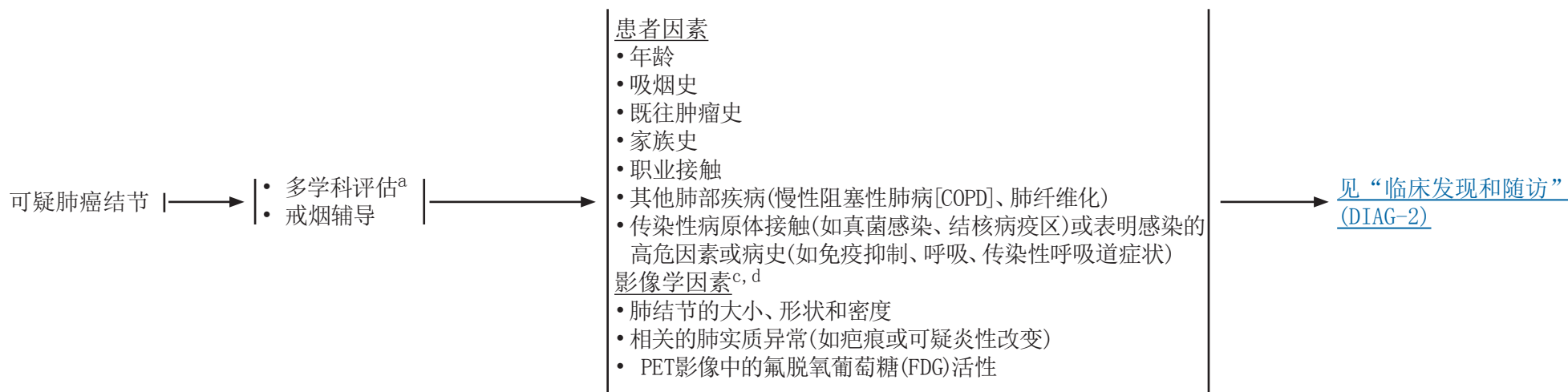
- 肺癌是一种独特的疾病，主要的致病因素是某个行业生产和推销的成瘾性产品。大约85%–90%的肺癌是由于主动吸烟或被动吸烟(二手烟)所致。降低肺癌的死亡率需要有效的公共卫生政策以避免开始吸烟，美国食管和药品管理局(FDA)监管烟草产品以及其他控烟措施。
- 长期吸烟容易导致第二原发癌、治疗并发症、药物相互作用、其它吸烟相关疾病、生活质量降低和生存期缩短。
- 根据美国外科总医师的报告，主动吸烟(http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/2004/pdfs/executivesummary.pdf)和被动吸烟都可以导致肺癌。有证据表明，和吸烟者生活在一起从而吸二手烟的人群罹患肺癌的风险上升20%到30%(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44324/>)。每个公民都应被告知吸烟和暴露于烟雾环境可对健康产生危害、导致成瘾并可威胁生命，政府需要采取恰当的、有效的措施如立法、行政、管理或其他手段以保护所有的公民免于烟草的危害(www.who.int/tobacco/framework/final_text/en/)。
- 肺癌的致癌物中还含有高度成瘾性物质尼古丁，这使问题进一步复杂化。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(www.ahrq.gov/path/tobacco.htm#Clinic)，以发现、劝告和治疗尼古丁成瘾患者。
- 吸烟者或有吸烟史的人发生肺癌的风险明显增高；对于这些患者，尚无可用的化学预防药物。如有可能，应该鼓励这些人参加化学预防研究。
- 推荐对选定的高危嗜烟者和有吸烟史者采用低剂量CT(LDCT)进行肺癌筛查(见《NCCN肺癌筛查指南》)。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

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

临床表现

风险评估^b



^a多学科评估包括胸外科医生、胸部放射学家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。

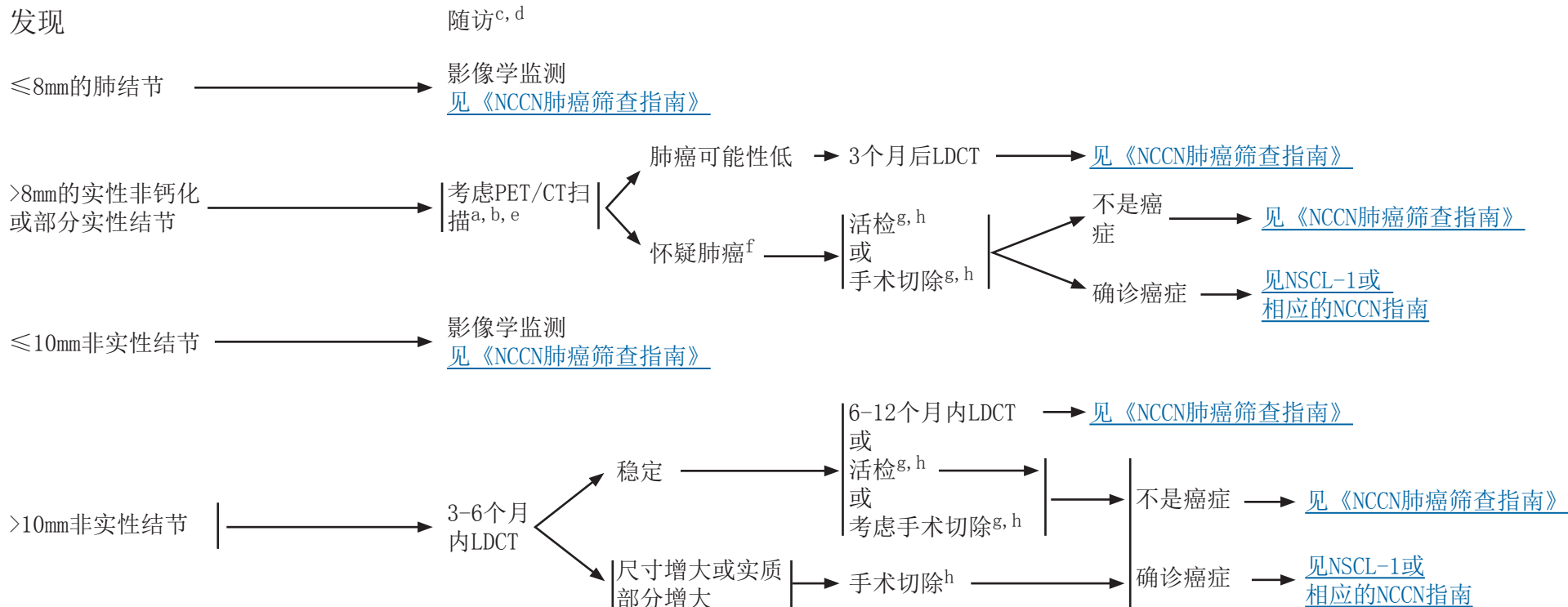
^b风险评估可以用于对患者个体和放射学因素进行量化，但不能代替在肺癌诊断有丰富经验的多学科诊断团队的评估。

^c见“[诊断评估原则](#)”(DIAG-A 1/2)。

^d最重要的影像学因素是与先前的影像检查比较发生改变还是稳定。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

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



^a多学科评估包括胸外科医生、胸部放射学家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风险评估可以用于对患者个体和放射学因素进行量化，但不能代替在肺癌诊断有丰富经验的多学科诊断团队的评估。

^c见“诊断评估原则”(DIAG-A 1/2)。

^d最重要的影像学因素是与先前的影像检查比较发生改变还是稳定。

^ePET阳性结果定义为肺部结节的标准摄取值(SUV)大于基线纵隔血池。阳性PET扫描结果可以是感染或炎症所致，包括无肺癌的局部感染和肺癌合并相关的(如阻塞性)感染，以及与肺癌相关的炎症(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(非实质结节或毛玻璃样征[GGO]或肿瘤的FDG亲和力低(如原位腺癌[以前称为支气管肺泡腺癌]、类癌)。

^f经PET-CT检查后怀疑肺癌的患者在任何非手术治疗前均要求有组织学证实。

^g应该根据临床怀疑肺癌、病灶位置(术中识别和电视辅助胸腔镜[VATS]微创手术是可行的)和患者偏好来选择活检或手术切除。

^h临床高度怀疑I期或II期肺癌的患者(按风险因素和影像学表现)手术前不需要活检。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

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

诊断评估原则

- 临床高度怀疑I期或III期肺癌的患者(按风险因素和影像学表现)手术前不需要活检。
 - ▶ 活检增加时间、费用和程序风险, 并可能对治疗决策没有影响。
 - ▶ 如果强烈怀疑不是肺癌并可用细针穿刺(FNA)活检来确诊, 术前活检可能就是合适的。
 - ▶ 如果术中诊断看来很困难或风险很高, 进行术前活检可能就是合适的。
 - ▶ 如果在术前未获得组织诊断, 在肺叶切除、双肺叶切除或全肺切除前就有必要行术中诊断(如楔形切除或针吸活检)。
- 支气管镜检查应该最好在计划好的外科切除手术中进行, 而不是一个单独的操作。
 - ▶ 支气管镜检查应该在外科手术前进行(见NSCL-2)。
 - ▶ 手术前单独的支气管镜检查对治疗决策来说可能是不需要的, 而且增加时间、费用和程序风险。
 - ▶ 如果是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(如取出阻塞的病灶)进行手术前评估, 术前气管镜检查可能是合适的。
- 对于多数临床I期或II期肺癌, 建议手术前行侵入性纵隔分期(见NSCL-2)。
 - ▶ 患者应该最好在计划性手术前的起始步骤就进行侵入性纵隔分期(在同一麻醉程序中), 而不是作为一个单独的操作。
 - ▶ 单独的分期操作增加时间、费用、治疗协调、不便和麻醉风险。
 - ▶ 对于临床分期中高度怀疑淋巴结为N2或N3或无法获得术中细胞学或冰冻切片时, 需要行术前侵入性纵隔分期。
- 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
 - ◇ 支气管镜检查并活检以及经气管针吸活检(TBNA)
 - ◇ 影像引导经胸粗针活检(首选)或细针穿刺活检
 - ◇ 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
 - ▶ 为活检提供了重要的附加策略的诊断工具包括:
 - ◇ 气管腔内超声(EBUS)引导活检
 - ◇ 超声内镜(EUS)引导活检
 - ◇ 导航支气管镜

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

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

诊断评估原则

- 对于患者个体最佳诊断策略依肿瘤大小及位置、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而定。
 - ▶ 选择最优诊断步骤应考虑的因素包括:
 - ◇ 预期的诊断率(灵敏性)
 - ◇ 诊断的准确率, 包括特异性, 特别还有阴性诊断研究的可信度(即真阴性)
 - ◇ 组织标本的体积足够用于诊断和分子检测
 - ◇ 操作的侵入性和风险
 - ◇ 评估的效率
 - 操作的路径和时序
 - 同步分期是有益的, 因为它可以避免额外的活检或手术。活检最好可以得到最高分期的病理组织(即活检可疑的转移灶或纵隔淋巴结, 而不是肺部病灶)。因而, 在临床高度怀疑侵袭性、晚期肿瘤的情况下, 通常最好在选择诊断性活检部位前做PET影像检查。
 - ◇ 可用的技术和专业知识
 - ◇ 从PET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, 其决策应该由在胸部肿瘤方面有大量实践的胸部放射学家、介入放射学家和专业认证的胸外科医生作出。多学科评估还应包括一名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。
 - ▶ 最小创伤而效率最高的活检应该作为首选的诊断方法。
 - ◇ 中央型肿块和可疑气管内受侵的患者应该行气管镜检查。
 - ◇ 外周(外1/3)结节的患者可能从导航气管镜、放射超声内镜或经胸针吸活检获益。
 - ◇ 可疑结节的患者应该行支气管镜超声引导下(EBUS)、食管超声引导下(EUS)、导航支气管镜下或纵隔镜下活检。
 - 如果临床上怀疑2L、4L、5、7、8和9区淋巴结转移, 行食管超声引导活检将提供额外的评估途径。
 - 如果临床上怀疑前纵隔淋巴结转移, TTNA和前纵隔切开术(即Chamberlain术式)提供了另一种进入前纵隔(5区和6区)的途径。
 - ◇ EUS也可以为检查左侧肾上腺提供可靠的方法。
 - ◇ 肺癌相关的胸腔积液患者应该行胸腔穿刺术和细胞学检查。初次细胞学结果阴性不能排除胸膜受侵。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。
 - ◇ 怀疑有孤立转移灶的患者, 如果可行的话应该行该部位的组织学确认。
 - ◇ 可疑有转移灶的患者, 如果可能的话最好对这些部位的其中一个部位进行组织学确认。
 - ◇ 基于临床高度怀疑可能有多个转移灶的患者, 如果对这些转移灶的活检在技术上有困难或很大风险, 就应该行原发肺部病灶或纵隔淋巴结活检。

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

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

NSCLC的病理诊断

初始评估

非小细胞肺癌 (NSCLC)

- 病理学评估^a
- 病史与体检(包括体能状态+体重下降)^b
- 胸部和上腹部CT, 包括肾上腺
- CBC, 血小板
- 生化检查
- 戒烟劝告、辅导和用药
- ▶ 应用5A框架:
询问(Ask)、建议(Advice)、评估(Assess)、帮助(Assist)、安排(Arrange)
<http://www.ahrq.gov/clinic/tobacco/5steps.htm>
- 综合姑息治疗^c (见《NCCN 姑息治疗指南》)

临床分期

| | |
|---|-----------------------|
| IA期, 周围型 ^d (T1ab, N0) | 见“治疗前评估” (NSCL-2) |
| I期, 周围型 ^d (T2a, N0); 中央型 ^d (T1AB-T2A, N0); II期 (T1AB-T2AB, N1, T2B和N0); IIB期 (T3, N0) ^e IIIA期 (T3, N1) | 见“治疗前评估” (NSCL-2) |
| IIB期 ^f (T3侵犯, N0); IIIA期 ^f (T4外侵, N0-1; T3, N1) | 见“治疗前评估” (NSCL-4) |
| IIIA期 ^f (T1-3, N2) | 见“治疗前评估” (NSCL-7) |
| 分散的肺结节 (IIB、IIIA、IV期) | 见“治疗前评估” (NSCL-7) |
| 肺多发癌 | 见“治疗” (NSCL-9) |
| IIIB期 ^f (T1-3, N3) 纵隔CT阳性 对侧(淋巴结≥1cm)或 可触及的锁骨上淋巴结 | 见“治疗前评估” (NSCL-11) |
| CT检查为IIIB期 ^f (T4, N2-3) | 见“治疗前评估” (NSCL-12) |
| IV期 (M1a) ^c (胸膜或心包积液) | 见“治疗前评估” (NSCL-12) |
| IV期 (M1b) ^c 局限的转移伴可切除肺病灶 | 见“治疗前评估” (NSCL-13) |
| IV期 (M1b) ^c 播散性转移 | 见“全身治疗” (NSCL-16) |

^a 见“病理学评估原则” (NSCL-A)。

^b 增强的虚弱或老年评估可能会更好地预测各种治疗模式(特别是手术)后的并发症。
首选的虚弱评估系统还没确立。

^c 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.

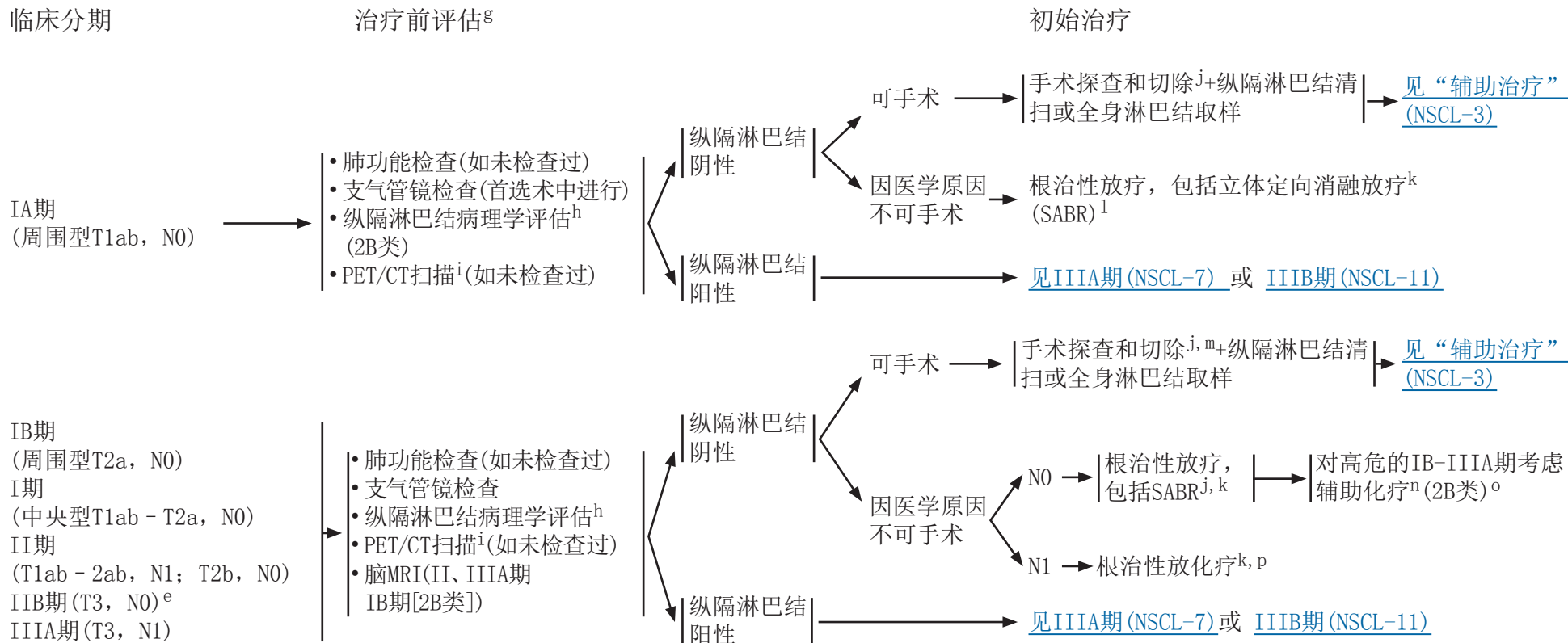
^d 按胸部CT分: 周围型=肺的外三分之一。中央型=肺的内三分之二。

^e T3, N0与大小或卫星结节相关。

^f 对于IIB和IIIA期肿瘤患者, 在通常考虑一种以上的治疗模式(手术、放疗或化疗)的情况下, 应进行多学科综合评估。

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

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



^eT3, N0与大小或卫星结节相关。

^g检查的列举不按优先程度排列, 而是按临床情况、机构程序和资源的审慎使用而定。

^h评估方法包括纵隔镜、纵隔切开术、EBUS、EUS和CT引导下活检。

ⁱ远处转移的PET/CT扫描阳性发现需要病理学或其他影像学确认。如果纵隔PET/CT扫描阳性, 需要病理学确认淋巴结状态。

^j见“手术治疗原则”(NSCL-B)。

^k见“放射治疗原则”(NSCL-C)。

^l介入放射消融可以作为选定患者的治疗选项。

^m经过外科评估, 患者可能接受辅助化疗者, 可以用诱导化疗代替。

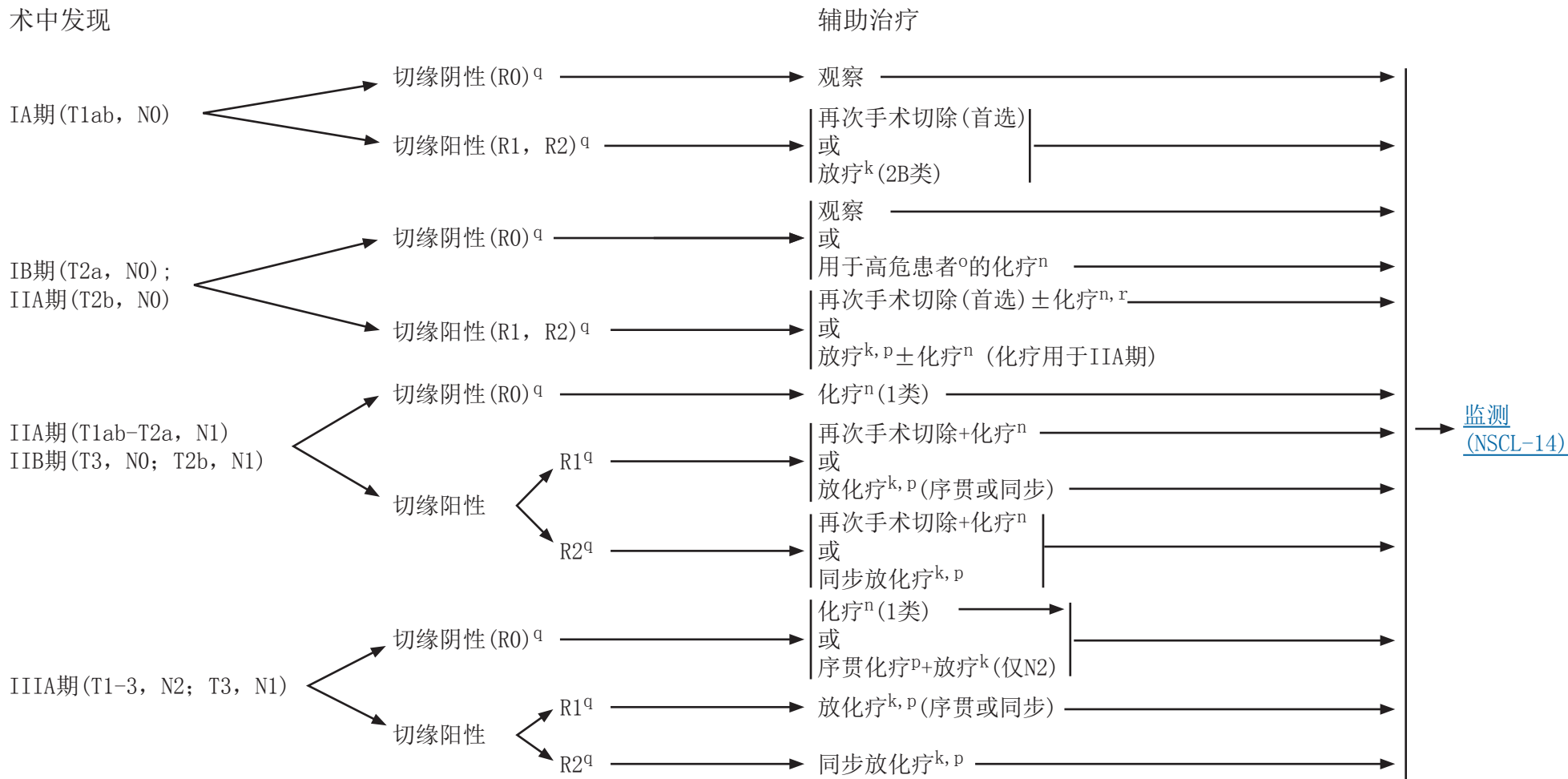
ⁿ见“新辅助及辅助化疗方案”(NSCL-D)。

^o高危因素的实例可包括低分化肿瘤(包括肺神经内分泌肿瘤[不包括高分化神经内分泌肿瘤])、脉管受侵、楔形切除、肿瘤>4cm、脏层胸膜受侵和不完全淋巴结取样(Nx)。这些独立因素可能不是适应症, 但在决定辅助化疗治疗时应加以考虑。

^p见“联合放疗的化疗方案”(NSCL-E)。

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

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



^k 见“放射治疗原则” (NSCL-C)。

ⁿ 见“新辅助及辅助化疗方案” (NSCL-D)。

^o 高危因素的实例可包括低分化肿瘤 (包括肺神经内分泌肿瘤 [不包括高分化神经内分泌肿瘤])、脉管受侵、楔形切除、肿瘤>4cm、脏层胸膜受侵和不完全淋巴结取样 (Nx)。这些独立因素可能不是适应症，但在决定辅助化疗治疗时应加以考虑。

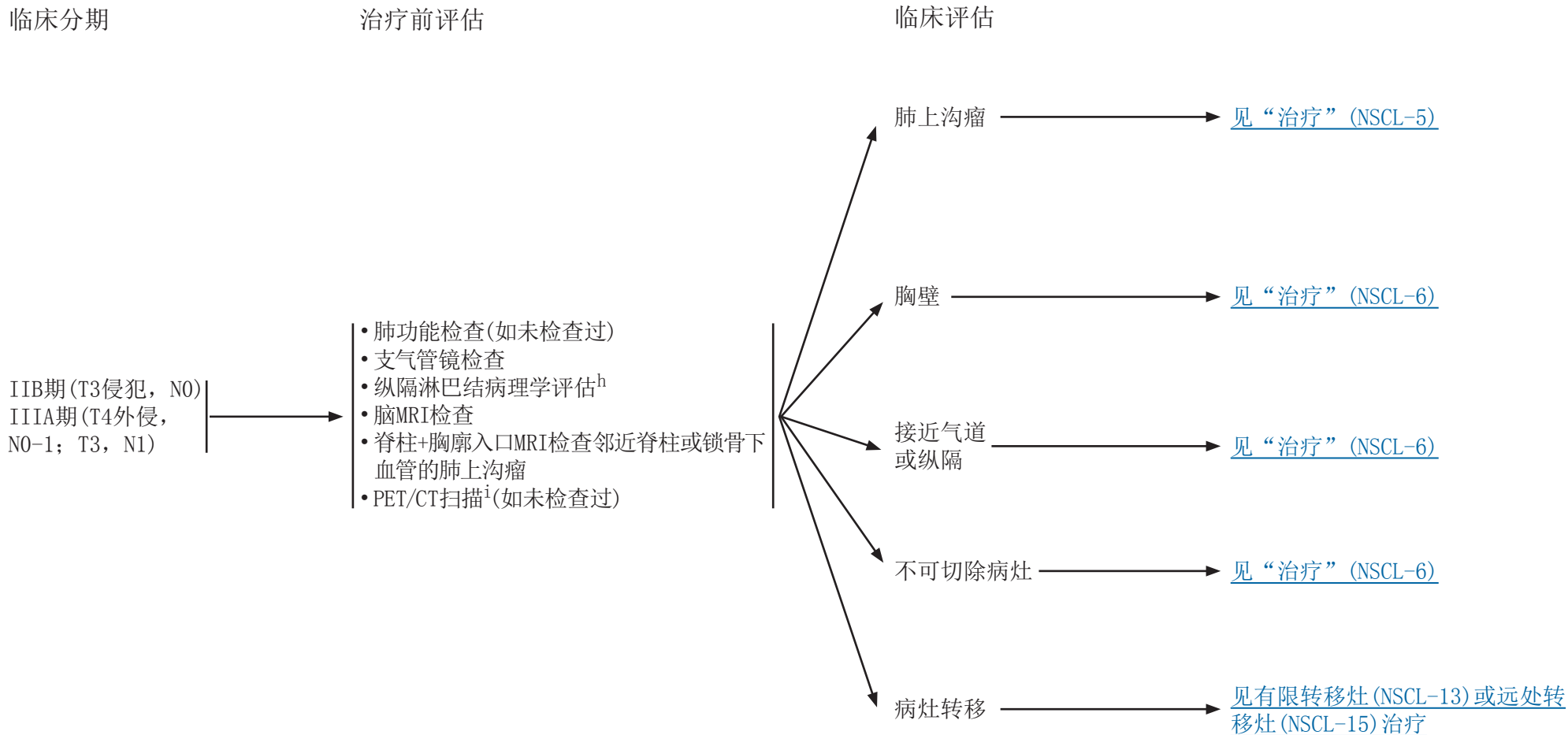
^p 见“联合放疗的化疗方案” (NSCL-E)。

^q R0=无肿瘤残留，R1=镜下肿瘤残留，R2=肉眼肿瘤残留。

^r 评估是否需要辅助化疗时肿瘤增大是重要评估变量。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

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

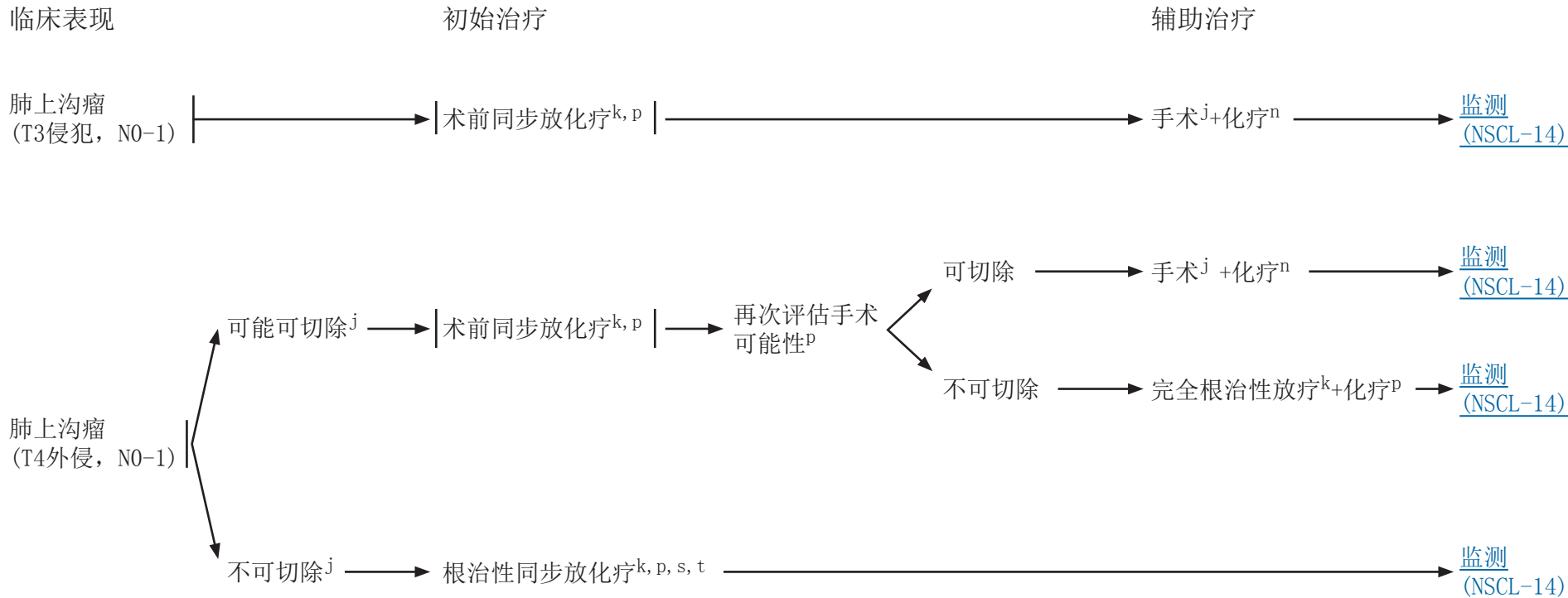


^h评估方法包括纵隔镜、纵隔切开术、EBUS、EUS和CT引导下活检。

ⁱ远处转移的PET/CT扫描阳性发现需要病理学或其他影像学确认。如果纵隔PET/CT扫描阳性，需要病理学确认淋巴结状态。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

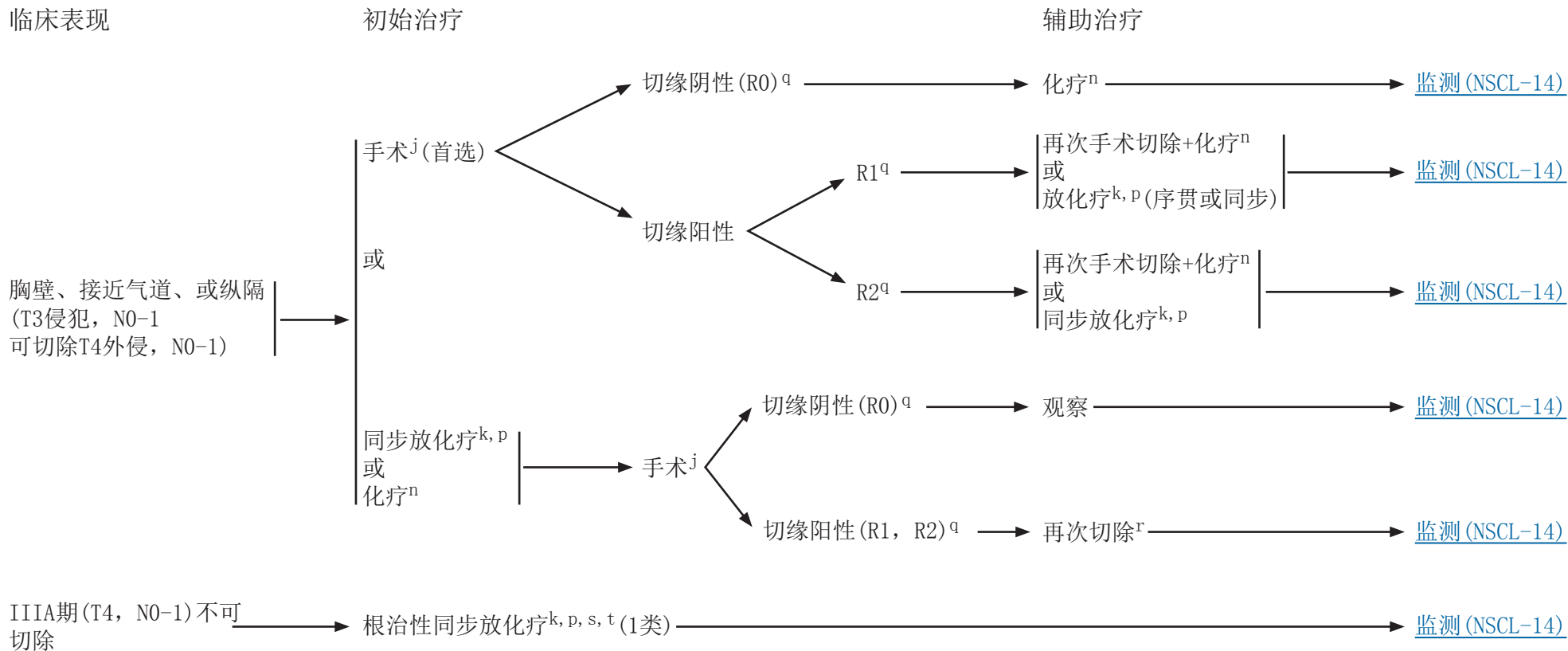
临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。



^j见“手术治疗原则”(NSCL-B)。
^k见“放射治疗原则”(NSCL-C)。
ⁿ见“新辅助及辅助化疗方案”(NSCL-D)。
^p见“联合放疗的化疗方案”(NSCL-E)。

^s如患者不适合手术，放射治疗应持续至根治量。
^t若初始同步放化疗中未使用足量化疗，给予另外2个周期的足量化疗。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。
 临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

^k见“放射治疗原则”(NSCL-C)。

ⁿ见“新辅助及辅助化疗方案”(NSCL-D)。

^p见“联合放疗的化疗方案”(NSCL-E)。

^qR0=无肿瘤残留, R1=镜下肿瘤残留, R2=肉眼肿瘤残留。

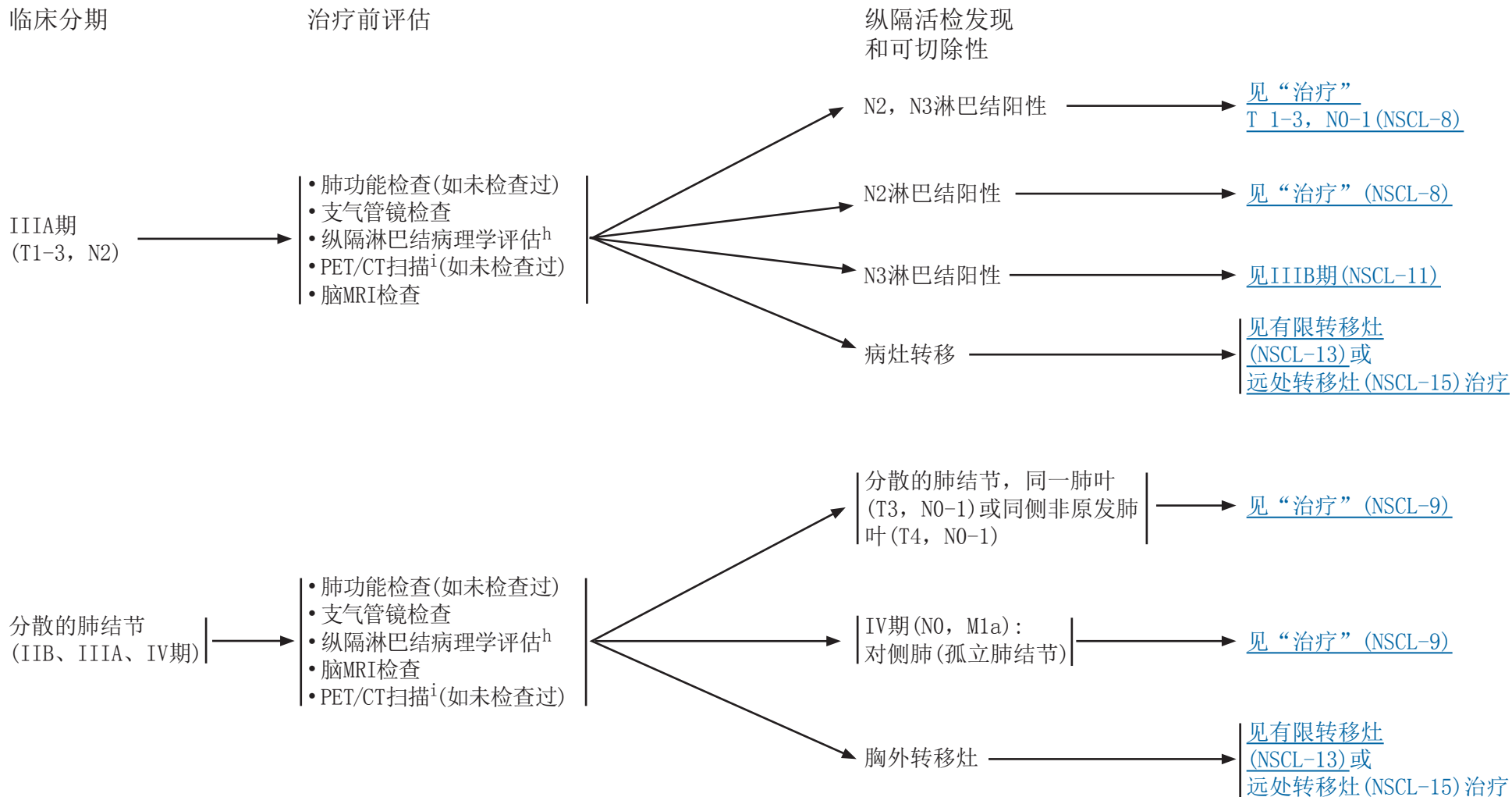
^s如患者不适合手术,放射治疗应持续至根治量。

^t若初始同步放化疗中未使用足量化疗, 给予另外2个周期的足量化疗。

^u如果初始治疗已采用放化疗,考虑放疗增量。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

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



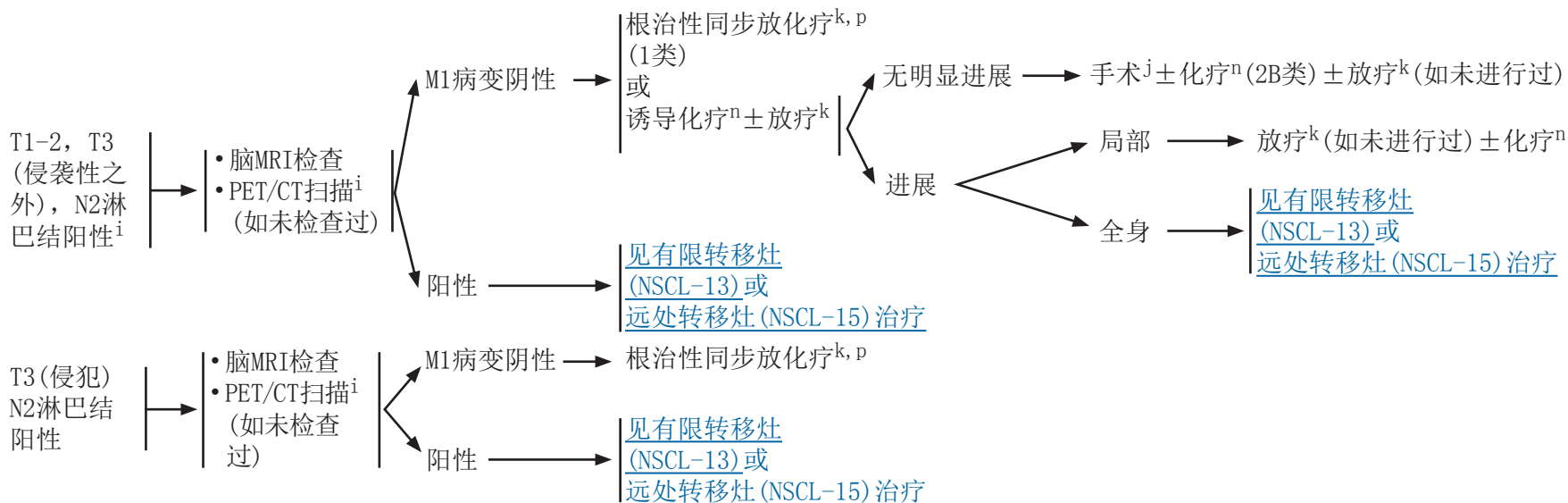
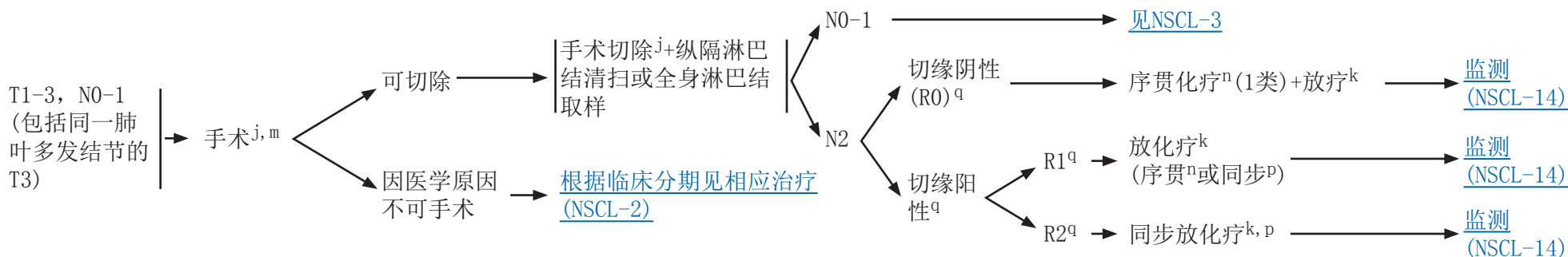
^h评估方法包括纵隔镜、纵隔切开术、EBUS、EUS和CT引导下活检。

ⁱ远处转移的PET/CT扫描阳性发现需要病理学或其他影像学确认。如果纵隔PET/CT扫描阳性，需要病理学确认淋巴结状态。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

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

纵隔活检发现



ⁱ远处转移的PET/CT扫描阳性发现需要病理学或其他影像学确认。

如果纵隔PET/CT扫描阳性, 需要病理学确认淋巴结状态。

^j见“手术治疗原则” (NSCL-B)。

^k见“放射治疗原则” (NSCL-C)。

^m经过外科评估, 患者可能接受辅助化疗者, 可以用诱导化疗代替。

ⁿ见“新辅助及辅助化疗方案” (NSCL-D)。

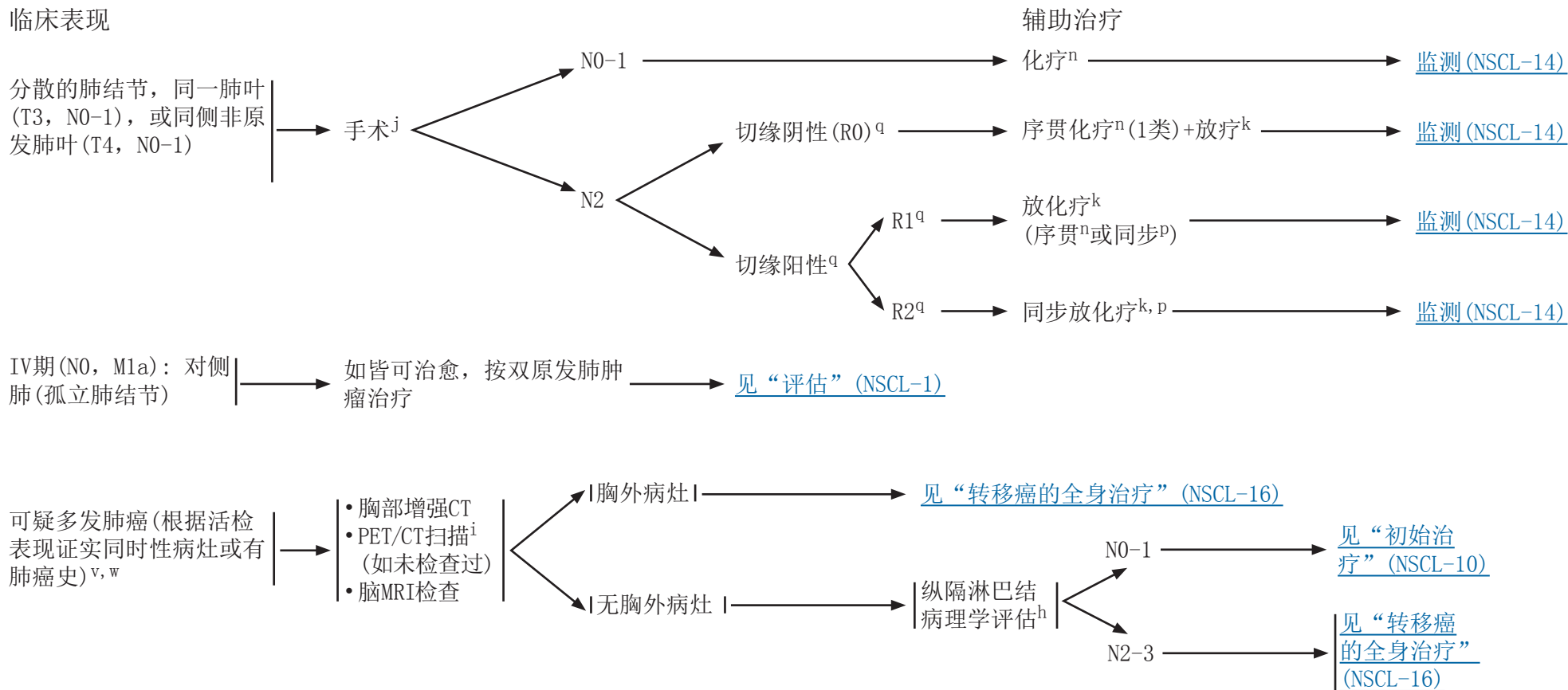
^p见“联合放疗的化疗方案” (NSCL-E)。

^qR0=无肿瘤残留, R1=镜下肿瘤残留, R2=肉眼肿瘤残留。

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

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

临床表现



^h评估方法包括纵隔镜、纵隔切开术、EBUS、EUS和CT引导下活检。

ⁱ远处转移的PET/CT扫描阳性发现需要病理学或其他影像学确认。

如果纵隔PET/CT扫描阳性，需要病理学确认淋巴结状态。

^j见“手术治疗原则” (NSCL-B)。

^k见“放射治疗原则” (NSCL-C)。

ⁿ见“新辅助及辅助化疗方案” (NSCL-D)。

^p见“联合放疗的化疗方案” (NSCL-E)。

^qR0=无肿瘤残留，R1=镜下肿瘤残留，R2=肉眼肿瘤残留。

^v不同细胞型的病灶 (如鳞状细胞癌、腺癌) 可能是不同原发肿瘤。这种分析可能受到活检标本量小的局限。但是同一细胞类型的病灶并不必然是转移灶。

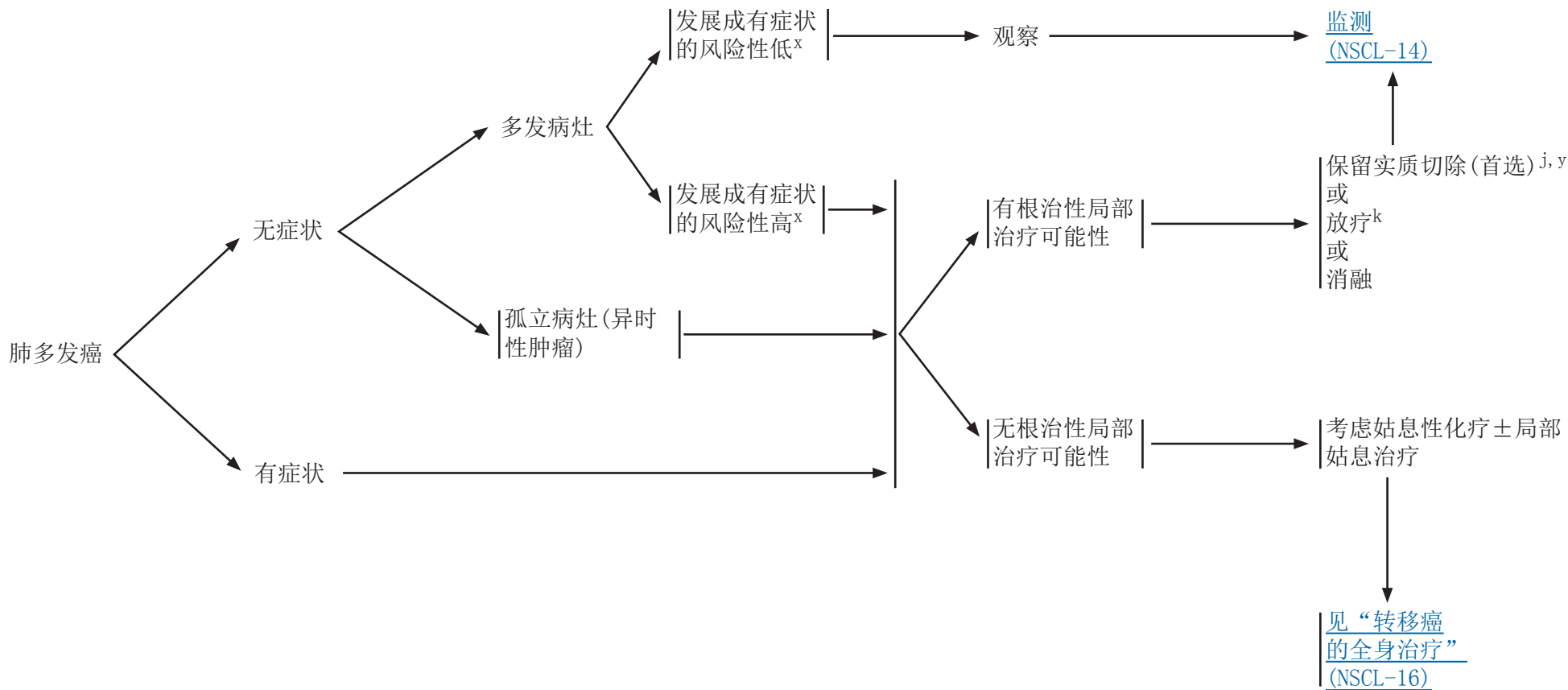
^w关于半实质肺结节的评估、检查和管理指南，请见可疑肺癌的肺结节的诊断评估 (DIAG-1)。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

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

临床表现

初始治疗



^j 见“手术治疗原则”(NSCL-B)。

^k 见“放射治疗原则”(NSCL-C)。

^x 发展成有症状的风险低的病灶可以被观察到(如小而生长慢的半实质结节)。但是如果病灶发展到有症状或出现症状的风险变高(如半实质结节即使在很小时加速生长、实质成分增加或FDG摄取增加),就应该考虑治疗。

^y 首选能保留肺的切除术,但个体化治疗方案应受肿瘤分布和机构专业经验的指引。

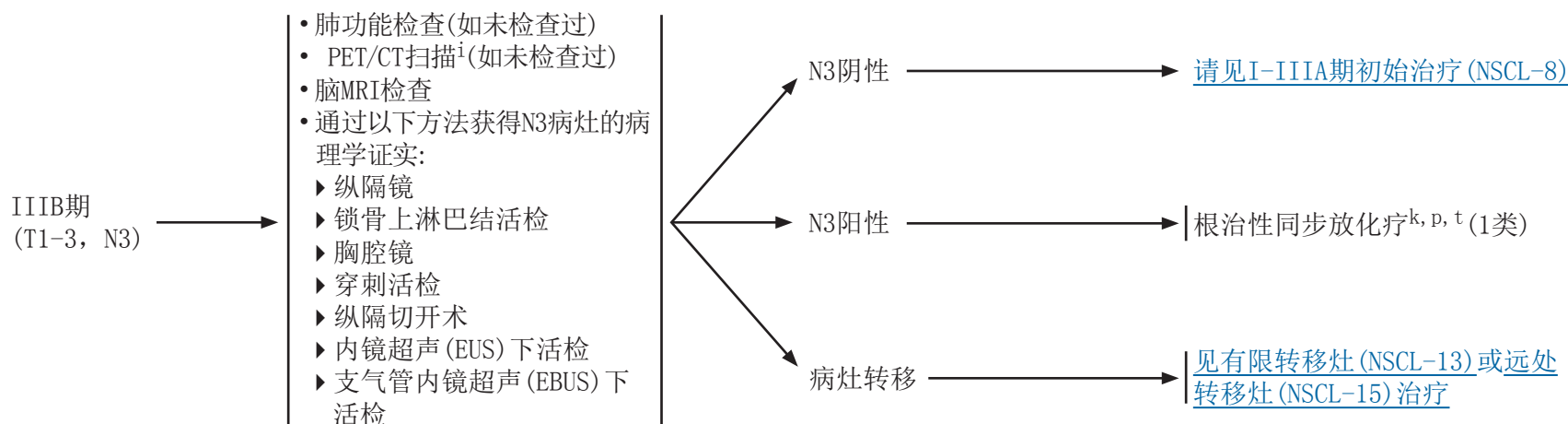
注:除非另有说明,所有建议均为2A类。

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

临床评估

治疗前评估

初始治疗



ⁱ 远处转移的PET/CT扫描阳性发现需要病理学或其他影像学确认。如果纵隔PET/CT扫描阳性，需要病理学确认淋巴结状态。

^k 见“放射治疗原则”(NSCL-C)。

^p 见“联合放疗的化疗方案”(NSCL-E)。

^t 若初始同步放化疗中未使用足量化疗，给予另外2个周期的足量化疗。

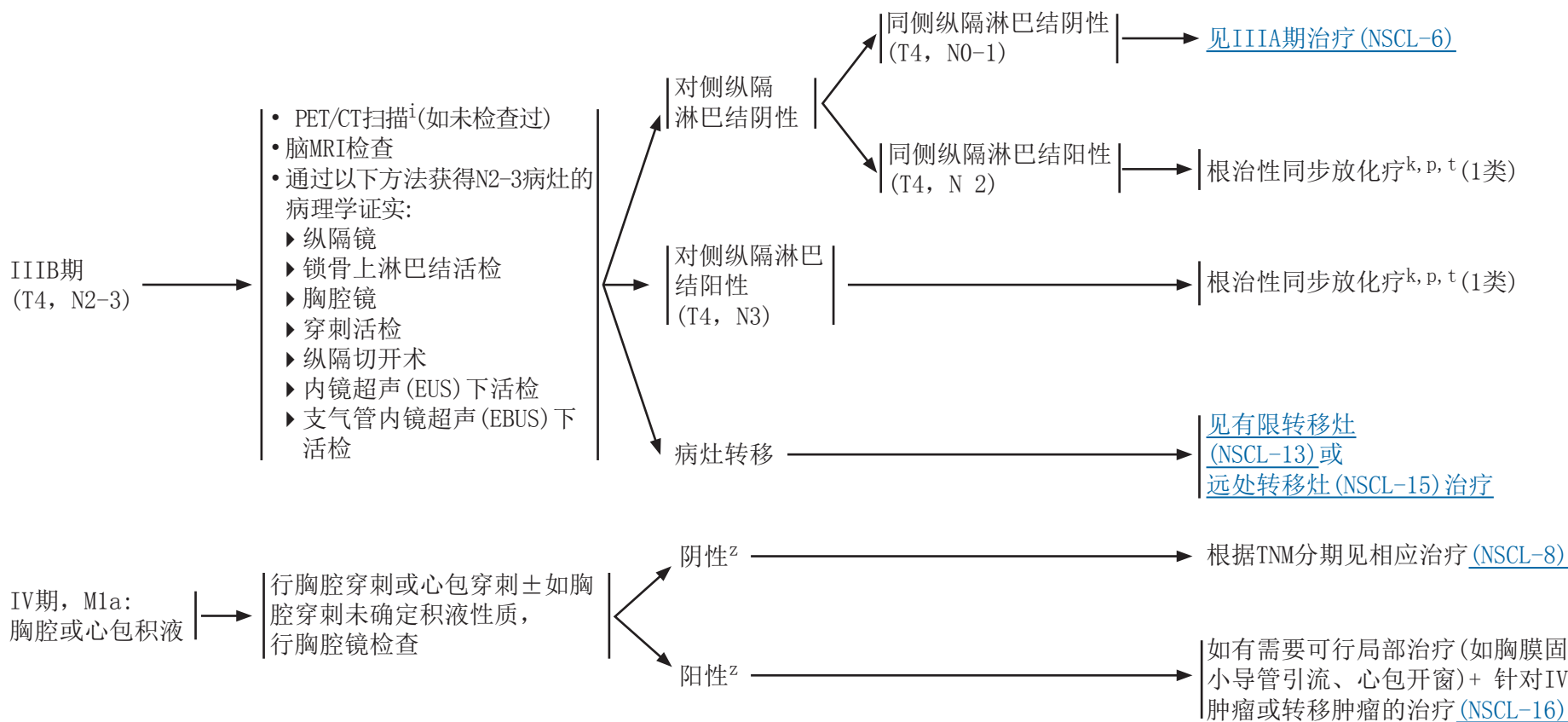
注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

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

临床评估

治疗前评估

初始治疗



ⁱ 远处转移的PET/CT扫描阳性发现需要病理学或其他影像学确认。

如果纵隔PET/CT扫描阳性, 需要病理学确认淋巴结状态。

^k 见“[放射治疗原则](#)”(NSCL-C)。

^p 见“[联合放化疗的化疗方案](#)”(NSCL-E)。

^t 若初始同步放化疗中未使用足量化疗, 给予另外2个周期的足量化疗。

^z 虽然大多数肺癌的伴随胸腔积液都是由肿瘤造成的, 仍有极少数患者的胸腔积液多次细胞学病理检查肿瘤细胞均呈阴性, 且积液为非血性液, 亦非渗出液。当这些因素和临床判断显示积液与肿瘤无关时, 积液不做为分期因素。心包积液的分期也按同一标准。

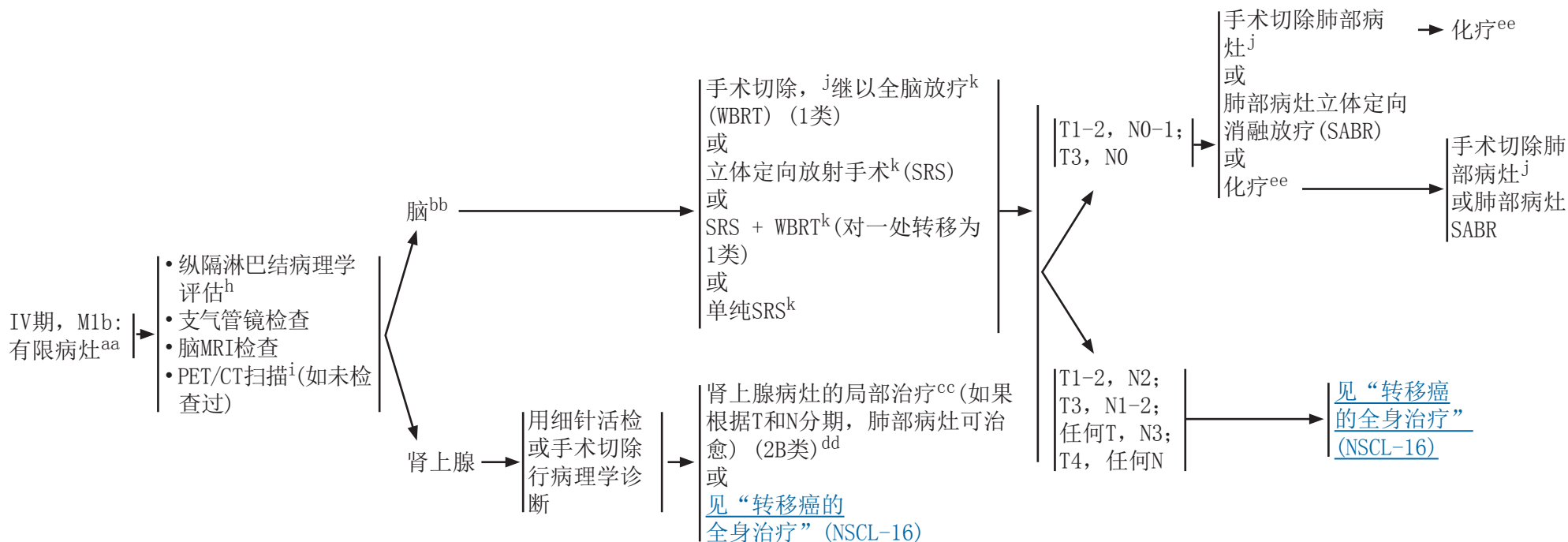
注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

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

临床评估

治疗前评估

初始治疗



^h 评估方法包括纵隔镜、纵隔切开术、EBUS、EUS和CT引导下活检。

ⁱ 远处转移的PET/CT扫描阳性发现需要病理学或其他影像学确认。如果纵隔PET/CT扫描阳性, 需要病理学确认淋巴结状态。

^j 见[“手术治疗原则” \(NSCL-B\)](#)。

^k 见[“放射治疗原则” \(NSCL-C\)](#)。

^{aa} 对于有局限部位寡转移灶的某些患者, 积极的局部治疗可能是合适的。

^{bb} 见[《NCCN中枢神经系统肿瘤指南》](#)。

^{cc} 可包括肾上腺切除或放疗 (包括SABR)。

^{dd} N2期患者预后差, 应考虑全身治疗。

^{ee} 见[“晚期或转移性肿瘤的全身治疗” \(NSCL-F\)](#)。

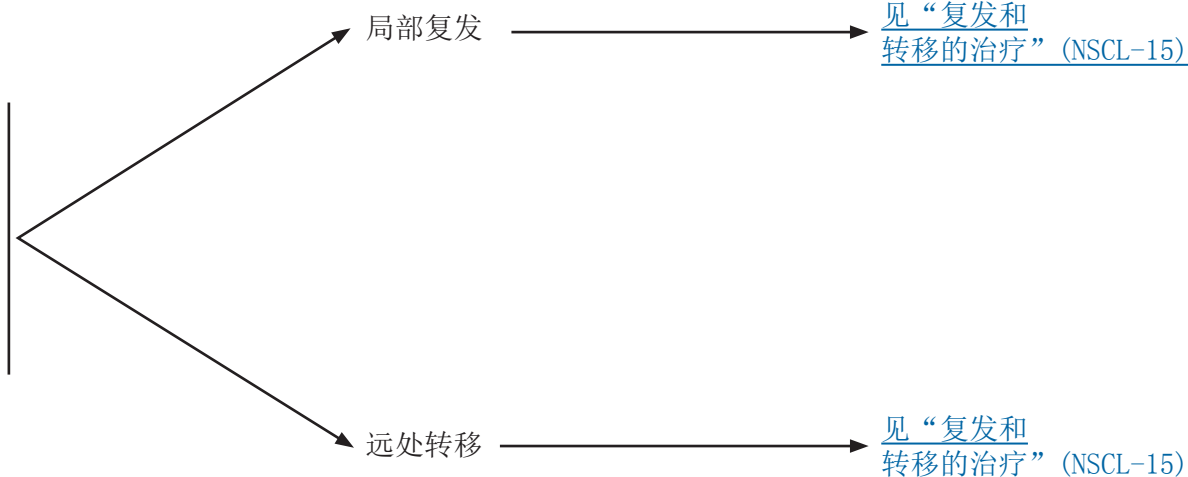
注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

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

监测

无临床/影像学病灶证据，
I-IV期：

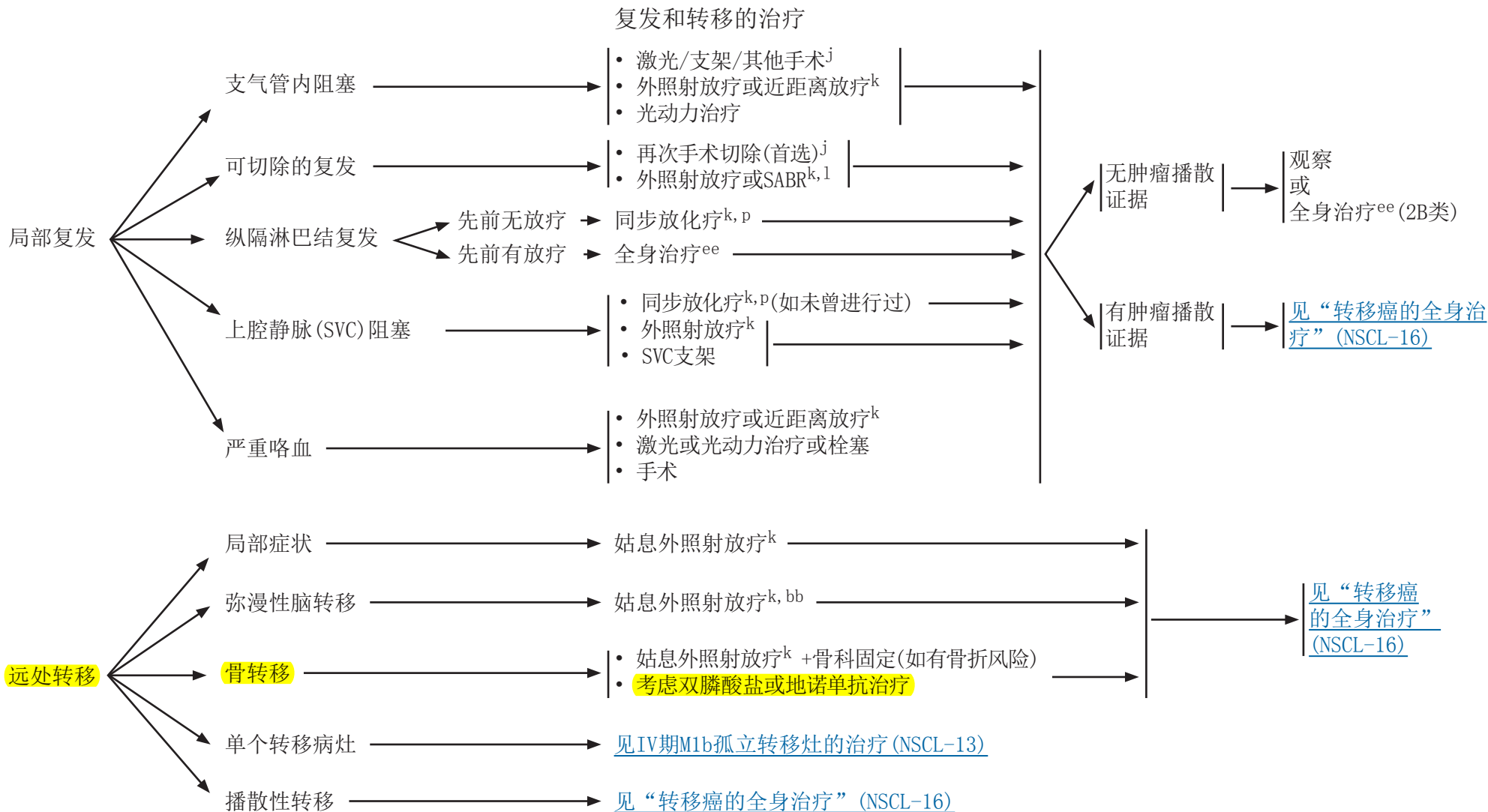
- 病史和体格检查以及胸部CT±增强，每6-12个月1次，持续2年，随后每年1次病史和体格检查以及低剂量胸部非增强CT^{ff}
- 戒烟劝告、辅导和用药
- 无PET/CT^{gg}或脑MRI指征
- [见“癌症存活者护理” \(NSCL-G\)](#)。



^{ff} 化疗±放疗后有残存病灶的患者可能需要更频繁的影像学检查。

^{gg} 当前FDG PET/CT在NSCLC患者的常规监测和随访中并不要求。但是，在很多良性情况下(如肺不张、实变和放射性纤维化)在标准CT影像中难以与肿瘤区分，在这种情况下FDG PET/CT可以用于区分真正的恶性肿瘤。但是如果FDG PET/CT作为解决放疗后患者这类问题的工具时，复发需经组织学确认，这是因为先前放疗过的区域可能在长达2年的时间里仍然有FDG摄取。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。
临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。



^j 见“手术治疗原则”(NSCL-B)。

^k 见“放射治疗原则”(NSCL-C)。

¹ 介入放射消融可以作为选定患者的治疗选项。

^p 见“联合放疗的化疗方案”(NSCL-E)。

^{bb} 见《NCCN中枢神经系统肿瘤指南》。

^{ee} 见“晚期或转移性肿瘤的全身治疗”(NSCL-F)。

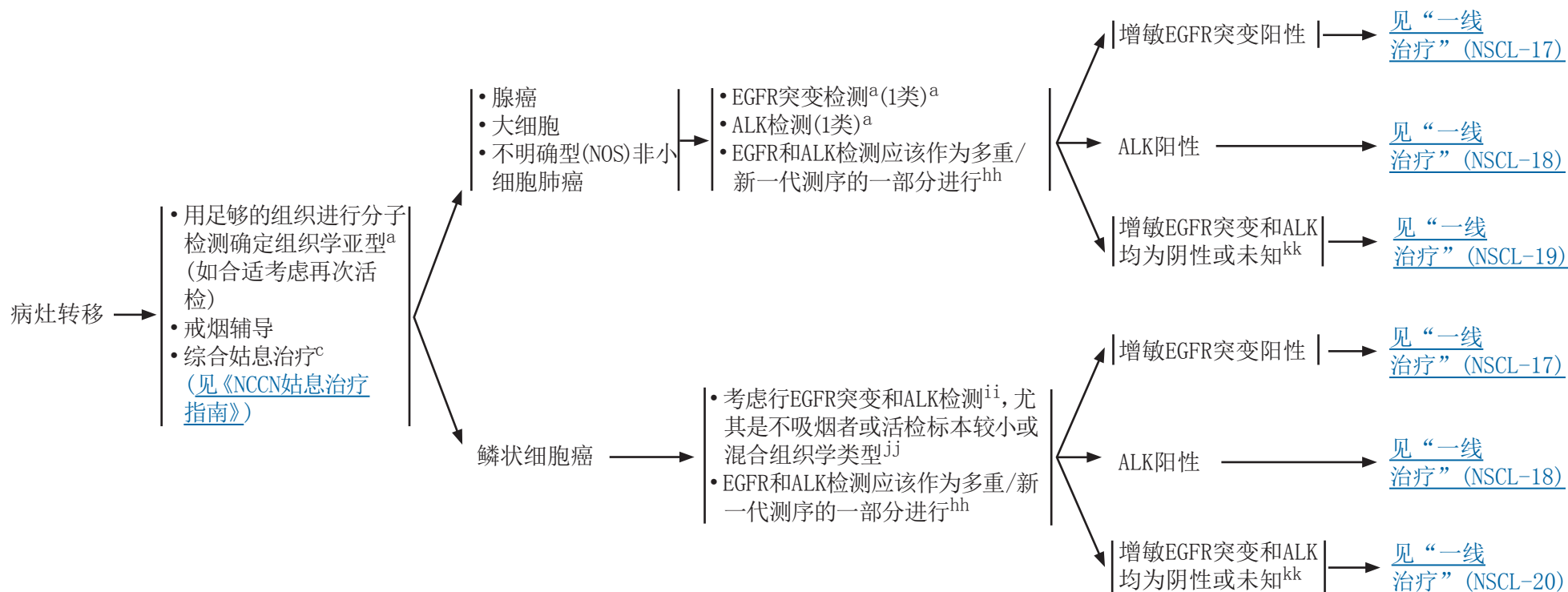
注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

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

转移癌的全身治疗

组织学亚型

检测结果



^a见“病理学评估原则”(NSCL-A)。

^cTemel 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.

^{hh}NCCN NSCLC指南专家组强烈支持广泛的分子检测，其目的在于确定少见的驱动突变，因为这些驱动突变的有效药物可能已经存在，或者适当建议患者考虑可能参加的临床试验。广泛的分子检测是改善NSCLC患者治疗的关键步骤。见“新出现的基因变异患者靶向药物”(NSCL-H)。

ⁱⁱ在鳞状细胞癌患者中观察到的EGFR突变率2.7%，真实突变率的置信区间小于3.6%。这个EGFR突变发生频率不支持对所有肿瘤标本进行常规检测。Forbes SA, Bharmar G, Bamford S, et al. The catalogue of somatic mutations in cancer (COSMIS). Curr Protoc Hum Genet 2008;chapter 10: unit 10. 11.

^{jj}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.

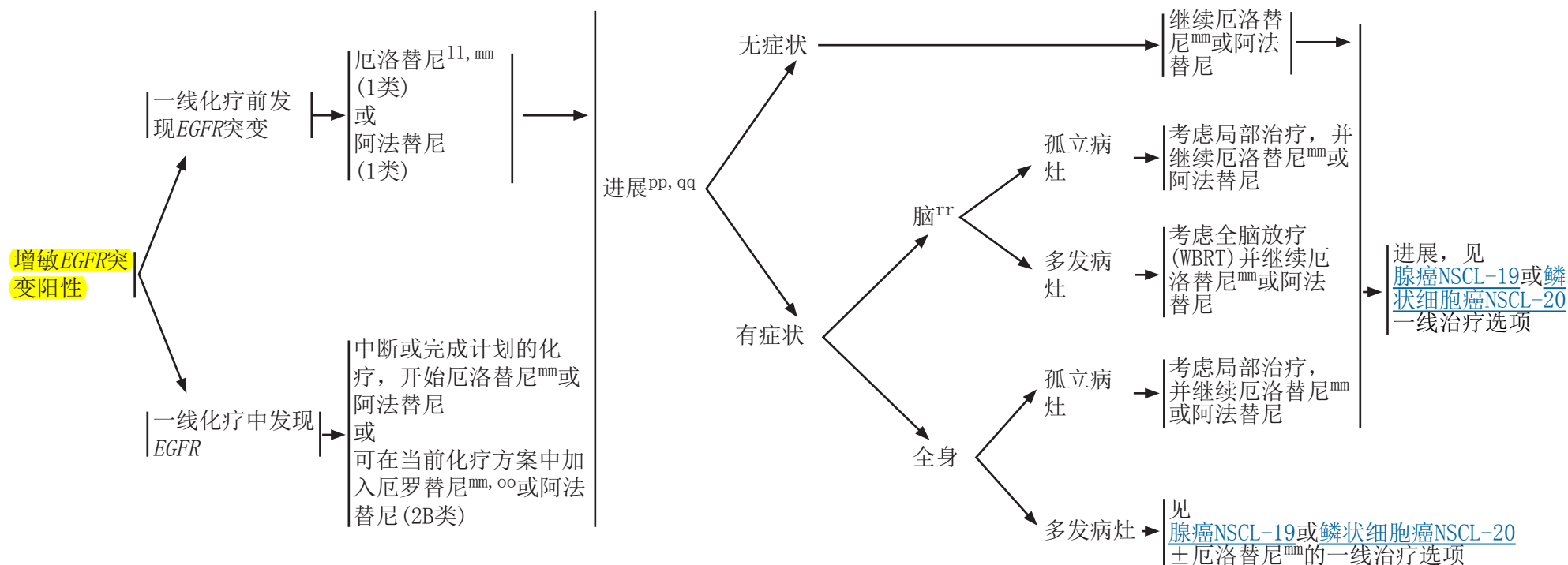
^{kk}考虑ROS1检测；如果阳性，可用克唑替尼治疗。Shaw AT, Ou S-HI, Bang Y-J, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small cell lung cancer. N Engl J Med 2014;371: 1963-1971.

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

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

增敏EGFR突变阳性^a

一线治疗^{ee}



^a见“病理学评估原则”(NSCL-A)。

^{ee}见“晚期或转移性肿瘤的全身治疗”(NSCL-F)。

¹¹对于体能状态评分0-4。

^{mm}世界上可以获得吉非替尼的地区, 可以用其来代替厄罗替尼。

^{oo}Janne PA, Wang X, Socinski MA, et al. Randomized phase II trial of erlotinib alone or with carboplatin and paclitaxel in patients who are never or light former smokers with advanced lung adenocarcinoma: CALGB 30406 trial. J Clin Oncol 2012;30: 2063-2069.

^{pp}在改变治疗前用活检确定获得性耐药的机制是合理的。

^{qq}留意在亚群患者中停止EGFR TKI出现复燃现象。如果发生复燃, 重新启用EGFR TKI。

^{rr}对癌性脑膜炎者考虑脉冲式厄罗替尼。

^{ss}阿法替尼似乎在EGFR治疗后进展的患者中有一些疗效。Miller VA, Hirsh V, Cadrenal 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: 528-38.

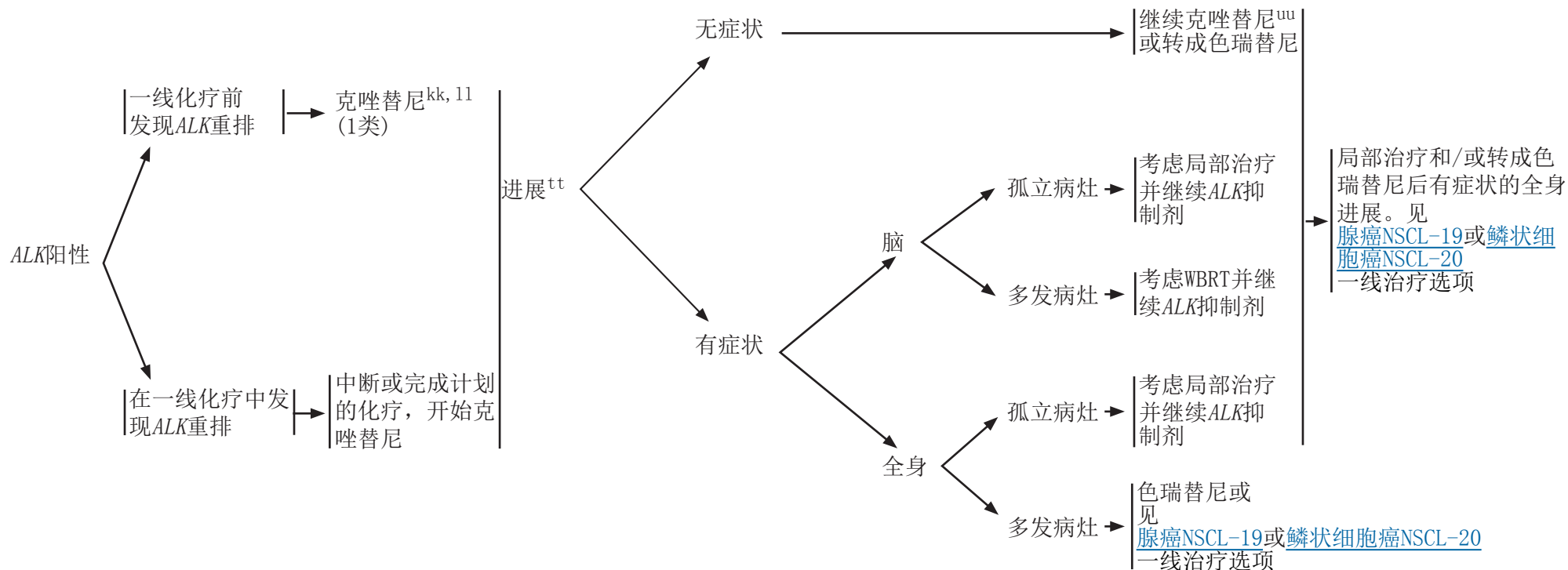
注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

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

ALK阳性^a

一线治疗^{ee}

后续治疗^{ee}



^a 见“病理学评估原则”(NSCL-A)。

^{ee} 见“晚期或转移性肿瘤的全身治疗”(NSCL-F)。

^{kk} 考虑ROS1检测；如果阳性，可用克唑替尼治疗。Shaw AT, Ou S-HI, Bang Y-J, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small cell lung cancer. N Engl J Med 2014;371: 1963-1971.

¹¹ 对于体能状态评分0-4。

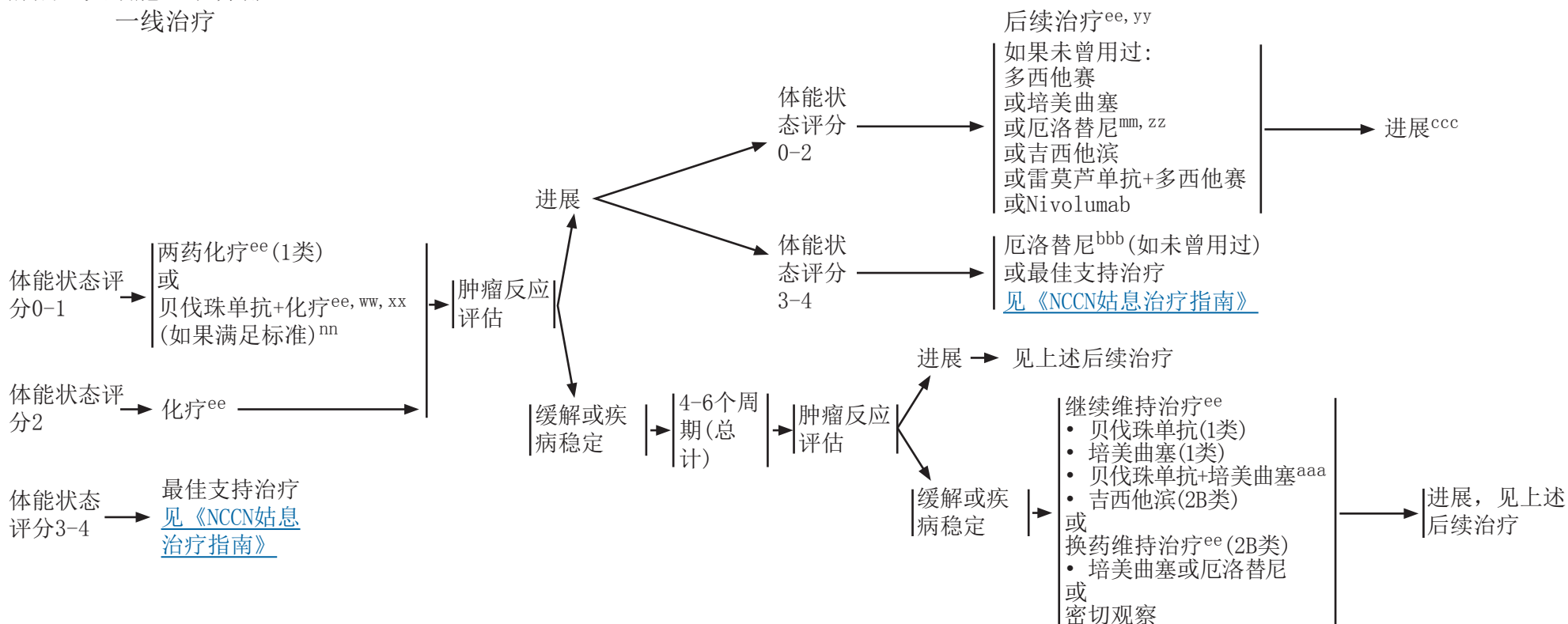
^{tt} 克唑替尼无法耐受的患者可转成色瑞替尼。

^{uu} 对于影像学上快速进展或危及器官功能者，应采用其他疗法。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

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

腺癌，大细胞，不明确型NSCLC^{vv}
一线治疗



^{ee} 见“晚期或转移性肿瘤的全身治疗”(NSCL-F)。

^{mm} 世界上可以获得吉非替尼的地区，可以用其来代替厄罗替尼。

ⁿⁿ 用贝伐珠单抗治疗的标准：非鳞状NSCLC，近期无咯血史。贝伐珠单抗不应单药使用，除非作为与化疗联合后的维持治疗。

^{vv} 如果只检测过EGFR和ALK，考虑额外的突变检测。见“新出现的基因变异患者靶向药物”(NSCL-H)。

^{ww} 贝伐珠单抗应用药至疾病进展。

^{xx} 任何有高血小板减少风险以及出血潜在风险的方案与贝伐珠单抗联合应用时都需谨慎。

^{yy} 这种情况下首选化疗。Grassino M, Martelli O, Brogini M, et al. Erlotinib versus docetaxel as second line treatment of patients with advanced NSCLC and wild type EGFR tumors (TAILOR): a randomized trial. Lancet Oncol 2013; 14: 981-988.

^{zz} 建议EGFR野生型或EGFR状态未明的NSCLC患者行蛋白质组学检测。对于分类“不良”的患者二线治疗中不应采用厄罗替尼。Gregorc V, Novello S, Lazzari C, et al. Predictive value of a proteomic signature in patients with non-small-cell lung cancer treated with second-line erlotinib or chemotherapy (PROSE): a biomarker stratified, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2014; 15: 713-21.

^{aaa} 如果贝伐珠单抗在一线治疗中与培美曲塞/顺铂化疗方案联用

^{bbb} 厄罗替尼可以考虑用于体能状态评分3-4分的EGFR突变患者。

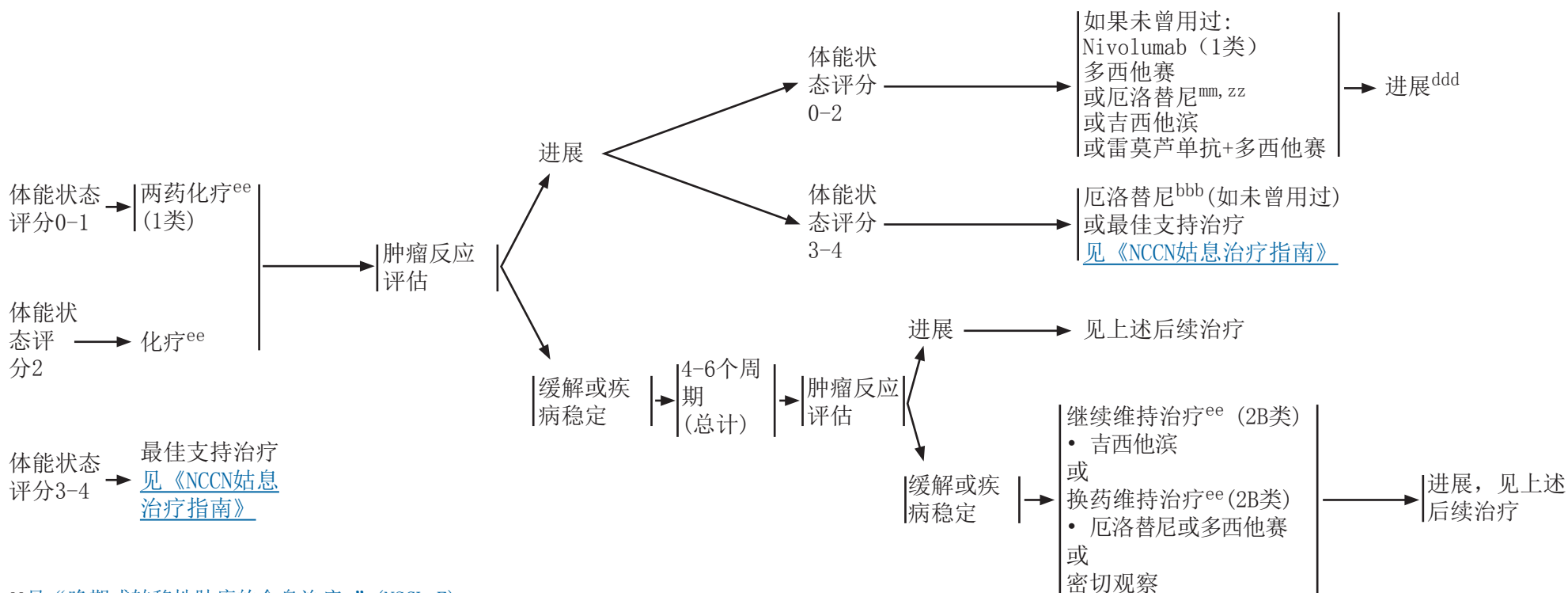
^{ccc} 如果尚未给予，PS 0-2的选项包括厄洛替尼、nivolumab、多西他赛 (2B类)、培美曲塞 (2B类)、吉西他滨 (2B类)、或雷莫芦单抗+多西他赛 (2B类)；PS 3-4的选项包括厄洛替尼或最佳支持治疗。疾病进一步进展的治疗选项是最佳支持治疗或临床试验。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

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

鳞状细胞癌^{vv}

一线治疗



^{ee}见“晚期或转移性肿瘤的全身治疗”(NSCL-F)。

^{mm}世界上可以获得吉非替尼的地区，可以用其来代替厄罗替尼。

^{vv}如果只检测过EGFR和ALK，考虑额外的突变检测。见“新出现的基因变异患者靶向药物”(NSCL-H)。

^{yy}这种情况下首选化疗。Grassino M, Martelli O, Brogini M, et al. Erlotinib versus docetaxel as second line treatment of patients with advanced NSCLC and wild type EGFR tumors (TAILOR): a randomized trial. Lancet Oncol 2013; 14: 981-988.

^{zz}建议EGFR野生型或EGFR状态未明的NSCLC患者行蛋白质组学检测。对于分类“不良”的患者二线治疗中不应采用厄罗替尼。Gregorc V, Novello S, Lazzari C, et al. Predictive value of a proteomic signature in patients with non-small-cell lung cancer treated with second-line erlotinib or chemotherapy (PROSE): a biomarker stratified, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2014; 15: 713-21.

^{bbb}厄罗替尼可以考虑用于体能状态评分3-4分的EGFR突变患者。

^{ddd}如果尚未给予，PS 0-2的选项包括厄洛替尼、nivolumab、多西他赛（2B类）、吉西他滨（2B类）、或雷莫芦单抗+多西他赛（2B类）；PS 3-4的选项包括厄洛替尼或最佳支持治疗。疾病进一步进展的治疗选项是最佳支持治疗或临床试验。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

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

病理学评估原则 (1/4)

病理学评估

- 病理学评估的目的在于对肺癌组织学类型进行分类并确定所有AJCC¹推荐的分期参数, 包括肿瘤大小, 侵犯程度(胸膜和支气管), 足够的手术切缘, 以及是否有淋巴结转移。^{2,3}此外, 确定肿瘤的特定分子异常对于预测肿瘤对越来越多治疗靶点的敏感性或耐药性来说至关重要, 它们主要是酪氨酸激酶抑制剂(TK1) (见本部分中的肺癌分子诊断研究)。^{4,5}
- 世界卫生组织(WHO)肿瘤分类系统一直以来都在提供肺癌分类的基础, 包括肺癌的组织学类型、临床特征、分期考虑、以及分子、基因和流行病学因素。^{6,7}
- 病理学诊断报告应该包括WHO描述的肺癌组织学分类。在切除标本和小活检样本方面这种肿瘤亚型应使用最近出版的腺癌分类。⁸强烈反对使用细支气管肺泡癌(BAC)的术语。
- 应避免把通用术语“非小细胞肺癌(NSCLC)”作为单一的诊断术语。在进行免疫组织化学(IHC)染色后小活检标本中的低分化癌中, 可接受以下术语: “NSCLC倾向腺癌”或“NSCLC倾向鳞状细胞癌”。⁸在所有NSCLC倾向腺癌中强烈推荐突变检测(例如表皮生长因子受体[EGFR])。
- 大多数分子分析中可以接受福尔马林固定石蜡包埋肿瘤。
- 强烈建议限制免疫组化研究在小组织标本中的应用, 从而为分子研究保留关键的肿瘤组织, 特别是病变处于晚期的患者。一个鳞状细胞癌标记物(如p63、P40)和一个腺癌标记物(如TTF-1、Napsin A)的有限组合足以应对多数诊断问题。⁸

腺癌分类⁸

- 原位腺癌(AIS; 前称BAC): 结节≤3cm, 鳞状生长, 粘液、非粘液或粘液/非粘液混合型。
- 微浸润腺癌(MIA): 结节≤3cm, 浸润≤5mm, 鳞状生长, 粘液、非粘液或粘液/粘液混合型。
- 浸润性腺癌, 主要生长方式: 鳞屑状浸润>5mm、腺泡状、乳头状、微乳头状或实质伴有粘液。
- 浸润性腺癌变异型: 粘液型、胶样型、胎儿型和肠型腺癌。

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

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

病理学评估原则 (2/4)

免疫组化染色

- 虽然与外科切除标本相比, 在小活检标本中看到的组织学亚型和免疫表型之间一致性总体较好, 还是建议在尝试对材料有限的小活检标本或免疫表型模糊的病例进行分类时谨慎对待。
- IHC应被用于区分原发肺腺癌与下列肿瘤的区别: 鳞状细胞癌、大细胞癌、转移癌和恶性胸膜间皮瘤; 以及用以确定神经内分泌分化是否存在。⁹⁻¹¹
- 原发肺腺癌
 - ▶ 建议使用适当的免疫组化染色组合来排除肺转移癌。¹²
 - ▶ TTF-1是Nkx2基因家族中的一个包含同源结构域的核转录蛋白, 在胚胎和成熟的肺组织及甲状腺上皮细胞中表达。TTF-1免疫反应性见于大多数(70%-100%)非粘液腺癌亚型的原发肺腺癌。¹³肺转移性腺癌除转移性甲状腺癌之外TTF-1几乎总是阴性的, 在这种情况下, 甲状腺球蛋白也是阳性。
 - ▶ Napsin A(表达于正常II型肺细胞以及近端和远端肾小管中的一种天冬氨酸蛋白酶)似乎在> 80%肺腺癌中表达, 可能是TTF-1的一个有用的辅助手段。¹²
 - ▶ TTF-1(或者Napsin A代替)和p63(或者P40代替)的组合可能在将先前NSCLC不明确型的小活检标本细分为腺癌或鳞状细胞癌来说非常有用。⁸
- 神经内分泌分化
 - ▶ CD56、嗜铬粒蛋白和突触素被用于识别神经内分泌肿瘤。
- 恶性间皮瘤与肺腺癌的对比
 - ▶ 肺腺癌和恶性间皮瘤(上皮型)之间使用标记物的组合区分, 其中包括2个已知在间皮瘤中为免疫阳性(但在腺癌中为阴性)的标记物和2个已知在腺癌中阳性(但在间皮瘤中阴性)的标记物。¹¹
 - ◇ 间皮瘤相对敏感和特异性的免疫染色包括WT-1、钙结合蛋白、D2-40、HMBE-1和细胞角蛋白5/6(在腺癌中阴性)。^{14, 15}
 - ◇ 腺癌抗体免疫活化包括CEA、B72. 3、Ber-EP4、MOC31、CD15、claudin-4和TTF-1(间皮瘤中阴性)。^{8, 11}

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

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

病理学评估原则 (3/4)

肺癌的分子诊断研究

• *EGFR*和*KRAS*

- ▶ 表皮生长因子受体(*EGFR*)正常情况下表达于上皮细胞表面,而在各种人类恶性肿瘤中常常过度表达。对肺癌患者,活化*EGFR*突变的出现是选择合适治疗的重要生物学指标。
- ▶ *EGFR*与对TKI的敏感性之间存在显著关联,特别是外显子19缺失和外显子21(L858R, L861)、外显子18(G719X, G719)以及外显子20(S768I)突变。¹⁶⁻¹⁹
- ▶ 外显子20插入突变可能可以预测对酪氨酸激酶抑制剂临床可达到水平的耐药性。^{20,21}
- ▶ <1%的肺癌患者会同时出现*EGFR*和*KRAS*突变。²²
- ▶ *KRAS*突变和TKI内源性耐药有关,对*KRAS*测序可能有助于选择接受TKI治疗的患者。²³ *KRAS*检测有可能识别无法在进一步分子诊断检测中获益的患者。
- ▶ 腺癌中*EGFR*突变的发生率在西方国家为10%,亚洲人群高达50%,在不吸烟者、女性以及非粘液性肿瘤中*EGFR*发生率更高。*KRAS*在非亚洲人群、吸烟者以及粘液性腺癌中最常见。²⁴最常见的*EGFR*突变为外显子21(L858R)的第858个氨基酸由亮氨酸变为精氨酸,以及外显子19的框架缺失。有鳞屑型(前称BAC型)特征的非粘液性肺腺癌和有乳头状(和/或微小乳头)的肺腺癌中突变更常见。
- ▶ **TKI治疗原发耐药与*KRAS*突变有关。获得性耐药与*EGFR*激酶结构域(如T790M)中第二位点突变、替代激酶(如MET)扩增、NSCLC到SCLC的组织学转化以及上皮-间质转化(EMT)有关。**

• *ALK*

- ▶ 间变性淋巴瘤激酶(*ALK*)基因重排表现为*ALK*与各种伴侣基因融合,包括棘皮动物微管相关蛋白样4(EML4)。²⁵ *ALK*融合已经在NSCLC患者亚群中得到确认,代表一个独特的NSCLC亚群,这类患者中*ALK*抑制剂可能是一种非常有效的治疗策略。²⁶克唑替尼是一种口服*ALK*抑制剂, FDA已批准其用于伴*ALK*基因重排(即*ALK*阳性的)的转移性NSCLC患者。
- ▶ *ALK* NSCLC最常出现在一个独特的NSCLC患者亚群中,这个亚群的患者具有很多有可能伴*EGFR*突变的NSCLC患者的共同临床特征。^{27,28}然而,在大多数情况下, ***ALK*易位和*EGFR*突变是相互排斥的。**^{27, 29-31}
- ▶ 当前检测*ALK* NSCLC的标准方法是荧光原位杂交(FISH),但是包括聚合酶链反应和IHC等在内的其他方案正在评价中。应用合适的抗体和*ALK*蛋白表达检测方法可以快速初筛*ALK*重排的肺腺癌,从而选择出后续经FISH检测可以确诊的病例。³²

注:除非另有说明,所有建议均为2A类。

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

病理学评估原则(4/4) –参考文献

- ¹Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. New York: Springer; 2010.
- ²Fossella FV, Putnam JB, Komaki R, eds. Lung Cancer. M. D. Anderson Cancer Care Series. New York: Springer; 2003: 316.
- ³Schrump DS, Carter D, Kelsey CR, et al. Non-small cell lung cancer. In: DeVita Jr. VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, et al., eds. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
- ⁴Cappuzzo 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.
- ⁵Eberhard 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.
- ⁶Travis WD. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC Press; 2004.
- ⁷Brambilla E, Travis WD, Colby TV, et al. The new World Health Organization classification of lung tumours. Eur Respir J 2001;18: 1059-1068.
- ⁸Travis 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.
- ⁹Rekhtman 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.
- ¹⁰Mukhopadhyay 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.
- ¹¹Husain 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 2012 Aug 28. [Epub ahead of print]
- ¹²Jagirdar J. Application of immunohistochemistry to the diagnosis of primary and metastatic carcinoma to the lung. Arch Pathol Lab Med 2008;132: 384-396.
- ¹³Goldstein NS, Thomas M. Mucinous and nonmucinous bronchioloalveolar adenocarcinomas have distinct staining patterns with thyroid transcription factor and cytokeratin 20 antibodies. Am J Clin Pathol 2001;116: 319-325.
- ¹⁴Ordonez NG. D2-40 and podoplanin are highly specific and sensitive immunohistochemical markers of epithelioid malignant mesothelioma. Hum Pathol 2005;36: 372-380.
- ¹⁵Chirieac LR, Pinkus GS, Pinkus JL, et al. The immunohistochemical characterization of sarcomatoid malignant mesothelioma of the pleura. Am J Cancer Res 2011;1: 14-24.
- ¹⁶Cappuzzo F, Finocchiaro G, Metro G, et al. Clinical experience with gefitinib: an update. Crit Rev Oncol Hematol 2006;58: 31-45.
- ¹⁷Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. Science 2004;304: 1497-1500.
- ¹⁸Sequist 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.
- ¹⁹Ji H, Li D, Chen L, et al. The impact of human EGFR kinase domain mutations on lung tumorigenesis and in vivo sensitivity to EGFR-targeted therapies. Cancer Cell 2006;9: 485-495.
- ²⁰Lund-Iverson M, Kleinber L, Fjellbirkeland L, Helland A, et al. Clinicopathological characteristics of 11 NSCLC patients with EGFR-exon 20 mutations. J Thorac Oncol 2012;7: 1471-1413.
- ²¹Yasuda 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.
- ²²Riely 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.
- ²³Shigematsu H, Gazdar AF. Somatic mutations of epidermal growth factor receptor signaling pathway in lung cancers. Int J Cancer 2006;118: 257-262.
- ²⁴Finberg KE, Sequist LV, Joshi VA, et al. Mucinous differentiation correlates with absence of EGFR mutation and presence of KRAS mutation in lung adenocarcinomas with bronchioloalveolar features. J Mol Diagn 2007;9: 320-326.
- ²⁵Cataldo KA, Jalal SM, Law ME, et al. Detection of t(2;5) in anaplastic large cell lymphoma: comparison of immunohistochemical studies, FISH, and RT-PCR in paraffin-embedded tissue. Am J Surg Pathol 1999;23: 1386-1392.
- ²⁶Kwak 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.
- ²⁷Shaw 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.
- ²⁸Koivunen JP, Kim J, Lee J, et al. Mutations in the LKB1 tumour suppressor are frequently detected in tumours from Caucasian but not Asian lung cancer patients. Br J Cancer 2008;99: 245-252.
- ²⁹Koivunen JP, Mermel C, Zejnullahu K, et al. EML4-ALK fusion gene and efficacy of an ALK kinase inhibitor in lung cancer. Clin Cancer Res 2008;14: 4275-4283.
- ³⁰Soda M, Takada S, Takeuchi K, et al. A mouse model for EML4-ALK-positive lung cancer. Proc Natl Acad Sci U S A 2008;105: 19893-19897.
- ³¹Inamura K, Takeuchi K, Togashi Y, et al. EML4-ALK lung cancers are characterized by rare other mutations, a TTF-1 cell lineage, an acinar histology, and young onset. Mod Pathol 2009;22: 508-515.
- ³²Wynes 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(5): 631-638.

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

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

手术治疗原则(1/4)

评估

- 应当由以肺癌外科手术为主要执业经验并且通过委员会认证的胸外科医生来进行可切除性判断、手术分期和肺切除。
- 用于分期的CT和PET应为手术治疗评估前60天内所做。
- 手术切除是优先选择的局部治疗方式(其它方式包括射频消融、冷冻疗法和立体定向消融放疗)。每一位考虑行根治性局部治疗的患者在接受评估时,都应咨询胸部肿瘤外科医生的意见。高危患者考虑行立体定向消融放疗时,建议由包含肿瘤放射医生的多学科团队进行综合评估。
- 在任何非急诊手术治疗前,应完成全面治疗计划的制订和必要的影像学检查。
- 胸外科医生应积极参加针对肺癌患者的多学科讨论和会议(如多学科综合治疗门诊和/或肿瘤委员会)。

切除术

- 对于多数非小细胞肺癌患者,解剖性肺切除术为首选。
- 亚肺叶切除术(肺段切除和楔形切除)应当达到肺实质切缘 $\geq 2\text{cm}$ 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应对N1和N2淋巴结站进行取样活检,除非在技术上没有可行性。
- 肺段切除术(首选)或者楔形切除术基于下列原因可适用于选定患者:
 - ▶ 可保留肺组织很少或者因其他重要合并症而不能接受肺叶切除术
 - ▶ 周围型结节 $^1 \leq 2\text{cm}$, 并至少符合以下标准中的一项:
 - ◇ 组织学类型为单纯原位腺癌
 - ◇ CT检查显示 $\geq 50\%$ 结节表现为毛玻璃样
 - ◇ 影像学监测证实肿瘤倍增时间较长(≥ 400 天)
- 如患者无解剖学和手术方面的禁忌证,只要不违反肿瘤治疗标准和胸部手术切除原则,电视辅助胸腔镜外科手术(VATS)或微创手术(包括机器人辅助方式)应得到重点考虑。
- 在有丰富VATS经验的高流量医学中心里,在选定病人中行VATS肺叶切除可改善近期疗效(即减少疼痛、减少住院时间、功能恢复更快、并发症更少)且不降低癌症疗效。
- 如解剖位置合适且能够做到切缘阴性,保留肺组织的解剖性切除术(袖状切除术)优于全肺切除术。
- T3(侵犯)和T4局部外侵肿瘤需要整块切除受侵结构且切缘阴性。如果外科医生或中心不能确定是否可能完全切除,可考虑从高流量专科中心获得额外的手术意见。

切缘和淋巴结评估(见[NSCL-B 2/4](#))¹周围被定义为肺实质的外三分之一。手术治疗在IIIA期(N2)非小细胞肺癌患者中的作用(见[NSCL-B 2/4](#)至[NSCL-B 4/4](#))

注:除非另有说明,所有建议均为2A类。

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

手术治疗原则 (2/4)

切缘和淋巴结评估

- 手术病理关系对于评估明显靠近或阳性切缘非常重要, 因为这些并不表现为真正边界, 或者可能并不真正代表局部复发风险的区域(如在行隆突下淋巴结清扫时的纵隔内侧面或中间段支气管, 或无胸膜与主动脉粘连表现时胸膜与主动脉相邻)。
- N1和N2淋巴结清扫和定位应作为肺癌切除术的常规组成——最少对3个N2站的淋巴结进行取样或行完全淋巴结清扫术。
- IIIA期(N2)患者在接受切除术时应行正规同侧纵隔淋巴结清扫术。
- 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隔淋巴结阴性。只要有切缘受侵、不可切除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。
- 病理分期为II期或以上的患者应当转诊至肿瘤内科进行评估。
- IIIA期患者可考虑转诊至肿瘤放疗科。

手术在IIIA期(N2)非小细胞肺癌患者中的作用

手术在病理证明为N2期患者中的作用仍具有争议。¹有两项评估手术在这类人群中作用的随机研究, 都没有显示手术有总生存益处。^{2,3}然而, 这群患者是异质性的, 专家组认为这些试验没有对伴随N2患者异质性而存在的差异以及手术在特定临床情况下的益处进行充分评估。

- 由于纵隔淋巴结转移对预后以及治疗决策的制定具有重要的影响, N2期疾病的诊断需要在治疗前严格由影像分期和有创分期共同决定。(NSCL-1, NSCL-2和NSCL-6)
- 在肺切除手术中发现隐匿性N2阳性的患者应该按照既定方案行肺切除, 并行正规纵隔淋巴结清扫。如果在VATS过程中发现N2疾病, 外科医生可考虑中止手术, 这样可以在手术前行诱导治疗; 不过继续手术也是一种选择。
- 对N2淋巴结阳性的患者是否需要手术治疗应在进行任何治疗前由多学科小组决定, 小组应包括委员会认证的、大部分执业时间从事胸外科肿瘤治疗的胸外科医生。⁴
- N2淋巴结阳性的存在极大地增加了N3淋巴结阳性的可能。对纵隔淋巴结的病理学评估必须包括隆突下站以及对侧淋巴结。EBUS+1/-EUS为微创纵隔病理分期提供了其他的技术手段, 是纵隔镜的补充。即使使用了这些方法, 在确定最终方案前还需要对侵犯的站数进行足够的评估, 对对侧淋巴结是否侵犯进行活检和记录。

手术在IIIA期(N2)非小细胞肺癌患者中的作用续见[NSCL-B 3/4](#)到[NSCL-B 4/4](#)

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

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

手术治疗原则 (3/4)

手术在IIIA期(N2)非小细胞肺癌患者中的作用

- 与首次纵隔镜相比,再次纵隔镜即便可行,在技术上也更困难,准确性也更低。一种可行的方法是在治疗前评估中使用EBUS (+/- EUS),将纵隔镜保留至新辅助治疗后重新行淋巴结分期时使用。⁵
- 患者单个淋巴结小于3cm可以考虑多学科治疗,包括手术。^{1,6,7}
- 诱导治疗后的再分期难以解读,但应该行CT+/-PET以排除疾病进展或转移灶在间歇期增大。
- 纵隔阴性的患者新辅助治疗后预后更佳。^{7,8}
- 50%的NCCN成员机构已使用新辅助放化疗,另外50%使用新辅助化疗。考虑到放疗如术前未用则在术后也会使用,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病理与更高完全缓解率以及更高纵隔淋巴结阴性率相关。¹⁰但其代价是急性毒性反应发生率更高,费用也增加。
- 当新辅助放化疗的使用剂量低于标准根治性治疗剂量时,应采取一切措施缩短放疗的外科评估之间的时间差,治疗间隔超过一周是不能接受的。
- 如果不能及时进行外科评估,则不应该使用新辅助放化疗策略。在个别患者中,在得到胸外科医生认可的情况下,另一个可选方案是在重新评估和考虑手术前完成根治性放化疗。^{11,12}如果外科医生或中心不能确定是否可能完全切除,可考虑从高流量专科中心获得额外的手术意见。这些操作也可能从在切除时对放射野中软组织瓣覆盖的额外考虑中受益。
- 一项大型多中心试验显示新辅助放化疗后肺切除的死亡率和并发症发生率令人无法接受。²但单用新辅助化疗是否也是这个结果还不清楚。另外,很多研究小组都对这一协作组的研究结果提出疑问,他们的单机构研究显示诱导治疗后的肺切除是安全的。¹³⁻¹⁶此外,并投有证据支持在可手术的IIIA期(N2)肿瘤的患者诱导方案加入放疗后疗效能够比诱导化疗更好。¹⁷

我们在2010年向NCCN成员机构发放了一份关于他们如何治疗N2疾病的调查问卷。他们的反馈结果显示了在处理这一临床问题时的思路。

- a) 只有一个N2淋巴结站被一个小于3cm的淋巴结侵犯时将考虑手术治疗: (90. 5%)
- b) 超过一个N2淋巴结站受侵, 只要没有淋巴结大于3cm, 考虑手术治疗: (47. 6%)
- c) 在初始评估纵隔时使用EBUS (+/-EUS): (80%)
- d) 新辅助治疗后, 对纵膈进行病理评估, 以便在手术前做最后决定: (40. 5%)
- e) 当患者在初步评估后可能需要行全肺切除时, 考虑新辅助治疗继以手术: (54. 8%)

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

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

手术治疗原则(4/4)

手术在IIIA期(N2)非小细胞肺癌患者中的作用 – 参考文献

- ¹Martins RG, D'Amico TA, Loo BW Jr, et al. The management of patients with stage IIIA non-small cell lung cancer with N2 mediastinal node involvement. J Natl Compr Canc Netw 2012;10: 599-613.
- ²Albain K, Swann RS, Rusch VW, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomized controlled trial. Lancet 2009;374: 379-386.
- ³van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 2007;99: 442-450.
- ⁴Farjah F, Flum DR, Varghese TK Jr, et al. Surgeon specialty and long-term survival after pulmonary resection for lung cancer. Ann Thorac Surg 2009;87: 995-1006.
- ⁵Thomas M, 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: 607-608.
- ⁶Andre F, Grunenwald D, Pignon J, et al. Survival of patients with resected N2 non-small-cell lung Cancer: Evidence for a subclassification and implications. J Clin Oncol 2000;18: 2981-2989.
- ⁷Decaluwé H, De Leyn P, Vansteenkiste J, et al. Surgical multimodality treatment for baseline resectable stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. Degree of mediastinal lymph node involvement and impact on survival. Eur J Cardiothorac Surg 2009;36: 433-439.
- ⁸Bueno R, Richards WG, Swanson SJ, et al. Nodal stage after induction therapy for stage IIIA lung cancer determines patient survival. Ann Thorac Surg 2000;70: 1826-1831.
- ⁹Higgins K, Chino JP, Marks LB, et al. Preoperative chemotherapy versus preoperative chemoradiotherapy for stage III (N2) non-small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;75: 1462-1467.
- ¹⁰de Cabanyes Candela S, Detterbeck FC. A systematic review of restaging after induction therapy for stage IIIa lung cancer: prediction of pathologic stage. J Thorac Oncol 2010;5: 389-398.
- ¹¹Bauman JE, Mulligan MS, Martins RG, et al. Salvage Lung Resection After Definitive Radiation (>59 Gy) for Non-Small Cell Lung Cancer: Surgical and Oncologic Outcomes. Ann Thorac Surg 2008;86: 1632-1639.
- ¹²Sonett JR, Suntharalingam M, Edelman MJ, et al. Pulmonary Resection After Curative Intent Radiotherapy (>59 Gy) and Concurrent Chemotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer. Ann Thorac Surg 2004;78: 1200-1205.
- ¹³Evans NR 3rd, Li S, Wright CD, et al. The impact of induction therapy on morbidity and operative mortality after resection of primary lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 2010;139: 991-996.
- ¹⁴Gaissert HA, Keum DY, Wright CD, et al. POINT: : Operative risk of pneumonectomy—Influence of preoperative induction therapy. J Thorac Cardiovasc Surg 2009;138: 289-294.
- ¹⁵Mansour Z, Kochetkova EA, Ducrocq X, et al. Induction chemotherapy does not increase the operative risk of pneumonectomy! Eur J Cardiothorac Surg 2007;31: 181-185.
- ¹⁶Weder W, Collaud S, Eberhardt WEE, et al. Pneumonectomy is a valuable treatment option after neoadjuvant therapy for stage III non-small-cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 2010;139: 1424-1430.
- ¹⁷Shah AA, Berry M, 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，所有建议均为2A类。

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

放射治疗原则 (1/9)

一般原则 (见表1: 放射治疗常用缩写)

- 放射治疗(RT)恰当与否应该由以肺癌放疗为主要执业经验的通过委员会认证的放射肿瘤科医生来决定。
- 放疗在非小细胞肺癌各期都有着潜在的作用,无论是根治性还是姑息性治疗。应该将放射肿瘤学意见作为多学科评估或讨论的一部份提供给非小细胞肺癌患者。
- 现代放疗的重要目标是将肿瘤控制最大化,将治疗毒性反应最小化。最低技术标准是CT计划的三维适形放疗(3D-CRT)。¹
- 当需要安全地给予根治性放疗时可以选用更先进的放疗技术。这些技术包括(但不限于)4D-CT和/或PET/CT模拟、IMRT/VMAT、IGRT、运动管理和质子治疗。
(<https://www.astro.org/Practice-Management/Reimbursement/Model-Policies.aspx>)。先进技术与旧技术的非随机比较证实了先进技术可以降低毒性和提高生存率。²⁻⁴
- 采用先进技术的中心应该使用并记录针对具体方法的质量保证措施。理想情况是治疗计划和执行都像参与采用先进的技术RTOG临床试验要求的那样经过外部认证。有用的参考资料包括有《ACR-ASTRO放射肿瘤学实践指南》(<http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PGTS/toc.pdf>)。

早期NSCLC (I期)

- 立体定向消融放疗(SBRT, 也被称为SABR)被推荐用于医学上不适合手术或胸外科评价后拒绝手术的患者。在非随机以及以医学原因不能手术或老年患者的基础人群的研究中, SABR取得的原发肿瘤控制率和总生存率与肺叶切除相似, 优于3D-CRT。⁵⁻¹⁰
- SABR也是手术高危患者(能耐受亚肺叶切除, 但不能耐受肺叶切除[如年龄≥75岁], 肺功能差)的合适选择。SABR获得的癌症特异性生存和原发肿瘤控制与亚肺叶切除相当。¹⁰⁻¹²
- 对于没有SABR的机构, 可以谨慎地采用大分割或剂量增强的常规分割3D-CRT治疗方案替代。¹³⁻¹⁴
- 对于手术治疗的患者, 除非切缘阳性或升期到N2, 否则不建议应用术后放疗(见下文局部晚期非小细胞肺癌)。

局部晚期非小细胞肺癌 (II-III期)

- 不可手术的II期和III期患者的标准治疗是同步放化疗。¹⁵⁻¹⁷ (<http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/AppCriteria/Oncology/NonsurgicalTreatmentForNSCLCGoodPerformanceStatusDefinitiveIntent.pdf>) 通过支持治疗, 避免因可控制的急性毒性反应所致的放疗中止或减少剂量。
- 序贯放化疗或单纯放疗对于无法耐受同步治疗的虚弱患者是恰当的。^{18,19} (<http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/AppCriteria/OncologyNonsurgicalTreatmentForNSCLCPoorPerformanceStatusOrPalliativeIntent.pdf>)

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

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

放射治疗原则 (2/9)

局部晚期非小细胞肺癌 (II-III期) (续)

- 加速放疗方案可能是有益的,特别是在没有与化疗同步时(如在序贯或单纯放疗中)。^{20,21}
- 放疗在手术前和手术后都有作用。

<http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/AppCriteria/Oncology/InductionAndAdjuvantTherapyForN2NSCLC.pdf>

- ▶ 术前同步化放疗是IIIA期可切除患者的治疗选择(最小N2并且可行肺叶切除治疗)²²,也被推荐用于可切除肺上沟肿瘤的治疗。²³⁻²⁴
- ▶ 术前化疗然后术后放疗是可切除IIIA期患者的替代选择。^{25,26}
- ▶ 三联治疗中可切除性的决定应在所有治疗开始前作出。
- ▶ 在非随机分析中,临床分期为I/II期的患者在手术后升期到N2+者,术后放疗作为术后化疗的辅助手段似乎显著提高生存。^{27,28}虽然最优顺序尚未确定,但是术后放疗通常在术后化疗之后执行。术后放疗在医学上允许的患者中可与化疗安全地同步进行,²⁹⁻³¹并被推荐用于术后切缘阳性的患者。
- ▶ 术后放疗不推荐用于病理分期N0-1的患者,因为在这种情况下术后放疗伴随更高死亡率,至少在旧放疗技术条件下是这样。³²

晚期/转移性非小细胞肺癌 (IV期)

- 放疗推荐用于局部姑息或防止症状出现(如疼痛、出血或阻塞)。
- 在小部分仔细选择的体能状态好且接受胸内病灶根治性治疗的患者中,对孤立或局限转移灶(寡转移)的根治性局部治疗(包括但不限于脑、肺和肾上腺)延长了生存期。对这些病例中可以安全地对受累部位照射的患者,寡转移的根治性放疗是一种合适的选择,尤其是采用SABR。^{33,34}
- 关于脑转移放疗见《NCCN中枢神经系统肿瘤指南》。

靶体积、处方剂量和正常组织剂量限制 (见NSCL-C 6/9和NSCL-C 7/9中表2-5)

- ICRU 62号和83号报告详细地说明了当前确定的3D-RT和IMRT靶体积。GTV包含了已知影像和病理学评估中的病灶范围(原发灶和淋巴结),CTV包括推测的微浸润或播散区域,而PTV包括ITV(包括靶区运动边界)加上摆位和机械误差所致的摆位边界。

<http://www.rtog.org/CoreLab/ContouringAtlases/LungAtlas.aspx>

- PTV边界可以通过固定装置、运动控制和IGRT技术来缩小。
- 正常组织的一致性的勾画对评价计划的安全性非常重要。RTOG肺勾画共识图谱是有用的资源。<http://www.rtog.org/CoreLab/ContouringAtlases/LungAtlas.aspx>
- 常用处方剂量和正常组织剂量限制汇总在表2至表5中。这些数据基于发表的经验、正在进行的试验、历史数据、模型和经验判断。^{35,36}有用的参考文献包括最近QUANTEC项目关于正常器官剂量反应的综述。³⁷⁻⁴¹

注:除非另有说明,所有建议均为2A类。

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

放射治疗原则 (3/9)

淋巴结阴性早期SABR

- SABR的高剂量强度和适形性要求PTV最小化。
- 对于SABR治疗中, 剂量强度BED \geq 100Gy的高强度方案相比低强度方案, 局部控制和生存都显著提高。⁴²在美国, 只有 \leq 5分次的方案符合SBRT的强制要求规范, 但是稍微延长的方案同样合适。^{42,43}对于中央型肿瘤位置(定义为近端气管树2cm范围内), 4至10分次的风险适应SABR方案似乎安全有效,^{43,44}而3分次54至60Gy的方案是不安全的, 应该避免。⁴⁵RTOG 0813正前瞻性研究5分次方案剂量。
- SABR最常见用于大小不超过5cm的肿瘤, 但是如果满足正常组织限量就可以安全地治疗选定的较大孤立肿瘤。⁴⁶
- 处方剂量并不完全描述实际给予的剂量, 这也极大地依赖于剂量是如何规定的(以等中心还是以等剂量体积覆盖一定比例的PTV)、剂量不均匀性的程度、是否使用组织密度不均匀性校正、以及剂量计算算法类型。^{47,48}所有这些因素在解读或模仿先前的研究方案时必须加以考虑。

局部晚期/常规分割放疗

- 忽略选择性淋巴结照射(ENI)的受累野照射(IFI)允许增加肿瘤剂量, 其与孤立淋巴结复发的低风险相关, 在PET/CT分期患者中尤其如此。⁴⁹⁻⁵³一个随机研究发现IFI与ENI比较改善了生存, 这可能与它实现剂量增加有关。⁵⁴为了优化肿瘤根治性剂量, IFI是合理的。
- 最常见的根治性放疗的处方剂量是60至70Gy, 分割为每次2Gy。最小应给予的处方剂量是60Gy。⁵⁵在非随机研究中, 单纯放疗、⁵⁶序贯放化疗⁵⁷或同步放化疗⁵⁸的剂量递增与生存改善相关。当满足正常组织受量限制时, 同步化放疗剂量高达74Gy也是安全的。⁵⁹⁻⁶²RTOG 0617比较了60与74Gy同步化疗, 这项研究的初步结果发现, 74Gy的剂量不改善总生存, 因而不是当前的标准剂量。⁶³一项荟萃分析证明加速分割放疗方案改善生存,⁶⁴而个体化剂量增强的加速放疗正在一项随机研究(RTOG 1106)中进行评估。
- 术前放疗的标准剂量是45到50Gy, 分割为每次1.8到2Gy。术前放化疗中给予根治性放疗剂量是安全的, 可以获得预期的淋巴结清扫和生存率,⁶⁵⁻⁶⁸但需要丰富的胸外科技术经验, 以减少高剂量放疗后的手术并发症风险。
- 在术后放疗中, CTV包括支气管残端和高危引流淋巴结站。⁶⁹完全切除后的标准剂量是50-54Gy, 分割为1.8-2Gy/次, 但可以对包括结外受侵或镜下阳性的区域在内的高危区增加剂量。^{29,30}因为手术后肺的耐受剂量似乎下降, 所以肺的正常组织受量限制应该更保守。正在进行的欧洲肺LungART研究为术后放疗技术提供了有用的指南。⁷⁰

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

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

放射治疗原则(4/9)

晚期/姑息放疗

- 姑息放疗的剂量和分次应根据治疗目的、症状、体能状态和逻辑考虑个体化给予。短程方案放疗与长疗程方案疼痛缓解率相似，但短程方案需要再治疗的可能性更大，⁷¹⁻⁷⁴在体能状态差和/或预期寿命短的患者中为首选。对于胸部症状的姑息治疗，更高的剂量/更长疗程的胸部放疗(如 $\geq 30\text{Gy}/10$ 分次)与适度的生存和症状改善相关，在体能状态好的患者中尤其如此。⁷⁵当需要给予高剂量时($>30\text{Gy}$)应该应用3D-CRT以减少正常组织的照射。

放疗模拟、计划和实施

- 模拟应通过CT扫描在使用合适的固定装置获取的放射治疗体位进行。只要可能，对于中央型肿瘤或淋巴结转移患者推荐使用静脉造影同时口服或不口服造影剂以更好地勾画靶区/器官。因为静脉造影会影响组织的异质性校正计算，当存在强化时，可能需要密度屏蔽或静脉造影前扫描。
- PET-CT能够明显改善靶区制定的准确性，⁷⁶特别对存在明显肺不张或有静脉增强禁忌的患者。一项比较PET/CT与单纯CT的放疗计划的随机研究证实了使用PET/CT放疗计划对无益根治放疗有更好的抑制、复发更少并且具有总生存改善的趋势。⁷⁷考虑到非小细胞肺癌的快速进展能力，^{78,79}PET/CT应该最好在治疗前4周内获得。最理想的是在治疗体位下行PET/CT检查。
- 肿瘤和器官的运动，特别是呼吸产生的运动，应在模拟时予以评估或计入。评估选项包括透视、吸气/呼气CT或慢扫描CT，最理想的是4D-CT检查。
- 光子束的能量应根据肿瘤的解剖部位和光束路径进行个体化选择。在一般情况下，为了让光束在进入肿瘤之前通过低密度的肺组织，推荐的光子能量为4到10MV。当光束入射到肿瘤之前没有空气间隙时(如用于一些大纵隔肿瘤或与胸壁粘连的肿瘤)，更高的能量有可能改善剂量分布，应用少量固定角度照射野时尤其如此。
- 建议采用考虑了密度不均匀组织中积聚和横向电子散射效应的组织的异质性校正和准确的剂量计算算法。不建议用简单的笔束算法进行异质性校正。⁴⁸
- 如果呼吸运动明显的话，应该控制呼吸运动。这些方法包括(但不限于)腹部压迫强迫浅呼吸、加速器射线束呼吸周期门控、实时肿瘤跟踪、主动呼吸控制(ABC)或辅导/生物反馈技术。如果运动很小或ITV较小，包括运动的靶区设置是合适的。AAPM任务组76号报告是实施呼吸控制方法的一个有用的参考来源。⁸⁰
- 当应用SABR和3D-CRT/IMRT这些靶区周围剂量梯度陡峭的技术、危及器官(OAR)非常靠近高剂量区、或应用复杂运动控制技术时，推荐使用IGRT—包括(但不限于)正交对平面影像和体积影像(如CBCT或导航CT)。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

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

放射治疗原则 (5/9)

表1. 放射治疗常用缩写

| | | | |
|--------|-----------|---------|---------------------------------|
| RT | 放射治疗或放疗 | ICRU | 国际辐射单位和测量委员会 |
| 2D-RT | 二维放疗 | IFI | 受累野照射 |
| 3D-CRT | 三维适形放疗 | IGRT | 影像引导放疗 |
| 4D-CT | 四维计算机断层摄影 | IMRT | 调强放疗 |
| AAPM | 美国医学物理师协会 | ITV * | 内靶体积 |
| ABC | 主动呼吸控制 | OAR | 危及器官 |
| ACR | 美国放射学会 | OBI | 即时影像 |
| ASTRO | 美国放射肿瘤学会 | PORT | 术后放疗 |
| BED | 生物有效剂量 | PTV * | 计划靶体积 |
| CBCT | 锥形束CT | QUANTEC | 临床正常组织效应定量分析 |
| CTV * | 临床靶体积 | RTOG | 放射治疗肿瘤协作组 |
| ENI | 选择性淋巴结照射 | SABR | 立体定向消融放射治疗，也称为立体定向体部放射治疗 (SBRT) |
| GTV * | 大体肿瘤体积 | VMAT | 容积调强旋转放疗 |

*详细定义请参阅ICRU 83号报告。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。
临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

放射治疗原则 (6/9)

表2. SABR常用剂量

| 总剂量 | 分次数 | 适应症实例 |
|-----------|------|----------------------------|
| 25 - 34Gy | 1 | 周围型，小肿瘤(<2cm)，特别是离胸壁>1cm |
| 45-60Gy | 3 | 周围型，且离胸壁>1cm |
| 48-50Gy | 4 | 中央型或周围型肿瘤<4-5cm，特别是离胸壁<1cm |
| 50-55Gy | 5 | 中央型或周围型肿瘤，特别是离胸壁<1cm |
| 60-70Gy | 8-10 | 中央型肿瘤 |

表3. SABR最大剂量限制 *

| 危及器官/方案 | 1分次 | 3分次 | 4分次 | 5分次 |
|--------------|---------|-------------------|------------------------|-------------------------|
| 脊髓 | 14Gy | 18Gy (6Gy/fx) | 26Gy (6. 5Gy/fx) | 30Gy (6Gy/fx) |
| 食管 | 15. 4Gy | 27Gy (9Gy/fx) | 30Gy (7. 5Gy/fx) | 105% PTV处方 [^] |
| 臂丛神经 | 17. 5Gy | 24Gy (8Gy/fx) | 27. 2Gy (6. 8Gy/fx) | 32Gy (6. 4Gy/fx) |
| 心脏/ 心包 | 22Gy | 30Gy (10Gy/fx) | 34Gy (8. 5Gy/fx) | 105% PTV处方 [^] |
| 大血管 | 37Gy | NS | 49Gy (12. 25Gy/fx) | 105% PTV处方 [^] |
| 气管和支气管 近端 | 20. 2Gy | 30Gy (10Gy/fx) | 34. 8Gy (8. 7Gy/fx) | 105% PTV处方 [^] |
| 肋骨 | 30Gy | 30Gy (10Gy/fx) | 40Gy (10Gy/fx) | NS (未指定) |
| 皮肤 | 26Gy | 24Gy (8Gy/fx) | 36Gy (9Gy/fx) | 32Gy (6. 4Gy/fx) |
| 胃 | 12. 4Gy | NS | 27. 2Gy (6. 8Gy/fx) | NS |

* 根据近期RTOG SABR试验(RTOG 0618、0813和0915)中使用的限量。
^中央型肿瘤部位。NS =未指定

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。
临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

放射治疗原则 (7/9)

表4. 常规分割和姑息放疗常用剂量

| 治疗类型 | 总剂量 | 分割大小 | 治疗时间 |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 联合或不联合化疗的根治性放疗 | 60-70Gy | 2Gy | 6-7周 |
| 术前放疗 | 45-50Gy | 1. 8-2Gy | 5周 |
| 术后放疗 | | | |
| • 切缘阴性 | 50-54Gy | 1. 8-2Gy | 5-6周 |
| • 淋巴结包膜外受侵或镜下切缘阳性 | 54-60Gy | 1. 8-2Gy | 6周 |
| • 肉眼肿瘤残留 | 60-70Gy | 2Gy | 6-7周 |
| 姑息放疗 | | | |
| • 阻塞性疾病(上腔静脉压迫综合征或阻塞性肺炎) | 30-45Gy | 3Gy | 2-3周 |
| • 骨转移伴软组织肿块 | | | |
| • 骨转移不伴软组织肿块 | 20-30Gy | 4-3Gy | 1-2周 |
| • 脑转移 | 8-30Gy | 8-3Gy | 1天-2周 |
| • 体能状态评分低的患者有胸部疾病 | CNS GLs* | CNS GLs* | CNS GLs* |
| • 体能状态评分低的患者有任何转移 | 17Gy | 8. 5Gy | 1-2周 |
| | 8-20Gy | 8-4Gy | 1天-1周 |

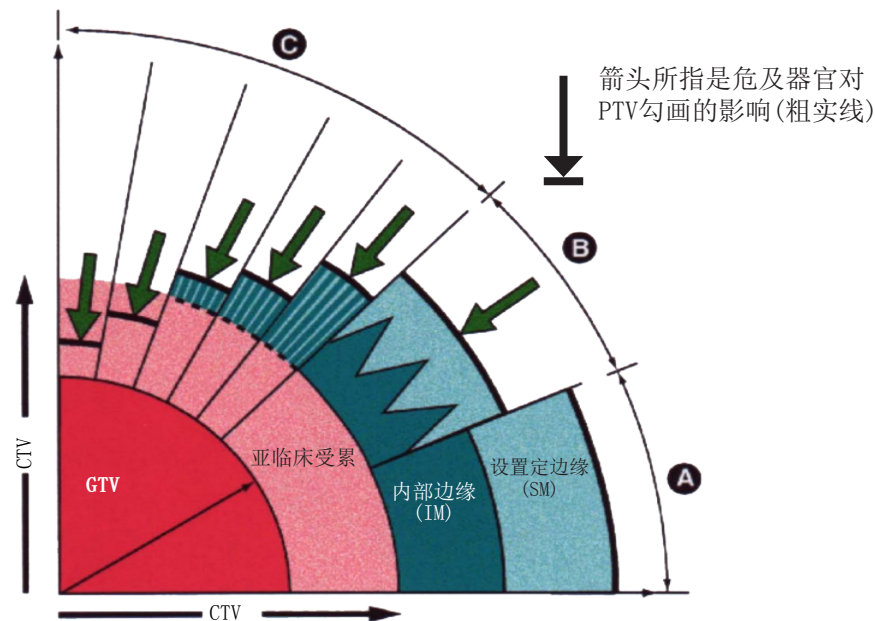
* 《NCCN中枢神经系统肿瘤指南》

表5. 常规分割放疗的正常组织剂量体积限制

| 危及器官 | 30-35分次的限量 |
|------|------------------------------------|
| 脊髓 | 最大≤50Gy |
| 肺 | V20≤35%; V5≤65%; MLD≤20Gy |
| 心脏 | V40≤80%; V45≤60%; V60≤30%; 平均≤35Gy |
| 食管 | 平均≤34Gy; 最大≤105%处方剂量 |
| 臂丛神经 | 最大≤66Gy |

V_{xx}=全危及器官接受≥xx Gy的百分比。

图1. ICRU 62号报告靶体积分定义图示



©Journal of the ICRU. Report 62 Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50) 1999, Figure 2. 16 from p 16.

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。
临床试验: NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理, 因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

放射治疗原则 – 参考文献(8/9)

- ¹Chen 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.
- ²Liao ZX, Komaki RR, Thames HD, 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.
- ³Sejpal 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.
- ⁴Chang JY, Komaki R, Lu C, et al. Phase 2 study of high-dose proton therapy with concurrent chemotherapy for unresectable stage III nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2011;117: 4707–4713.
- ⁵Timmerman R, Paulus R, Galvin J, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Inoperable Early Stage Lung Cancer. *JAMA* 2010;303: 1070–1076.
- ⁶Baumann 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.
- ⁷Onishi 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.
- ⁸Grutters JPC, Kessels AGH, 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.
- ⁹Palma 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.
- ¹⁰Shirvani 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.
- ¹¹Grills 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.
- ¹²Crabtree 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.
- ¹³Bogart 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.
- ¹⁴Zhao 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.
- ¹⁵Aupérin A, Le Péchoux 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.
- ¹⁶O'Rourke N, Roqué I Figuls M, Farré Bernadó N, Macbeth F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: CD002140.
- ¹⁷Curran 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.
- ¹⁸Sause W, Kolesar P, Taylor S IV, 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.
- ¹⁹Dillman 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.
- ²⁰Baumann 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.
- ²¹Mauguen A, Le Péchoux 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.
- ²²Albain 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.
- ²³Kunitoh H, Kato H, Tsuboi M, 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.
- ²⁴Rusch 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.
- ²⁵Thomas M, Rube C, Hoffknecht P, 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.
- ²⁶Higgins K, Chino JP, Marks LB, et al. Preoperative chemotherapy versus preoperative chemoradiotherapy for stage III (N2) non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Biol Phys* 2009;75: 1462–1467.
- ²⁷Douillard J-Y, 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.
- ²⁸Lally 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.
- ²⁹Feigenberg 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.
- ³⁰Bradley 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.
- ³¹Keller 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* 2002; 343: 1217–1222.
- ³²Burdett 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.
- ³³Milano 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.
- ³⁴Salama 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.
- ³⁵Kong 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.
- ³⁶Timmerman RD. An overview of hypofractionation and introduction to this issue of seminars in radiation oncology. *Semin Radiat Oncol* 2008;18: 215–222.
- ³⁷Marks 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.
- ³⁸Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, et al. Radiation dose-volume effects in the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: S70–76.
- ³⁹Werner-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.
- ⁴⁰Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, et al. Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76: S77–85.
- ⁴¹Kirkpatrick 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.
- ⁴²Onishi 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.
- ⁴³Lagerwaard FJ, Haasbeek CJA, 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.

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

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

放射治疗原则 – 参考文献(9/9)

- ⁴⁴Chang JY, Li QQ, Xu QY, 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.
- ⁴⁵Timmerman 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.
- ⁴⁶Fakiris 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.
- ⁴⁷Xiao 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.
- ⁴⁸Liu MB, Eclow NC, Trakul N, et al. Clinical impact of dose overestimation by effective path length calculation in stereotactic ablative radiation therapy of lung tumors. *Practical Radiation Oncology* 2012 In press.
- ⁴⁹Belderbos JS, Kepka L, Kong FM, et al. Report from the International Atomic Energy Agency (IAEA) consultants’ meeting on elective nodal irradiation in lung cancer: non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72: 335–342.
- ⁵⁰Bradley 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.
- ⁵¹Sanuki-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.
- ⁵²Sulman 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: 5–11.
- ⁵³Rosenzweig 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.
- ⁵⁴Yuan 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 non-small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2007;30: 239–244.
- ⁵⁵Perez CA, Pajak TF, Rubin P, et al. Long-term observations of the patterns of failure in patients with unresectable non-ot cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy. Report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1987; 59: 1874–1881.
- ⁵⁶Kong 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.
- ⁵⁷Rengan R, Rosenzweig KE, Venkatraman E, et al. Improved local control with higher doses of radiation in large-volume stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60: 741–747.
- ⁵⁸Machtay 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.
- ⁵⁹Schild 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.
- ⁶⁰Socinski 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.
- ⁶¹Stinchcombe 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.
- ⁶²Bradley 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.
- ⁶³Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. A randomized phase III comparison of standard-dose (60 Gy) versus high-dose (74 Gy) conformal chemoradiotherapy +/- cetuximab for stage III non-small cell lung cancer: results on radiation dose in RTOG 0617. *J Clin Oncol* 2013;31(suppl; abstr 7501).
- ⁶⁴Maugen A, Le Pechoux C, Saunders M, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012;30: 2788–2797.
- ⁶⁵Cerfolio 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.
- ⁶⁶Kwong 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.
- ⁶⁷Sonett 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.
- ⁶⁸Suntharalingam 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.
- ⁶⁹Kelsey 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.
- ⁷⁰Spiegelher F, 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.
- ⁷¹Chow E, Harris K, Fan G, et al. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007;25: 1423–1436.
- ⁷²Lutz 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.
- ⁷³Cross 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.
- ⁷⁴Medical 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 Canc* 1992; 65: 934–941.
- ⁷⁵Rodrigues G, Videtic GMM, 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.
- ⁷⁶MacManus 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.
- ⁷⁷Ung YC, Gu C-S, Cline K, et al. An Ontario Clinical Oncology Group (OCOG) randomized trial (PET START) of FDG PET/CT in patients with stage 3 non-small cell lung cancer (NSCLC): impact of PET on radiation treatment volumes [Abstract]. *J Thorac Oncol* 2011;6: S428.
- ⁷⁸Everitt S, Herschtal A, Callahan J, 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.
- ⁷⁹Mohammed 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.
- ⁸⁰Keall 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.

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。
临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

新辅助及辅助化疗方案 (NSCL-D)

- 顺铂50mg/m²，第1和第8天；长春瑞滨25mg/m²，第1、8、15、22天，每28天一个周期，共4个周期^a
- 顺铂100mg/m²，第1天；长春瑞滨30mg/m²，第1、8、15、22天，每28天一个周期，共4个周期^{b,c}
- 顺铂75–80mg/m²，第1天；长春瑞滨25–30mg/m²，第1 + 8天，每21天一个周期，共4个周期
- 顺铂100mg/m²，第1天；依托泊苷100mg/m²，第1–3天，每28天一个周期，共4个周期^b
- 顺铂80mg/m²，第1、22、43、64天；长春碱4mg/m²，第1、8、15、22、29天，然后43天后每2周一次，每21天一个周期，共4个周期^b
- 顺铂75mg/m²，第1天；吉西他滨1250mg/m²，第1、8天，每21天一个周期，共4个周期
- 顺铂75mg/m²，第1天；多西他赛75mg/m²，第1天，每21天一个周期，共4个周期^d
- 顺铂75mg/m²，第1天；培美曲塞500mg/m²，第1天，用于非鳞癌(无特殊组织学亚型)，每21天一个周期，共4个周期^e

有并发症或无法耐受顺铂患者的化疗方案

紫杉醇200mg/m²，第1天，卡铂AUC 6，第1天，每21天一个周期^f

^aWinton 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.

^bArriagada 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.

^cDouillard 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.

^dFossella 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.

^eKreuter 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.

^fStrauss 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.

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

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

放射治疗的同步化疗方案

同步放化疗方案

- 顺铂50mg/m², 第1、8、29和36天; 依托泊苷50mg/m², 第1-5、29-33天; 同期胸部放疗^a(首选)*
- 顺铂100mg/m², 第1和29天; 长春碱5mg/m²每周一次 x 5; 同期胸部放疗^b(首选)
- 卡铂AUC 5, 第1天, 培美曲塞500mg/m², 第1天, 每21天一个周期, 共4个周期; 同期胸部放疗^c(非鳞癌)
- 顺铂75mg/m², 第1天, 培美曲塞500mg/m², 第1天, 每21天一个周期, 共3个周期; 同期胸部放疗^d(非鳞癌)

序贯化疗/放疗方案

- 顺铂100mg/m², 第1和29天; 长春碱5mg/m²在第1、8、15、22和29天每周一次; 序贯放疗^b
- 紫杉醇200mg/m², 第1天输注3小时; 卡铂AUC 6, 第1天输注60分钟以上, 每3周一个周期, 共2个周期, 贯序放疗^e

同步放化疗序贯化疗

- 紫杉醇45-50mg/m², 每周1次; 卡铂AUC 2; 同期胸部放疗, 贯序2个周期的紫杉醇200mg/m²和卡铂AUC 6^e
- 顺铂50mg/m², 第1、8、29和36天; 依托泊苷50mg/m², 第1-5、29-33天; 同期胸部放疗, 序贯顺铂50mg/m²和依托泊苷50mg/m² x 2个额外周期(2B类)^a

*这个方案可以作为新辅助放化疗使用。顺铂和依托泊苷是首选方案。如果因为患者无法耐受同步足量的顺铂和放疗, 而已经用过每周的卡铂联合紫杉醇, 治疗医师应该考虑在局部治疗结束后予2周期足够剂量的含铂治疗。

^aAlbain 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.

^bCurran 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.

^cGovindan 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.

^dVokes 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.

^eBelani 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.

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

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

晚期或转移性肿瘤的全身治疗 (1/3)

晚期肿瘤：

- 可能获益最高、同时医师和患者都认为毒性可以接受的药物方案应作为晚期肺癌初始治疗。
- 分期、体重下降、体能状态和性别可预测生存。
- 与最佳支持相比，含铂化疗可延长生存、改善症状控制并得到更好生活质量。
- 非小细胞肺癌的组织学类型在全身治疗的选择中非常重要。
- 在适合的患者中，新药联合铂类在总缓解率(≈ 25%–35%)、至进展时间(4–6个月)、中位生存期(8到10个月)、1年生存率(30%–40%)和2年生存率(10%–15%)上达到了较稳定的水平。
- 任何年龄的不适合患者(体能状态评分3–4分)都不能从细胞毒性药物治疗中获益，只有EGFR突变阳性患者可使用厄洛替尼。

一线治疗

- 贝伐珠单抗+化疗或单纯化疗适用于体能状态评分0–1的晚期或复发性非小细胞肺癌患者。贝伐珠单抗应用药至疾病进展。
- 厄洛替尼推荐用于增敏EGFR突变患者的一线治疗，而不应被用于EGFR突变阴性或EGFR突变状态未明患者的一线治疗。
- 阿法替尼适用于增敏EGFR突变的患者。
- 克唑替尼适用于有ALK重排的患者。
- 顺铂/培美曲塞在非鳞状细胞癌患者中较顺铂/吉西他滨疗效更优且毒性更低。
- 与顺铂/培美曲塞相比，顺铂/吉西他滨在组织学类型为鳞癌的患者中有更好的疗效。
- 首选两药联合方案；第3个细胞毒性药物提高了缓解率，但生存期未得到改善。单药治疗可能在某些患者中适合。
- 顺铂或卡铂已被证明与以下任何一种药物联合都是有效的：紫杉醇、多西他赛、吉西他滨、长春碱、长春瑞滨、培美曲塞或白蛋白结合紫杉醇。
- 如果现有数据显示有效和毒性可耐受，新药/非铂类联合方案是合理的替代方案(如吉西他滨/多西他赛、吉西他滨/长春瑞滨)。
- 1–2个疗程后进行缓解评估，然后每2–4个疗程评估一次。

见“维持化疗的后续治疗” NSCL-F (2/3)

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

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

晚期或转移性肿瘤的全身治疗 (2/3)

维持治疗

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

- 继续维持治疗：与化疗联合使用的贝伐珠单抗应当持续使用至疾病进展或者出现不可接受的毒性反应，用药方案应按照支持其使用的临床试验设计进行。
 - ▶ 4-6周期含铂两药化疗联合贝伐珠单抗后可使用贝伐珠单抗继续维持治疗(1类)。
 - ▶ 对于组织学类型为非鳞状细胞癌的患者，在4-6个周期顺铂联合培美曲塞方案化疗之后可使用培美曲塞继续维持治疗(1类)。
 - ▶ 对于组织学类型为非鳞状细胞癌的患者，在4-6个周期贝伐珠单抗、培美曲塞、顺铂/卡铂化疗之后可使用贝伐珠单抗+培美曲塞继续维持治疗(1类)。
 - ▶ 4-6周期含铂两药化疗后使用吉西他滨维持治疗(2B类)。
- 换药维持治疗：两项研究显示，在一线治疗4-6个周期之后没有出现疾病进展的患者中开始使用培美曲塞或厄洛替尼的治疗能够带来无进展生存和总生存的受益。
 - ▶ 对于组织学类型为非鳞状细胞癌的患者，在一线含铂两药化疗4-6个周期后开始使用培美曲塞治疗(2B类)。
 - ▶ 在一线含铂两药化疗4-6个周期后开始使用厄洛替尼治疗(2B类)。
 - ▶ 对于组织学类型为鳞状细胞癌的患者，在一线含铂两药化疗4-6个周期后开始使用多西他赛治疗(2B类)。
- 除了维持治疗之外，不予任何治疗的密切监测也是一个合理的选择。

后续治疗

- 在一线治疗期间或之后疾病进展的患者，下列已确定作为二线药物。
 - ▶ 与多西他赛相比，Nivolumab能提高存活率。
 - ▶ 多西他赛优于长春瑞滨或异环磷酰胺。
 - ▶ 在腺癌或大细胞癌患者中，培美曲塞被认为与多西他赛相当，而毒性较低。
 - ▶ 雷莫芦单抗+多西他赛与单纯多西他赛相比能改善生存。
 - ▶ 厄洛替尼优于最佳支持治疗。
 - ▶ 阿法替尼适用于增敏EGFR突变的患者。
 - ▶ 色瑞替尼适用于使用克唑替尼后进展或无法耐受克唑替尼的ALK重排患者。

疾病进展后维持治疗

- 除了使用靶向治疗药物(厄洛替尼、吉非替尼、阿法替尼、克唑替尼、色瑞替尼)在靶向治疗后经历客观消退的EGFR增敏突变或ALK重排患者外，疾病进展后除某些特定情况不应继续使用任何药物。(参见讨论部分)

[见NSCL-F\(3/3\)的“具体全身治疗药物”](#)

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

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

晚期或转移性肿瘤的全身治疗 (3/3)

下列药物用于非小细胞肺癌患者的治疗。多为联合应用，有些为单药使用(如维持治疗或二线治疗)。

- 顺铂¹⁻⁹
- 卡铂^{4,6-11}
- 紫杉醇^{1,4,6,8-11}
- 多西他赛^{5,7,8,12,13}
- 长春瑞滨^{7,9,10}
- 吉西他滨^{3,5,6,8,9,13}

- 依托泊苷⁴
- 伊立替康⁹
- 长春碱
- 丝裂霉素
- 异环磷酰胺¹²
- 培美曲塞^{14,15}

- 厄洛替尼¹⁶
- 贝伐珠单抗¹⁷
- 白蛋白结合紫杉醇^{18-20†}
- 克唑替尼²¹
- 阿法替尼²²
- 色瑞替尼²³

- 雷莫芦单抗²⁴
- Nivolumab^{25,26}

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

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

³Cardenal 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.

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

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

⁶Smit 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.

⁷Fossella 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(16): 3016-3024.

⁸Schiller 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.

⁹Ohe 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.

¹⁰Kelly K, Crowley J, Bunn PA, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: A Southwest Oncology Group trial. J Clin Oncol 2001;19: 3210-3218.

¹¹Belani 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.

¹²Fossella 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.

¹³Pujol 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.

¹⁴Hanna 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.

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

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

¹⁷Sandler AB, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small cell lung cancer. N Engl J Med 2006;355: 2542-2550.

¹⁸Green 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.

¹⁹Rizvi N, Riely G, Azzoli C, et al. Phase I/II Trial of Weekly Intravenous 130-nm Albumin-Bound Paclitaxel As Initial Chemotherapy in Patients With Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2008;26: 639-643.

²⁰Socinski 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.

²¹Shaw 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.

²²Sequist LV, Yang JC-H, 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;published ahead of print on July 1, 2013.

²³Shaw AT, Kim D-W, Mehra R, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2014;370: 1189-1197.

²⁴Garon 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.

²⁵Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2015 May 31. [Epub ahead of print]

²⁶Paz-Ares L, Horn L, Borghaei H, et al. Phase III, randomized trial (CheckMate 057) of nivolumab (NIVO) versus docetaxel (DOC) in advanced non-squamous cell (non-SQ) non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract]. J Clin Oncol 2015;33(suppl):Abstract LBA109.

†白蛋白结合型紫杉醇可在尽管给以预处理但仍在接受紫杉醇或多西他赛出现超敏反应的患者中替代紫杉醇或多西他赛，或用于使用标准预处理药(即地塞米松、H2阻滞剂、H1阻滞剂)有禁忌的患者。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

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

癌症存活者护理

非小细胞肺癌的长期随访护理

- 癌症监测
 - ▶ 每6-12个月进行病史和体检，并行增强或非增强胸部CT扫描，随访两年，然后每年进行一次病史、体检以及不增强的胸部CT扫描。
 - ▶ 每次随访时应行吸烟状态评估，必要时建议戒烟。
- 预防接种
 - ▶ 每年接种流感疫苗
 - ▶ 接种带状疱疹疫苗
 - ▶ 必要时行肺炎球菌疫苗接种和复种

促进健康的咨询¹

- 保持健康的体重
- 养成积极运动的生活方式(规律的体育运动：一周中四天以上每天都应进行30分钟中等强度的体育运动)
- 健康饮食，以蔬果类为主。
- 如果饮用酒精类饮料，应限制酒精的摄入

其他健康监测

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

资源

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

癌症筛查建议^{2,3}

以下建议适用于标危人群，高危患者应予个体化处理。

- 结直肠癌：
[见《NCCN结直肠癌筛查指南》](#)
- 前列腺癌：
[见《NCCN前列腺癌早期检测指南》。](#)
- 乳腺癌：
[见《NCCN乳腺癌筛查指南》](#)

¹ACS Guidelines on Nutrition and Physical Activity for Cancer Prevention:

http://www.cancer.org/docroot/PED/content/PED_3_2X_Diet_and_Activity_Factors_That_Affect_Risks.asp?sitearea=PED (2014年9月24日访问)

²Memorial Sloan Kettering Cancer Center Screening Guidelines: <http://www.mskcc.org/mskcc/html/65279.cfm> (2014年9月24日访问)

³American Cancer Society Guidelines for Early Detection of Cancer:

http://www.cancer.org/docroot/PED/content/PED_2_3X_ACS_Cancer_Detection_Guidelines_36.asp?sitearea=PED (2014年9月24日访问)

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

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

新出现的基因变异患者靶向药物

| 遗传改变(即驱动事件) | 具有抗肺癌中驱动事件活性的可用靶向药物 |
|---------------|---|
| BRAF V600E突变* | 威罗菲尼 ¹ 达拉菲尼 ² |
| MET扩增 | 克唑替尼 ^{3, 4} |
| ROS1重排 | 克唑替尼 ⁵ |
| HER2突变 | 曲妥珠单抗 ⁶ (2B类) 阿法替尼 ⁷ (2B类) |
| RET重排 | 卡博替尼 ⁸ (2B类) |

*非V600E突变有可变的激酶活性，对这些药物有反应。

¹Gautschi O, Pauli C, Strobel K, et al. A patient with BRAF V600E lung adenocarcinoma responding to vemurafenib. J Thorac Oncol 2012;7: e23-24.

²Planchard D, Mazieres J, Riely GJ, et al. Interim results of phase II study BRF113928 of dabrafenib in BRAF V600E mutation-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) patients [abstract]. J Clin Oncol 2013;31(Suppl 15): Abstract 8009.

³Ou 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.

⁴Camidge RD, Ou S-HI, Shapiro G, et al. Efficacy and safety of crizotinib in patients with advanced c-MET-amplified non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 2014;32(Suppl 5): Abstract 8001.

⁵Shaw AT, Ou S-HI, Bang Y-J, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small cell lung cancer. N Engl J Med 2014;371: 1963-1971.

⁶Cappuzzo 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.

⁷Mazieres 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.

⁸Drilon A, Wang L, Hasanovic A, et al. Response to cabozantinib in patients with RET fusion-positive lung adenocarcinomas. Cancer Discov 2013; 3: 630-635.

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

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

表1. T、N、M的定义*

| | | | |
|-----|---|-----|--|
| T | 原发肿瘤 | N | 区域淋巴结 |
| TX | 原发肿瘤不能评估, 或痰、支气管冲洗液找到癌细胞但影像学或支气管镜没有可见的肿瘤。 | NX | 区域淋巴结不能评估 |
| T0 | 没有原发肿瘤的证据 | N0 | 无区域淋巴结转移 |
| Tis | 原位癌 | N1 | 转移至同侧支气管旁淋巴结和/或同侧肺门淋巴结和肺内淋巴结, 包括直接侵犯 |
| T1 | 肿瘤最大径≤3cm, 周围被肺或脏层胸膜所包绕, 支气管镜下肿瘤侵犯没有超出叶支气管近端(即没有累及主支气管) ^a | N2 | 转移至同侧纵隔和/或隆突下淋巴结 |
| | T1a 肿瘤最大径≤2cm | N3 | 转移至对侧纵隔淋巴结、对侧肺门淋巴结、同侧或对侧斜角肌或锁骨上淋巴结 |
| | T1b 肿瘤最大径>2cm但≤3 cm | | |
| T2 | 肿瘤>3cm但≤7cm或者肿瘤具有以下任一特征: ^b | M | 远处转移 |
| | 累及主支气管, 但距隆突≥2cm | MX | 远处转移不能评估 |
| | 侵犯脏层胸膜 | M0 | 无远处转移 |
| | 伴有扩展到肺门的肺不张或阻塞性肺炎, 但未累及全肺 | M1 | 有远处转移 |
| | T2a 肿瘤最大径>3cm但≤5cm | M1a | 对侧肺叶出现分散的单个或多个瘤结节; 肿瘤伴有胸膜结节或恶性胸腔(或心包)积液 ^c |
| | T2b 肿瘤最大径>5cm但≤7cm | M1b | 远处转移 |
| T3 | 肿瘤>7cm或肿瘤或直接侵犯了下述结构之一: 胸壁(包括肺上沟瘤)、膈肌、膈神经、纵隔胸膜、心包壁层; 或肿瘤位于距隆突2cm 以内的主支气管 ^a , 但尚未累及隆突; 或伴有累及全肺的肺不张或阻塞性肺炎或原发肿瘤同一叶内出现分散的单个或多个瘤结节 | | |
| T4 | 侵犯了下述结构之一的任何大小的肿瘤: 纵隔、心脏、大血管、气管、喉返神经、食管、椎体、隆突; 同侧其他肺叶出现分散的单个或多个瘤结节 | | |

^a任何大小的非常见的表浅播散的肿瘤, 其浸润成分局限于支气管壁, 但有可能扩展临近到主支气管, 也定义为T1。

^b肿瘤大小≤5cm或者大小无法确定的但具有这些特点的T2肿瘤定义为T2a, 肿瘤>5cm但≤7cm的具有这些特点的T2肿瘤定义为T2b。

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

*经许可使用。Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumors. J Thorac Oncol 2007;2: 706-714.

表2. 解剖分期和预后组

| | | | |
|-------|-----|-----|-----|
| 隐匿癌 | TX | N0 | M0 |
| 0期 | Tis | N0 | M0 |
| IA期 | T1a | N0 | M0 |
| | T1b | N0 | M0 |
| IB期 | T2a | N0 | M0 |
| IIA期 | T2b | N0 | M0 |
| | T1a | N1 | M0 |
| | T1b | N1 | M0 |
| | T2a | N1 | M0 |
| IIB期 | T2b | N1 | M0 |
| | T3 | N0 | M0 |
| IIIA期 | T1a | N2 | M0 |
| | T1b | N2 | M0 |
| | T2a | N2 | M0 |
| | T2b | N2 | M0 |
| | T3 | N1 | M0 |
| | T3 | N2 | M0 |
| | T4 | N0 | M0 |
| | T4 | N1 | M0 |
| IIIB期 | T1a | N3 | M0 |
| | T1b | N3 | M0 |
| | T2a | N3 | M0 |
| | T2b | N3 | M0 |
| | T3 | N3 | M0 |
| | T4 | N2 | M0 |
| | T4 | N3 | M0 |
| IV期 | 任何T | 任何N | M1a |
| | 任何T | 任何N | M1b |

获得位于伊利诺伊州芝加哥市的美国癌症联合委员会 (AJCC) 许可使用。这些信息的原始出处和最初来源是Springer科学与商业媒体公司 (SBM) 公司出版的《AJCC癌症分期手册第七版(2010年)》。(关于分期表的完整支持信息和数据, 可浏览www.springer.com网站。) 所有对这些材料的引证和引用, 必须将AJCC标注为最初来源。未经代表AJCC的Spinger SBM的明确书面许可, 此处列出的此信息并不表明授权再次使用或进一步传播。

表3. 描述符、T和M分类以及分期分组*

| 第6版 T/M描述符 | 第7版 T/M | N0 | N1 | N2 | N3 |
|---------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| T1 (≤2cm) | T1a | IA | IIA | IIIA | IIIB |
| T1 (<2-3cm) | T1b | IA | IIA | IIIA | IIIB |
| T2 (≤5cm) | T2a | IB | IIA | IIIA | IIIB |
| T2 (<5-7cm) | T2b | IIA | IIB | IIIA | IIIB |
| T2 (>7cm) | T3 | IIB | IIIA | IIIA | IIIB |
| T3侵犯 | | IIB | IIIA | IIIA | IIIB |
| T4 (同一肺叶的结节) | | IIB | IIIA | IIIA | IIIB |
| T4外侵 | T4 | IIIA | IIIA | IIIB | IIIB |
| M1 (同侧肺) | | IIIA | IIIA | IIIB | IIIB |
| T4 (胸腔积液) | M1a | IV | IV | IV | IV |
| M1 (对侧肺) | | IV | IV | IV | IV |
| M1 (远处) | M1b | IV | IV | IV | IV |

粗体方格说明其TNM类别比第六版有改动。

*经许可使用。Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumors. J Thorac Oncol 2007;2: 706-714.

讨论

NCCN对证据和共识的分类:

1类: 基于高水平证据, NCCN一致认为此项治疗合理。

2A类: 基于低水平证据, NCCN一致认为此项治疗合理。

2B类: 基于低水平证据, 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。

所有推荐均为2A类, 除非另有说明。

目录

| | |
|---------------------|------|
| 概述 | MS-3 |
| 文献检索标准和指南更新方法 | MS-3 |
| 风险因素 | MS-3 |
| 戒烟 | MS-4 |
| 肺癌筛查 | MS-4 |
| 分类和预后因素 | MS-4 |
| 肺结节的诊断评估 | MS-5 |
| 肺癌的病理评估 | MS-6 |
| 腺癌 | MS-6 |
| 免疫组化染色 | MS-6 |
| 分期 | MS-7 |

| | |
|--------------------------|-------|
| 预测和预后生物标志物 | MS-7 |
| EGFR突变 | MS-8 |
| ALK基因重排 | MS-9 |
| KRAS突变 | MS-10 |
| 治疗方法 | MS-10 |
| 手术 | MS-10 |
| 淋巴结清扫术 | MS-11 |
| IIIA期N2疾病 | MS-11 |
| 胸腔镜肺叶切除术 | MS-12 |
| 放射治疗 | MS-12 |
| 一般原则 | MS-12 |
| 靶区体积、处方剂量和正常组织剂量限制 | MS-13 |
| 放疗模拟、计划和实施 | MS-14 |
| 立体定向消融放射治疗 | MS-14 |
| 全脑放疗和立体定向放射手术 | MS-14 |
| 联合治疗方案 | MS-15 |
| 手术后接着化疗: 试验数据 | MS-15 |
| 新辅助化疗后接着手术: 试验数据 | MS-16 |
| 放化疗: 试验数据 | MS-17 |

| | | | |
|----------------------|-------|-------------------------------|-------|
| 化疗：试验数据 | MS-17 | 多发性肺癌..... | MS-25 |
| 靶向治疗 | MS-18 | IIIB期疾病..... | MS-25 |
| 贝伐珠单抗..... | MS-18 | IV期疾病..... | MS-25 |
| 厄洛替尼..... | MS-18 | 辅助治疗..... | MS-26 |
| 阿法替尼..... | MS-19 | 化疗或放化疗..... | MS-26 |
| 克唑替尼..... | MS-19 | 放射治疗..... | MS-28 |
| 色瑞替尼..... | MS-19 | 监测..... | MS-28 |
| 西妥昔单抗..... | MS-20 | 复发及远处转移的治疗..... | MS-28 |
| Nivolumab..... | MS-20 | 试验数据..... | MS-30 |
| 雷莫芦单抗..... | MS-20 | 一线全身治疗的疗程数..... | MS-31 |
| 维持治疗 | MS-21 | 维持治疗..... | MS-31 |
| 继续维持治疗 | MS-21 | 疾病进展后延续使用厄洛替尼、吉非替尼或阿法替尼 | MS-32 |
| 换药维持治疗 | MS-22 | 二线和三线（后续）全身治疗 | MS-32 |
| 临床评估 | MS-22 | 参考文献 | MS-35 |
| 其他治疗前评估 | MS-22 | | |
| 纵隔镜检查 | MS-22 | | |
| 其他影像学研究 | MS-23 | | |
| 初始治疗 | MS-23 | | |
| I期、II期和IIIA期疾病 | MS-24 | | |

概述

肺癌是在美国因癌死亡的首要原因。在2015年，估计将会有221200新发肺和支气管癌病例（115610名男性和105590名女性）被确诊，并且估计158040人将死于此病（86380名男性和71660名女性）。¹只有16.8%的肺癌患者确诊后存活5年或更长时间。²然而，最近在肺癌方面已取得了许多进步，例如筛查、微创技术进行诊断和治疗、包括立体定向消融放疗（SABR）以及靶向治疗在内的放射治疗（RT）的进步。³⁻⁶肺癌的常见症状包括咳嗽、呼吸困难、体重减轻、胸痛；有症状的患者更可能患有慢性阻塞性肺病。⁷

《NCCN非小细胞肺癌指南®》由NCCN专家组每年至少更新一次。2015年更新后，这些《NCCN指南®》现已出版20年。指南更新概要说明了对算法的最新修订，这些算法已被纳入此更新的讨论正文。根据定义，《NCCN指南》并不能涵盖所有可能的临床情况，也无意取代良好的临床判断以及个体化治疗。在制定这些指南的过程中，NCCN专家组成员展开了“规则的例外”的讨论。

文献检索标准和指南更新方法

在更新此版本的《NCCN非小细胞癌指南》之前，对PubMed数据库进行了电子搜索，获取了2013年6月1日至2014年6月1日之间出版的非小细胞癌领域的关键文献，搜索使用下面的术语：非小细胞肺癌（NSCLC）。选择PubMed数据库，是因为它是最广泛使用的医学文献资源，而且仅索引同行评审的生物医学文献。通过选择以英文出版的人类研究缩小搜索结果。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；随机对照试验；荟萃分析；系统性回顾；以及验证研究。

PubMed搜索获得333条引用，对其潜在的相关性进行了检查。在指南更新会议期间由专家组选择用来审阅的核心PubMed文献、以及被视作与指南相关并经过专家组讨论的其他来源的文献的数据，被纳入本版本的“讨论”章节（例如：印刷前的电子出版、会议摘要）。如果缺乏高水平证据的内容，建议是基于专家组对低水平证据和专家意见的审核。《NCCN指南》制定和更新的全部详情请参阅[NCCN网页](#)。

风险因素

肺癌的主要风险因素是吸烟，其导致大多数肺癌相关死亡。⁸⁻¹²香烟烟雾中含有多种致癌化学物质（如亚硝胺、苯并芘二醇环氧化物）。^{11,13}肺癌的风险随每天吸食香烟包数和烟龄（即，吸烟史的包年数）增加。非吸烟者接触二手烟患肺癌的相对风险（RR = 1.24）也增加；其他研究报道了中度风险（风险比[HR] = 1.05）。^{9,13-16}

其他可能的肺癌风险因素包括疾病史（例如慢性阻塞性肺病）、癌症史、肺癌家族史，以及接触其他致癌物（参见《NCCN肺癌筛查指南》，可浏览[NCCN.org](#)）。^{17,18}国际癌症研究机构列出了已知会导致肺癌的几种物质，包括砷、铬、石棉、镍、镉、铍、氧化硅和柴油烟尘。¹⁹⁻²¹石棉是已知的致癌物质，增加暴露于空气中纤维的人员罹患肺癌的风险，尤其是对于吸烟者。据估计，约3%至4%的肺癌都是由石棉接触引起的。²²石棉也会导致恶性胸膜间皮瘤（参见《NCCN恶性胸膜间皮瘤指南》，可浏览[NCCN.org](#)）。氡气是镭226的衰变产生的放射性气体，也似乎会引起肺癌。^{8,23-26}世界卫生组织国际癌症研究机构进行的审查结论是，室外空气污染是肺癌死亡的首要环境原因。²⁷

目前还不清楚激素替代疗法（HRT）是否会影响女性罹患肺癌的风险。已经有20多项研究发表，但结果却不一致。在一项大型随机对照研究中，²⁸没有发现使用雌激素加孕激素HRT治疗的绝经女性肺癌的发病率增加；然

而，非小细胞肺癌死亡的风险增加。²⁸对于接受单纯雌激素的女性，患肺癌的发病率或死亡的风险并没有增加。²⁹

戒烟

大约85%至90%的肺癌病例是由吸烟引起的。¹⁰主动吸烟和二手烟都会导致肺癌。主动吸烟与肺癌和其他癌症（例如食道癌、口腔癌、喉癌、咽癌、膀胱癌、胰腺癌、胃癌、肾癌、卵巢癌、结直肠癌和宫颈癌）以及其他疾病和病症之间存在因果关系。¹⁰吸烟几乎危害人体内所有的器官；与不吸烟者相比，吸烟者的死亡率增加。³⁰与吸烟者一起居住的人患肺癌的风险增加。¹⁴香烟还含有尼古丁，它是一种很容易上瘾的物质，进一步复杂化这个问题。

肿瘤学家应该鼓励戒烟，尤其是癌症患者。³¹⁻³⁴5A的框架是一个有用的工具（即询问、建议、评估、协助、安排）。³⁵戒烟符合患者的最佳利益。持续吸烟与第二原发癌、治疗相关的并发症和生存期缩短有关。³⁶一些外科医生不能对当前的吸烟者进行手术。使用行为辅导结合药物治疗促进戒烟的方案（已经FDA批准）是非常有用的。³⁷例如，美国癌症协会（ACS）具有《戒烟指南》以及电子戒烟研究（E-Quit Study），后者使用电子邮件来帮助吸烟者戒烟。

可用于促进戒烟的药物包括尼古丁替代品（例如戒烟口香糖、吸入剂、锭剂、鼻喷雾剂、贴剂）、安非他酮缓释片和瓦伦尼克林。^{38,39}最近的一项研究表明，金雀花碱比尼古丁替代疗法更有效，虽然报道了更多金雀花碱的副作用，如恶心、呕吐和睡眠障碍。⁴⁰有研究表明，瓦伦尼克林比安非他酮或尼古丁贴片用于戒烟效果更好。⁴¹⁻⁴³伐尼克兰防止复发的有效性尚未明确确立。⁴⁴FDA已经发布了伐尼克兰有关的神经精神症状的警示。伐尼克兰也与其他疾病（如视觉障碍、运动障碍、意识障碍、心血管疾病）有关，因此卡车和公交车司机、飞行员和空中交通管制员禁止使用。⁴⁵⁻⁴⁸伐尼克兰的其他副作用包括恶心、怪梦、失眠和头痛。^{43,49,50}安

非他酮也可以与类似严重神经精神症状有关。尼古丁替代品比伐尼克兰或安非他酮副作用少。⁵¹然而，尽管有潜在的不良反应，它可能对激励的病人使用药物来促进戒烟更有益。⁵¹

肺癌筛查

肺癌是世界范围内癌症死亡的首要原因，诊断过晚是改善肺癌结局的主要障碍。^{52,53}因为局部癌症可以治愈目的加以诊疗，而且由于在其他实体瘤（例如宫颈癌、结肠癌）的死亡率似乎可以通过筛选和早期检测降低，所以肺癌是一种基于人群的筛查方法的适当候选对象。

全国肺癌筛查试验（NLST）（ACRIN研究方案A6654）是一项随机对照研究，涉及53000多当前或前烟民，它评估低剂量X线胸片与CT扫描相比检测肺癌的风险和获益。⁵⁴NLST数据显示，使用低CT剂量筛选具有高风险因素的个人可将肺癌死亡率降低20%。⁵⁵具有高风险因素是每年30包或更多包吸烟史的当前或前烟民（入组前已戒烟长达15年的前烟民），他们年龄为55至74岁，没有肺癌证据。^{54,56}NCCN、ACS、美国预防服务工作组、美国胸科医师学会、欧洲肿瘤医学学会（ESMO）和其他组织推荐使用低剂量CT对某些高风险的现烟民和前烟民进行肺癌筛查（参见《NCCN肺癌筛查指南》，可浏览[NCCN.org](#)）。⁵⁷⁻⁶⁰需要注意的是低剂量CT是不能代替戒烟，这一点很重要；应向患者提供戒烟咨询。NCCN目前正在制定戒烟指南，将在2015年春季发表。

分类和预后因素

世界卫生组织根据其生物学、治疗及预后把肺癌分为2个主要类别：非小细胞肺癌（在本指南中讨论）和小细胞肺癌（SCLC）（参见《NCCN小细胞肺癌指南》，可浏览[NCCN.org](#)）。非小细胞肺癌占所有肺癌病例的85%以上，并且它包括2个主要类型：1) 非鳞状细胞癌（包括腺癌、大细胞癌和其他细胞类型）；和2) 鳞状细胞（表皮）癌。腺癌是美国最常见的

肺癌类型，也是非烟民最频繁出现的组织学特征。2011年，一个国际专家组修订了肺腺癌的分类（参见本讨论中的[肺癌的病理评估](#)）。⁶¹某些预后因素可预测非小细胞肺癌患者的生存期。良好的预后因素包括诊断时疾病处于早期、良好的体能状态（PS）（ECOG 0、1或2）、无显著体重减轻（不超过5%）和女性性别。⁶²

肺结节的诊断评估

《NCCN指南》最近加入评估可疑肺结节一节（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的[诊断评估原则](#)）。⁶³该诊断一节描述经低剂量CT扫描发现可疑肺结节。⁶³《NCCN非小细胞肺癌指南》中的肺结节诊断算法整合了NCCN肺癌筛查指南的信息。风险评估用于确定，哪些人肺癌风险高从而成为低剂量CT的人选。

实性和半实性结节是肺结节的2个主要类型，它们可被低剂量CT扫描看到。Fleischner协会有针对实性和半实性结节患者的建议。^{64, 65}半实性结节包括：1)非实性结节又称毛玻璃状影（GGO）或毛玻璃状结节（GGN）；和2)部分实性结节，同时含有毛玻璃状和实性组分。^{64, 66-68}非实性结节主要有原位腺癌（AIS）或微创腺癌（MIA），后者以前称为细支气管肺泡癌（BAC）（参见此讨论中的[腺癌](#)）；如果这些非实性结节被完全切除，100%的患者有5年无疾病生存期。^{61, 64, 66, 67, 69, 70}数据表明，CT成像偶然发现许多非实性结节会消退，而且许多仍然存在的非实性结节可能不会进展到临床显著癌症。^{71, 72}实性和非实性结节更可能成为侵袭性、生长更快的癌症，以及反映在这些结节怀疑和后续增加的因素中（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的[随访](#)）。⁶³⁻⁶⁵

确立肺癌的诊断和治疗开始之前，所有检查结果和患者因素需经一个多学科诊断团队认真评估。《NCCN指南》建议活检或手术切除治疗低剂量CT扫描看到的高度可疑结节或进一步监测有低度怀疑为癌症的结节，这取决于结节的类型和其他患者因素多学科的评估（参见《NCCN非小细胞肺

癌指南》中的[风险评估](#)）。对于进行重复扫描的患者，最重要的放射学因素是与先前的成像研究比较看结节是发生改变还是稳定。使用NLST的原始临界点并且使用低剂量CT时，经常发生假阳性结果（例如良性肺内淋巴结、非钙化肉芽肿）。⁵⁵然而，可以预计，最近由美国放射学会建议的修订临界值将减少低剂量CT的假阳性结果率。^{73, 74}

《NCCN指南》建议，诊断策略应针对每名患者根据肿瘤的大小和位置、纵隔或远处疾病的存在、患者的特点（例如合并症）和当地的专业知识的具体情况制定。诊断策略需要多学科环境下决定。关于活检（包括什么类型的活检）或手术切除是否是适当的决定取决于如非小细胞肺癌算法概述的几个因素（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的[诊断评估原则](#)）。例如，如果术中诊断似乎困难或非常危险，术前活组织检查可能是适当的。首选活检技术取决于疾病的部位，非小细胞肺癌算法中介绍了它（参见[诊断评估原则](#)）。例如，建议怀疑周围结节的患者进行径向支气管内超声（EBUS）、纤维支气管镜检查或肺穿刺抽吸（TTNA）。⁷⁵选择活检部位之前PET成像是有用的，因为最好活检处于最晚期的部位。怀疑淋巴结病的患者应通过内镜超声引导下细针穿刺（EUS-FNA）、EBUS引导下经支气管针吸活检（EBUS-TBNA）、纤维支气管镜检查或纵隔镜检查（参见此讨论中的[纵隔镜检查](#)和《NCCN非小细胞肺癌指南》中的[诊断评估原则](#)）。

如果活检或手术切除的病理结果表明确诊非小细胞肺癌，则需进一步评估和分期，使患者的医疗团队能够确定最适当和最有效的治疗计划（参见此讨论中的[肺癌的病理评估和分期](#)和《NCCN非小细胞肺癌指南》）。诊断、分期和计划切除（如肺叶切除术）是处于早期阶段疾病患者的理想手术程序（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的[诊断评估原则](#)）。在肺叶切除术前，应确定肺癌的术前或术中病理诊断。

肺癌的病理评估

执行病理评估的目的是对肺癌的组织类型进行分类，确定浸润程度，确定是否是原发性肺癌或转移性癌症，确定手术切缘（即阳性或阴性切缘）的癌症累及状态，以及进行分子诊断研究来确定某些基因是否存在改变（例，表皮生长因子受体（EGFR）突变）（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的病理评估原则）。⁷⁶数据显示，**靶向治疗**可能对有特异性基因突变或重排患者是非常有效的（参见此讨论中的EGFR突变和ALK基因重排）。^{5, 77-82}术前评估包括检查以下内容：支气管刷检、支气管灌洗、FNA活检、穿刺活检、支气管活检和经支气管活检。^{75, 83}可用微创技术来获得晚期不能切除的非小细胞肺癌患者的样本。^{84, 85}然而，使用小活检和细胞学检查时，诊断可能会更加困难。⁶⁹此外，纵隔淋巴结可全身采样，以评估分期和治疗方案。其他肺部疾病也需要被排除（例如结核病、结节病）。^{86, 87}

在术中评估肺叶切除或全肺样品，以确定手术切缘状态，诊断在手术时偶然发现的结节，或评估区域淋巴结。术后评估提供了肿瘤类型、分期和预后因素分类必要的病理特点。手术病理报告应包括世界卫生组织肺腺癌组织学分类。⁸⁸2011年，一个国际性专家组对肺腺癌分类进行了修订（参见在此讨论中的腺癌）。⁶¹修订后的分类要求进行免疫组化、组织化学和分子研究（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的病理评估原则）。⁸⁹另外，修订后的分类建议应尽可能少使用一般类别（例如非小细胞肺癌），因为当组织学检查已知时可以选择更有效的治疗。

腺癌

在修订后的腺癌分类中，不再使用BAC或混合亚型腺癌的分类。⁶¹如果有必要，使用术语原BAC。腺癌类别包括：1) AIS（原BAC），它是一种浸润前病变；2) MIA；3) 浸润性腺癌（包括原非黏液性BAC）；和4) 浸润性腺癌变体（包括原粘液性BAC）。如果AIS和MIA被切除，都可导致出色的

生存期。国际性专家组和NCCN推荐所有腺癌患者进行EGFR突变测试；NCCN专家组还建议这些患者进行间变性淋巴瘤激酶（ALK）基因重排等遗传变异测试。术语AIS、MIA和大细胞癌不应该用于小样本，因为会挑战细胞学标本。⁶¹

免疫组化染色

免疫染色用于区分原发性肺腺癌和转移性肺腺癌（例如乳腺癌、前列腺癌、结直肠癌），区分腺癌和恶性胸膜间皮瘤，并确定肿瘤的神经内分泌状况。非小细胞肺癌的算法描述了免疫组化染色（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的病理评估原则）。然而，建议在小组织样本中有限使用免疫组化检查，以为分子研究保留肿瘤组织，特别是对晚期患者。^{85, 90}虽然细胞学可以用来区分鳞状细胞癌和腺癌，但免疫组化检查对小活检和/或细胞学标本中的低分化非小细胞肺癌也有用。^{61, 91}鳞状细胞癌往往是**TTF-1阴性和p63阳性，而腺癌通常TTF-1阳性。**⁶¹这2个标记物可足以区分鳞状细胞癌和腺癌。^{61, 91}其他标记物（例如p40、Napsin A）也对区分鳞癌和腺癌有用。^{92, 93}

免疫组化是区分恶性间皮瘤和肺腺癌的最有价值的方法。^{94, 95}腺癌呈阳性的染料包括癌胚抗原（CEA）、B72.3、Ber-EP4、MOC-31、CD15、紧密连接蛋白4和TTF-1；间皮瘤对这些染料呈阴性。⁹⁶间皮瘤敏感和特异性的染料包括WT-1、钙结合蛋白、D2-40（平足蛋白）、⁹⁷ HMBW-1和细胞角蛋白5/6。^{94, 95}4种标记物组合可以被用来区分间皮瘤和腺癌—2种标记物对间皮瘤呈阳性，另2种标记物对腺癌呈阳性，但在间皮瘤呈阴性—包括钙结合蛋白、细胞角蛋白5/6（或WT-1）、CEA和MOC-31（或B72.3、Ber-EP4，或BG-8）。^{94, 95, 98}

TTF-1在区分转移性腺癌和原发性肺腺癌方面是非常重要的，因为大多数原发性腺癌为TTF-1阳性。鳞状细胞癌通常对TTF-1呈阴性。⁹¹然而，甲状腺癌患者的肿瘤对TTF-1呈阳性。⁹⁹此外，甲状腺球蛋白存在于甲状腺癌

患者的肿瘤，而它在肺癌肿瘤中呈阴性。肺的肺腺癌通常为CK7+和CK20-，而结直肠癌转移性腺癌通常为CK7-和CK20+。CDX2是一种转移性胃肠道恶性肿瘤的标记物，可用于将它们与原发性肺肿瘤区分开来。所有典型和非典型类癌都对嗜铬粒蛋白和突触素呈阳性，而小细胞肺癌在25%的病例中呈阴性。

虽然非小细胞肺癌的细胞学诊断通常可靠，但小细胞肺癌更难以诊断。^{75, 91, 100}然而，许多小细胞肺癌患者有特征性CT和临床检查结果（如大量淋巴结肿大、纵隔浸润）。大多数小细胞肺癌对TTF-1有免疫反应；它们通常对CK34 β E12和p63呈阴性。^{101, 102}许多小细胞肺癌也对神经内分泌分化的标志物（包括嗜铬粒蛋白A、神经元特异性烯醇化酶、神经细胞粘附分子和突触素）出现阳性染色。然而，单靠这些标记物不能用于区分非小细胞肺癌和小细胞肺癌，因为约10%的非小细胞肺癌对这些神经内分泌标记物中的至少一种具有免疫反应性。¹⁰³数据表明，微RNA的表达可以用于区分小细胞肺癌和非小细胞肺癌。¹⁰⁴

分期

《NCCN指南》使用AJCC（第7版）肺癌分期系统。¹⁰⁵分期表的表2中总结了分期分组（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的分期）。分期表的表3中总结了TNM分期方案的描述（参见分期）。该肺癌分期系统经国际肺癌研究协会（IASLC）修订^{106, 107}并被AJCC采纳。^{108, 109}在AJCC分期中，局部晚期疾病为III期；晚期疾病为IV期。病理分期使用临床分期的信息（这是无创的，包括病史、体格检查和成像）和其他有创分期程序（例如开胸手术、利用纵隔镜检查进行淋巴结检查）。¹¹⁰

从2004年到2010年，在美国肺癌的整体5年相对生存率为16.8%。²在肺癌和支气管癌病例中，15%确诊时癌症仍局限在原发部位；22%确诊后，癌细胞已经扩散到局部淋巴结或直接超出原发部位；57%确诊后，癌细胞已经转移；对于其余6%，分期信息未知。局部、区域性、远处和未分期肿

瘤相应的5年相对存活率分别为54%、26.5%、4.0%和7.4%。²不过，这些数据包括小细胞肺癌，其预后更差。

病理I期非小细胞肺癌在肺叶切除术后5年存活率范围从45%至65%，这取决于患者是否具有1A或1B期疾病和肿瘤的位置。¹¹¹另一项I期疾病患者研究（N=19702）发现，82%进行过手术切除，他们的5年总生存率为54%；然而，对于未治疗I期非小细胞肺癌，5年总生存率仅为6%。¹¹²在拒绝手术（虽然已建议手术）的I期疾病患者中，78%在5年之内死于肺癌。

预测和预后生物标志物

几种生物标志物已成为非小细胞肺癌的预测和预后标志物。预测生物标志物是指示治疗效果的一种生物分子，因为患者结局上的生物分子和治疗之间存在相互作用。预后生物标志物是与接受治疗无关、指示患者生存期的一种生物分子，因为生物分子是先天肿瘤侵袭性的指示物（参见本节结束）。

预测生物标志物包括ALK融合致癌基因[ALK和其他基因之间融合（例如棘皮动物微管相关蛋白样4）和增敏EGFR突变（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的病理评估原则）。新出现的生物标志物包括HER2（也称为ERBB2）和BRAF V600E突变、ROS1和RET基因重排和MET扩增（参见《NCCN指南》中的新出现的基因变异患者靶向药物）。EGFR外显子19缺失或外显子21 L858R突变的存在能预测表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂（EGFR-TKI）治疗的治疗获益；因此，这些突变被称为增敏EGFR突变（参见此讨论中的EGFR突变）。^{113, 114}然而，EGFR外显子19缺失（LREA）或外显子21 L858R突变的存在似乎不可预后非小细胞肺癌患者的生存期，无论是否接受过治疗。¹¹⁵ALK融合致癌基因（即ALK基因重排）是已在一小部分非小细胞肺癌患者种确定的预测生物标志物（参见此讨论中的ALK基因重组和《NCCN指南》中的病理评估原则）。其他基因重排（即基因融合）最近已经被确定为易受靶向治疗（如ROS1、RET）。¹¹⁶⁻¹²⁰

在非小细胞肺癌算法中为腺癌患者推荐测试ALK基因重组和EGFR突变（1类），以便使这些遗传异常的患者可接受靶向药物（如厄洛替尼、阿法替尼、克唑替尼和色瑞替尼）的有效治疗（参见此讨论和《NCCN非小细胞肺癌指南》中的**靶向治疗**）。¹²¹⁻¹²³虽然罕见，但ALK重排或增敏EGFR突变的患者会患混合鳞状细胞癌。^{124, 125}因此，如果鳞状细胞癌患者从未吸烟，小活检标本用于测试，或报道了混合组织学特征，可以考虑对他们测试ALK重排和EGFR突变。EGFR、KRAS和ALK基因变异通常不会重叠。¹²⁶

非小细胞肺癌患者会有其他的基因变异（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的**新出现的基因变异患者靶向药物**）。^{77, 127, 128}已开发了用于同时检测多种生物标志物的突变筛查检测（例如，采用Sequenom公司的MassARRAY®系统、SNaPshot® Multiplex System），可检测出超过50个点突变，包括表皮生长因子受体。^{129, 130}然而，这些多重聚合酶链反应（PCR）系统不检测基因重排，因为它们不是点突变。可以用荧光原位杂交（FISH）来检测ALK基因重排（参见此讨论中的**ALK基因重排**）。下一代测序（NGS）可检测基因突变和基因重排的样品组。¹³¹⁻¹³³医学界正在识别其他驱动突变和基因重排（即驱动事件），例如HER2（也称为ERBB2）和BRAF V600E突变、ROS1和RET基因重排、以及MET扩增。^{116, 118, 120, 134-141}靶向药物可用于治疗存在这些基因变异的非小细胞肺癌患者，尽管它们被FDA批准用于其他适应症（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的**新出现的基因变异患者靶向药物**）。^{131, 142}因此，NCCN专家组强烈支持采用多重/NGS进行更广泛的分子分析来确定罕见驱动突变，以确保患者得到最适当的治疗；患者可能有资格参与一些靶向药物的临床试验。¹²²几个可用的网上资源描述了非小细胞肺癌的驱动事件，如DIRECT（定义和增强癌症治疗DNA突变文库）¹⁴³和My Cancer Genome（我的癌症基因组）。^{129, 144}KRAS致癌基因是一种预后标志物。与不存在KRAS突变相比，KRAS基因突变的存在能预后非小细胞肺癌患者存活率不良，而与何种治疗无关（参见此讨论中的**KRAS突变**）。¹⁴⁵KRAS突变也能预测铂/长春瑞滨化疗或EGFR酪氨酸激酶抑制剂

治疗缺乏获益。^{113, 146, 147}EGFR、KRAS和ALK基因变异通常不会重叠。¹²⁶酪氨酸激酶抑制剂治疗对KRAS突变和ALK基因重排患者无效。

EGFR突变

在非小细胞肺癌患者中，最常见的EGFR突变是外显子19中的缺失（45%的患者中的Exon19del [存在LREA序列保守缺失]）和外显子21中的突变（40%的患者中的L858R）。两种突变导致酪氨酸激酶结构域激活，并且两者都与小分子酪氨酸激酶抑制剂（如厄洛替尼、吉非替尼和阿法替尼）的灵敏度相关（参见此讨论中的**靶向治疗**）。¹⁴⁸因此，这些突变被称作增敏EGFR突变。在美国，因为使用吉非替尼的限制，厄洛替尼常用于增敏EGFR突变的患者。但是，可使用吉非替尼（如果有）。阿法替尼是一种抑制整个的ErbB/HER受体家族（包括EGFR和HER2）的口服酪氨酸激酶抑制剂。^{149, 150}FDA已经批准了阿法替尼用于存在增敏EGFR突变的转移性非鳞状细胞癌患者的一线治疗。^{151, 152}

在约10%的白人非小细胞肺癌患者和高达50%的亚洲患者中发现这些增敏EGFR突变。¹⁵³其他药物敏感的突变包括外显子21（L861Q）和外显子19（G719X）点突变。¹⁵⁴酪氨酸激酶抑制剂治疗原发性耐药性与KRAS突变和ALK基因重排有关。存在外显子20插入突变的患者也对酪氨酸激酶抑制剂有耐药性。¹⁵⁵⁻¹⁵⁸EGFR T790M突变与酪氨酸激酶抑制剂治疗获得性耐药性相关，并且已报道大约50%的对厄洛替尼初始缓解之后疾病进展的患者存在这种突变。¹⁵⁹⁻¹⁶⁴多数存在增敏EGFR突变的患者在约8至16个月酪氨酸激酶抑制剂治疗后对厄洛替尼（或吉非替尼）有耐药性。¹⁵⁹然而，研究表明，T790M突变也可发生在先前未接受酪氨酸激酶抑制剂治疗的患者。¹⁶⁵获得性耐药可能与从非小细胞肺癌至小细胞肺癌的组织学转变与上皮至间质转化有关（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中**病理评估原则**）。¹⁶⁶⁻¹⁶⁸

DNA突变分析是首选的评估EGFR状态的方法。¹⁶⁹⁻¹⁷¹各种DNA突变检测分析可以被用来确定肿瘤细胞中的EGFR突变状态。外显子18至21相应的DNA直接

测序（或只是针对外显子19和21测试）是一种合理的方法；然而，还有更灵敏的方法。^{153, 170, 172-174}采用多重PCR基因突变筛查检测（例如Sequenom公司的MassARRAY®系统、SNaPshot® Multiplex System）可检测50多个点突变，包括表皮生长因子受体。¹³⁰NGS也可以用于检测EGFR突变。¹³²

药物敏感的EGFR突变（Exon19del [LREA缺失]和L858R）的预测作用明确。存在这些突变的患者对厄洛替尼、吉非替尼或阿法替尼有显著更好的反应。¹⁴⁸回顾性研究显示，使用单药物治疗的存在腺癌细支气管肺泡变形和增敏EGFR突变的患者的客观反应率大约为80%，中位无疾病生存期（PFS）为13个月。¹¹³一项前瞻性研究表明，北美非鳞状细胞癌和增EGFR突变（53% Exon19del [LREA缺失]，26% L858R，21%其他突变）的患者的客观缓解率为55%，中位PFS为9.2个月。¹¹⁴如果只有一小块活检标本（即不是手术切除）用来评估组织学检查，或组织学是混合的，通常不建议纯鳞状细胞癌患者进行EGFR突变检测，除非他们从不吸烟。¹²⁴数据表明，腺鳞癌患者会出现EGFR突变，在小标本种腺鳞癌很难与鳞状细胞癌区分开来。¹²⁴

最近的数据表明，埃罗替尼（或吉非替尼）或阿法替尼（而不是标准的一线化疗）应作为一线治疗之前有增敏EGFR突变记录的患者的一线全身治疗。^{152, 175-180}数据显示，与标准化疗相比，使用EGFR酪氨酸激酶抑制剂导致增敏EGFR突变患者的PFS改善，虽然总生存期无统计学差异。^{152, 175}与接受化疗的患者相比，接受厄洛替尼的患者治疗相关的严重不良反应和死亡病例较少。^{175, 181}基于该数据和FDA批准，建议厄洛替尼（或吉非替尼）（1类）作为增敏EGFR突变患者的一线全身治疗。¹⁷⁵在最近的3期随机试验中，当与接受顺铂/培美曲塞的患者相比，接受阿法替尼的患者咳嗽减少，呼吸困难下降，而且健康相关的生活质量改善。¹⁸¹基于该数据和FDA批准，建议阿法替尼（1类）作为增敏EGFR突变患者的一线全身治疗。¹⁵²

然而，阿法替尼是可能与4例治疗有关的死亡相关，而单纯化疗组中没有死亡病例。¹⁵²

ALK基因重排

估计2%至7%的非小细胞肺癌患者有ALK基因重组，其中约10000人居住在美国。⁸²这些患者对EGFR酪氨酸激酶抑制剂有耐药性但具有与存在EGFR突变的患者（即腺癌组织学特征，从不吸烟者，或轻度吸烟者）类似的临床特征，除了他们更可能是男性和可能更年轻。¹²⁸在这些选择的人群中，估计是约30%的患者将有ALK重排。^{128, 182}也没有在鳞状细胞癌患者常规发现ALK重排。虽然罕见，ALK基因重排患者可以有混合的鳞状细胞癌。¹²⁵准确地确定小活检标本组织学检查具有挑战性；因此，患者可能有混合鳞状细胞组织学（或鳞状上皮成分），而不是单纯鳞状上皮细胞。如果采用小活检标本评估组织学，报道了混合组织学特征，或患者从不吸烟，NCCN专家组建议测试ALK重排。FDA已经批准一种分子诊断测试（使用FISH）用于检测ALK重排，并且是使用克唑替尼治疗之前的先决条件。研究表明，免疫组织化学可用于筛选ALK重排；若为阳性，可以进行FISH分析确认ALK阳性。^{123, 126, 183-189}NGS也可以用来检测是否存在ALK重排。^{190, 191}

克唑替尼是一种ALK、ROS1和MET酪氨酸激酶抑制剂，经FDA批准用于治疗具有ALK基因重排（即ALK阳性的疾病）的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者。¹⁹²⁻¹⁹⁶克唑替尼在具有ALK基因重排的晚期非小细胞肺癌患者中得到非常高的缓解率（>60%）。^{82, 192, 197, 198}克唑替尼具有相对较少的副作用（例如眼部疾病、水肿、肾功能的瞬时变化）。^{197, 199, 200}但是，有少数患者患有危及生命的肺炎；这些患者应停用克唑替尼。¹⁹⁴患者使用克唑替尼后迅速缓解，症状（如咳嗽、呼吸困难、疼痛）；使用克唑替尼的中位疾病进展时间约7个月至1年。^{201, 202}随机III期试验比较了克唑替尼与标准二线（即后续）化疗（PROFILE 1007）和标准一线治疗（PROFILE 1014）。^{5, 192, 203}当与化疗（培美曲塞与顺铂或卡铂）相比，使用克唑替尼的一线治疗改善P

FS、缓解率（74%对比45%； $P < 0.001$ ）、肺癌症状和生活质量。¹⁹²根据此试验，建议克唑替尼（1类）作为ALK阳性非小细胞肺癌患者的一线治疗（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》）。当与单药治疗（多西他赛或培美曲塞）相比，使用克唑替尼后续治疗导致一线化疗后疾病进展的ALK阳性非小细胞肺癌患者的PFS（7.7个月对比3.0个月； $P < 0.001$ ）和缓解率（65%对比20%； $P < 0.001$ ）改善。¹⁹³基于该试验，建议克唑替尼作为ALK阳性疾病患者的后续治疗。对于2015年更新，词组“后续”治疗被术语“二线”或“三线”全身治疗替代，因为治疗线可能会有所不同，这取决于既往使用靶向药物的治疗情况。

较新的ALK抑制剂正在研制中。²⁰⁴⁻²¹²色瑞替尼是一种口服活性的ALK酪氨酸激酶抑制剂，它也抑制了胰岛素样生长因子-1（IGF-1）受体，但不抑制MET。最近展开的I期临床试验表明，色瑞替尼在122例具有ALK基因重排的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者中活性非常高。²⁰⁶接受色瑞替尼的患者对色瑞替尼的总缓解率为56%；中位PFS为7个月。根据这项研究，色瑞替尼最近被FDA批准用于治疗疾病进展或不耐受克唑替尼的ALK阳性转移性非小细胞肺癌患者。根据Shaw等人的数据以及最近FDA的批准，NCCN专家建议色瑞替尼用于治疗疾病进展或不耐受克唑替尼的ALK阳性转移性非小细胞肺癌患者。²⁰⁶

ALK重排和增EGFR突变通常是相互排斥的。^{126, 213, 214}因此，不建议厄洛替尼（或吉非替尼）或阿法替尼作为使用克唑替尼疾病复发的患者的后续治疗（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中ALK阳性：后续治疗）。^{127, 128}同样，不建议克唑替尼或色瑞替尼用于使用厄洛替尼（吉非替尼或）或阿法替尼后复发的增敏EGFR突变患者。对于使用克唑替尼疾病进展的患者，ALK阳性非小细胞肺癌的后续治疗包括色瑞替尼（参见此讨论中的色瑞替尼和《NCCN非小细胞肺癌指南》）。^{197, 215, 216}继续使用克唑替尼可能对使用克唑替尼疾病进展的患者是恰当的。²¹⁷

KRAS突变

数据表明，北美人群种约25%腺癌具有KRAS突变；KRAS基因是最常见的突变。^{80, 113, 131, 142, 147}KRAS基因突变发生率与吸烟有关。²¹⁸具有KRAS突变的患者的生存期似乎比野生型KRAS的患者短。^{145, 147, 219}KRAS突变状态也是预测使用EGFR酪氨酸激酶抑制剂缺乏疗效；然而，它不会出现影响化疗疗效。^{80, 113, 146}通常不会发生EGFR和KRAS突变重叠（ $< 1\%$ ）。^{126, 220}因此，KRAS检测可以识别可能不会进一步从分子检测获益的患者。^{122, 146}靶向治疗当前不可用于存在KRAS突变的患者，虽然在临床试验中使用MEK抑制剂。^{142, 205, 221}

治疗方法

手术、放疗和化疗是最常用于治疗非小细胞肺癌的3种方式。取决于疾病状态，它们可以单独或组合使用。在下面的章节中，描述了导致了标准治疗方法的临床试验。

手术

一般情况下，对于I期或II疾病患者，手术治疗提供了治愈的最佳机会。²²²然而，每一位考虑行根治性局部治疗的患者在接受评估时，都应咨询胸部肿瘤外科医生的意见。在任何非急诊手术治疗前，应完成整体治疗计划的制订和必要的影像学检查。重要的是要确定患者是否能耐受手术还是他们在医学上不可手术；被认为不可进行手术的一些患者可能能够容忍微创外科手术和/或亚肺叶切除。²²²⁻²²⁶虽然脆弱是手术和其他治疗的发病率日益认可预测指标，尚未建立优选的脆弱性评估体系。^{227, 228}

在非小细胞肺癌算法描述了手术治疗原则，这些原则总结在此（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》）。应由专业委员会认证的胸外科医师确定肺癌患者手术切除性、手术分期和肺切除，这些胸外科医师应该参加多学科门诊和/或肿瘤专业委员会。对于罕见类型的肺癌患者（例如肺上沟、胸壁累及），手术可能是适当的选择（参见NCCN非小细胞肺癌指南）。²²⁹病理分

期为II期或以上的患者应当转诊至肿瘤科医生进行评估。对于已切除IIIA期，可以考虑转诊给放射肿瘤科医生。应尽量避免因为专家之间协调不力延误治疗。

使用的手术程序取决于疾病的严重程度和患者的心肺储备。如果解剖学上适当且可以实现切缘阴性切除，保肺解剖切除术（袖状肺叶切除术）优于全肺切除术；如果生理上可行，应进行肺叶切除或全肺切除术。^{222, 230, 231}亚肺叶切除，无论是肺段切除术（首选）或是楔形切除，都是某些患者的适当选择；非小细胞肺癌的算法定义了实质切缘（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的手术治疗原则）。²³²⁻²³⁶切除（包括楔形切除）优于消融。^{222, 231}宽楔形切除术可改善预后。²³⁷在医学不能进行手术的患者可能是SABR的人选，这种方法也称为立体定向身体RT（SBRT）。如果考虑对高危患者进行SABR，建议实施多学科评估。²³⁸（参见此讨论中的立体定向消融放射治疗）。²³⁹

淋巴结清扫术

一项随机试验（ACOSOG Z0030）在N0（不存在明显的转移到区域淋巴结）或N1（转移到淋巴结同侧支气管周围和/或肺门区，包括直接延伸）非小细胞肺癌疾病的患者肺切除术期间比较了全身性纵隔淋巴结采样与完全淋巴结清扫术。对于全身性淋巴结清扫术淋巴结阴性的早期疾病患者，完全纵隔淋巴结清扫术并不能改善生存期。²⁴⁰⁻²⁴²因此，在肺切除术期间适合全身性淋巴结取样；应从所有纵隔站对一个或多个淋巴结进行采样。对于右侧癌症，相应的纵隔淋巴结清扫术应包括站2R、4R、7、8和9。对于左侧癌症，应采样站4L、5、6、7、8和9。²⁴⁰患者应进行N1和N2淋巴结清扫术和映射（美国胸科协会映射图），或至少采样3个N2站或进行一次完全淋巴结清扫术。IASLC的淋巴结映射图可能是有用的。²⁴³IIIA期（N2）患者在接受切除术时应行正规同侧纵隔淋巴结清扫术。对于接受

亚肺叶切除术的患者，还应N1和N2淋巴结站进行取样活检，除非在技术上没有可行性，因为它会显著增加手术风险。

亚肺叶切除，无论是肺段切除术（首选）或是楔形切除，都是某些患者的适当选择（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的手术治疗原则）：1）不符合肺叶切除术条件的患者；和2）具有非常低的风险特征的存在2cm或更小的外围结节的患者。肺段切除（首选）或楔形切除应实现如下的实质切缘：1）2cm或以上；或2）结节的尺寸或更大。

IIIA期N2疾病

在非小细胞肺癌的算法中讨论了手术在病理记录的IIIA期（N2）疾病患者中的作用（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的手术治疗原则），并在这里总结。治疗前，必须使用放射学和有创分期（即EBUS引导程序、纵隔镜检查、胸腔镜程序）仔细评估N2疾病，并讨论是否合适在一个多学科的团队（应包括专业委员会认证的胸外科医生）开展手术。^{244, 245}随机对照试验表明，手术并不延长这些患者的生存期。^{246, 247}然而，这些试验（EORTC）的一项试验招募病变不能手术切除的患者。²⁴⁷大多数临床医师认为，开胸术发现具有一个术前纵隔和单个阳性淋巴结（<3厘米）的适合进行切除。²⁴⁸建议某些患者进行新辅助治疗。在N2疾病患者中，50%的NCCN成员机构使用新辅助放化疗，另外50%使用新辅助化疗。²⁴⁹但是，没有证据表明与单纯使用化疗相比，将RT加入诱导治疗方案改善IIIA期（N2）疾病患者的结局。²⁵⁰临床医生也同意，多种病理检查证实恶性淋巴结大于3厘米的患者不适合进行切除；建议这些患者进行确定性放化疗。

NCCN专家组认为，某些N2疾病患者可能适合进行手术，尤其是对诱导化疗有反应的患者（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的手术治疗原则）。^{244, 251}然而，新辅助化疗后是否合适全肺切除是有争议的。^{246, 251-257}罹患可切除N2疾病的患者不应该被排除手术，因为其中一些患者可能有长期生存期或可能可治愈。^{251, 258}

胸腔镜肺叶切除术

视频辅助胸腔镜手术（VATS）也被称为胸腔镜肺叶切除术，它是目前正在各个方面进行研究的一种肺癌微创手术（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的手术治疗原则）。^{259, 260}已发表的研究表明，胸腔镜肺叶切除术比标准开胸术有几大优势。²⁶¹⁻²⁶⁵与胸腔镜肺叶切除术相关的急性和慢性疼痛极低；因此，此程序需要住院治疗的时间更短。^{266, 267}胸腔镜肺叶切除术也与术后发病率和死亡率低、术中大出血风险极小、或局部复发极少有关。²⁶⁸⁻²⁷²胸腔镜肺叶切除术比通过开胸术进行肺叶切除术并发症少，并发症少，而且机能更快速恢复。²⁷³⁻²⁷⁶

在曾接受胸腔镜肺叶切除术伴淋巴结清扫术的I期非小细胞肺癌患者中，5年存活率、长期存活率和局部复发率与常规开放肺切除术实现的相当。²⁷⁷⁻²⁸¹胸腔镜肺叶切除术也已显示出老年人群和高危患者出院后自理能力改善。^{282, 283}数据显示，胸腔镜肺叶切除术改善患者术后完成化疗方案的能力。^{284, 285}基于胸腔镜肺叶切除术（包括机器人辅助的方法）对术后恢复和发病率良好的效果，在非小细胞肺癌算法为可手术切除（并且没有解剖或手术禁忌症）患者推荐胸腔镜肺叶切除术作为可接受的方法，只要不影响胸外科手术的标准原则（参见《NCCN非指南小细胞肺癌》中的手术治疗原则）。²⁸⁶⁻²⁸⁹机器人视频辅助胸腔镜手术（VATS）似乎比常规视频辅助胸腔镜手术（VATS）更昂贵，手术时间更长。^{290, 291}

放射治疗

非小细胞肺癌算法中的放射治疗原则包括以下内容：1) 早期、局部晚期和晚期非小细胞肺癌的一般原则；2) 早期、局部晚期和晚期非小细胞肺癌的靶区体积、处方剂量和正常组织剂量限制；3) 放疗模拟、规划和实施。²⁹²⁻²⁹⁷本节总结了这些放疗原则。本节也讨论了脑转移的全脑放疗和立体定向放射手术（SRS）。非小细胞肺癌算法中定义了放疗的缩略语（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的放射治疗原则的表1）。

一般原则

治疗建议应由多学科团队进行。由于无论是作为确定性或姑息性治疗，放疗在非小细胞肺癌的各个阶段的潜在作用，将肺癌放疗作为其执业的主要工作、经专业委员会认证的放射肿瘤科医生的意见，应成为所有非小细胞肺癌患者多学科评估或讨论的组成部分。放疗用于非小细胞肺癌的用途包括：1) 局部晚期非小细胞肺癌确定性治疗，通常联合化疗；2) 禁忌手术的早期非小细胞肺癌患者的确定性治疗；3) 使用手术治疗的选定患者的术前或术后治疗；4) 有限复发和转移抢救治疗；和/或5) 不可治愈非小细胞肺癌患者的姑息性治疗。^{238, 298-305}放疗的目标是将肿瘤控制最大化，将治疗毒性反应最小化。4D适形放疗模拟、强度调制放疗/体积调制弧治疗（IMRT / VMAT）、图像引导放疗、运动管理策略和质子疗法等先进的技术，已在在非随机试验中显示出毒性降低、生存期延长。³⁰⁶⁻³¹⁰CT计划的3D适形放疗现在被认为是最低标准。

建议医学上不能手术或拒绝手术的早期非小细胞肺癌（即 I-II期，N0）的患者进行确定性放疗，特别是立体定向消融放射治疗（SABR）（参见此讨论的立体定向消融放射治疗）。^{238, 305, 311, 312}介入放射消融可以作为医学上不能手术的某些患者的选项。^{222, 313, 314}通过从手术数据外推，具有高风险因素（如大肿瘤尺寸> 4cm）的患者确定性放疗/立体定向消融放射治疗后可考虑辅助化疗（2B类）。立体定向消融放射治疗也是不能耐受肺叶切除术的手术风险高的患者（例如重大医疗合并症或严重限制肺功能）的一种选择。然而，推荐身体健康的早期非小细胞肺癌患者进行切除（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的手术治疗原则）。³¹⁵推荐不适合手术的局部晚期患者（即 II-III期）进行确定性放化疗。³¹⁶

对于具有广泛转移晚期肺癌（即IV期）的患者，建议全身性治疗；姑息性放疗可用于缓解症状，并且潜在地可用于在原发性或远端部位预防。^{305, 317-319}体能状态差和/或伴症状胸部疾病并且预期寿命较短的患者，首选选疗程

较短的姑息性放疗（如17Gy，以8.5Gy分次治疗）（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的**放射治疗原则**的表4）。高剂量和疗程较长的胸部放疗（如 ≥ 3 Gy，分10次）可轻度改善生存期和症状，尤其是在体能状态良好的患者。³¹⁷非小细胞肺癌算法描述了I至IV期患者的放疗建议（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的**放射治疗原则**）。

非小细胞肺癌算法描述了使用术前或术后放化疗或放疗的适应症（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的**放射治疗原则**）。在手术后升级到N2+的临床I期或II期非小细胞肺癌患者中，可在给予术后放疗后根据切缘状态进行术后化疗（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的**辅助治疗**）。^{294, 320}对于临床III期非小细胞肺癌，推荐进行确定性放化疗（1类）。然而，潜在可手术的IIIA期非小细胞肺癌患者的最优诊疗是有争议的，这在算法中进行了详细讨论（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的**手术治疗原则**）。^{244, 246, 256, 321}对于手术切除IIIA期非小细胞肺癌之前接受术前治疗的患者，有些患者更适合单纯化疗，而不是术前治疗的放化疗；²⁵⁰如果术前不进行放疗，一般应在术后给予。NCCN成员机构在IIIA期N2非小细胞肺癌患者中平分使用新辅助化疗和新辅助放化疗。²⁴⁴同样，有些人认为，鉴于临床试验中观察到过高死亡率，需要将全肺切除列为综合模式的手术方法的禁忌，²⁴⁶但NCCN成员机构对这种做法也是各执己见。

手术并发症的潜在风险更大，尤其是在有过大剂量放疗（如60Gy）的术野中进行残端分解和支气管胸膜瘘。因此，医生往往谨慎在先前已接受超过45–50Gy放疗剂量的部位进行切除术，尤其是针对术前接受确定性剂量的放化疗（即 ≥ 60 GY）的患者。软组织瓣覆盖和减少术中输液和呼吸机的压力可降低这些并发症的风险。^{322–324}当以小于确定性剂量（例如45Gy）给予术前放疗时，如果患者因某些原因不进行手术，应该准备预先术前放疗以继续进行完全确定性剂量而不会中断。由于这些原因，当考虑

三联疗法时，应在任何治疗开始前决定治疗计划（包括评估可切除和切除的类型时）。

靶区体积、处方剂量和正常组织剂量限制

在非小细胞肺癌算法的**放射治疗原则**（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的表4）中描述了术前、术后、确定性和姑息性放疗的剂量建议。^{293, 295, 302, 322–325}手术后，肺对放疗的耐受性比肺完整的患者小得多。虽然针对正常肺常规分次放疗的剂量体积限制是一个有用的指导（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的**放射治疗原则**的表5），应对术后放疗使用更保守的限制。

对于确定性放疗，常用处方剂量在6到7周以每次2Gy，累计60至70Gy。³²⁶在非小细胞肺癌算法中讨论了使用更高的放疗剂量（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的**放射治疗原则**）。^{327–332}**一项3期随机试验（RT0G 0617）结果表明，当与60Gy的标准剂量相比时，使用74Gy的高剂量放疗同步化疗不改善生存期，并且可能有害。**^{332–336}

国际辐射单位和测量委员会的报告50、62和83提供了基于肉眼可见疾病、潜在的微观延伸和靶区切缘运动和日常定位不确定性定义放疗靶区体积的形式体系（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的**放射治疗原则**的图1）；^{337, 338}ACR-ASTRO指南也是一个有益的参考。^{306, 339, 340}重要的是要评估关键结构的剂量体积直方图（DVH）和限制高位器官（如脊髓、肺、心脏、食管和臂丛）的剂量，以尽量减少正常组织的毒性反应（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的**放射治疗原则**的表5）。³⁴¹这些限制主要是经验性，并且大部分没有经过严格的验证。^{342–349}然而，QUANTEC审查提供了对正常组织并发症剂量反应关系的临床数据最全面的估计。^{350–354}对于接受术后放疗的患者，应为肺部考虑更严格的DVH参数。

放疗模拟、计划和实施

治疗计划应根据治疗位置获得的CT扫描制定。推荐使用静脉造影CT扫描尽可能更好地勾画靶区，尤其是在肿瘤中心或淋巴结累及的患者。PET/CT可显著提高靶区勾画的准确性，尤其是当有肺不张或禁忌静脉CT造影。³⁵⁵在非小细胞肺癌算法中，为接受放化疗（包括肺或心脏功能受损的患者）、光子束或IMRT的患者提供了建议（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》放射治疗原则中的放射治疗模拟、规划和实施）。^{309, 356-360}呼吸运动应加以处理。AAPM工作组76的报告是在非小细胞肺癌算法描述的实施方案各种运动管理策略提供有益的参考（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的放射治疗模拟、规划和实施）。³⁶¹

立体定向消融放射治疗

立体定向消融放射治疗（也称为SBRT）使用非常适形和剂量密集的放疗的短期疗程，精确实施到有限大小靶区。³⁶²⁻³⁶⁴临床文献，包括前瞻性多机构试验，已经证明立体定向消融放射治疗的疗效，适用于不能手术或拒绝手术的I期非小细胞肺癌患者。^{238, 365-368}在使用传统分次放疗的情况下，这些患者的3年存活率仅为20%-35%，其中局部失败率约40%-60%。³¹²在前瞻性临床试验，医学上不可手术的患者使用立体定向消融放射治疗后，局部控制和总存活率似乎显著增加，一般在3年时85%以上和约60%（中位生存期，4年）。^{222, 312, 314, 315, 360, 367, 369-374}观察到使用立体定向消融放射治疗治疗的潜在可手术的患者生存期大幅提高；生存期在基于人群的比较中与手术结局相当。^{315, 366, 375-379}

非小细胞肺癌算法中有针对在医学上不可手术的I期和II（T1-3，N0，M0）非小细胞肺癌患者进行立体定向消融放射治疗的建议；立体定向消融放射治疗是高风险、老年或经过适当的咨询后拒绝手术的患者合理备选方案（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》）。^{222, 368, 370, 380}立体定向消融放射治疗也可用于有限肺转移或有限转移到其他身体部位的患者。^{362, 368, 381-387}

立体定向消融放射治疗后，通过成像进行复发评估可能具有挑战性，因为良性炎症/纤维化改变可以治疗后2年或以上的氟去氧葡萄糖（FDG）浓聚，突显了由拥有解释这些治疗后作用的经验的团队随访的重要性。^{388, 389}这一点特别重要，因为立体定向消融放射治疗后局部复发的某些患者可以从使用立体定向消融放射治疗的挽救性手术或再治疗中获益。³⁹⁰⁻³⁹⁴

非小细胞肺癌算法中提供了立体定向消融放射治疗分次治疗方案和正常组织限制（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的放射治疗原则的表2和表3）。^{365, 367, 374, 395-402}虽然这些限制剂量还没有验证为最大耐受剂量，临床试验的最新结果表明，它们是安全的限制量。肾上腺寡转移性疾病侵袭性局部治疗仍存在争议，因此是2B类推荐；**立体定向放射手术或立体定向消融放射治疗分别用于大脑或其他身体部位可能在这些情形下有用**（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的IV期，M1b：有限转移灶/初始治疗）。^{229, 368, 403, 404}然而，局部治疗结合靶向治疗是ALK重排或增敏EGFR突变患者的2A类建议。^{405, 406}应基于多学科讨论决定是否建议进行立体定向消融放射治疗。如果既定的立体定向消融放射治疗程序不可用，朝分割或剂量强化常规3D适形放疗是一种选择。⁴⁰⁷目前的非随机的临床数据表明，使用立体定向消融放射比介入放射学消融技术能获得更高的肿瘤局部控制。然而，介入放射学消融对于局部控制不一定是最优先的某些患者，可能是适当的。^{222, 238, 314}

全脑放疗和立体定向放射手术

许多非小细胞肺癌患者有脑转移（30%-50%），这大大影响了他们的生活质量。^{7, 408}用于治疗单脑转移的选项包括对某些患者（例如有症状的转移或当需要肿瘤组织时）进行手术接着全脑放疗（1类），手术接着立体定向放射手术，立体定向放射手术接着全脑放疗（1类），或单纯立体定向放射手术（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》和《NCCN中枢神经系统癌症》指南，可浏览NCCN.org）。^{384, 408-415}关于是否建议手术、全脑放疗、

立体定向放射手术或综合疗法脑转移的决定应根据多学科讨论，权衡每个患者的潜在获益和风险对比。^{409, 416-418}复发性或进行性脑病变的患者治疗应个体化。⁴¹⁹

对于多发转移（如>3），全脑放疗是标准的选择，虽然立体定向放射手术也是一种选择（参见《NCCN中枢神经系统癌症指南》，可浏览NCCN.org）。⁴²⁰⁻⁴²²立体定向放射手术在临床试验中导致神经认知功能可测量的下降，特别是在增加剂量和高龄的患者。⁴²³⁻⁴²⁵另一方面，脑转移控制导致神经认知功能改善。^{426, 427}对于有限转移，随机试验发现，将全脑放疗加入到立体定向放射手术降低颅内复发率，但并不能改善生存期并且可能增加认知功能下降的风险。^{427, 428}因此，单纯立体定向放射手术的做法可能会实现有限体积转移的患者中适当平衡。⁴²⁹同样，有人提示，在腔内切除后进行立体定向放射手术（而不是切除后进行全脑放疗）将减少神经认知问题的风险。^{430, 431}最近的一项研究表明，使用IMRT避免海马体可能有助于减少全脑放疗后记忆损伤。⁴³²

联合治疗方案

正如前面提到的，手术为医学上适合并能耐受手术的I期或II疾病患者提供了最佳治愈机会。然而，如果不能手术切除或拒绝手术的I期或II疾病患者的疾病是淋巴结阴性，可以考虑立体定向消融放射治疗（参见此讨论中的立体定向消融放射治疗和《NCCN非小细胞肺癌指南》）。对于完全切除非小细胞肺癌的患者，辅助化疗已被证明可以改善早期疾病患者的生存期。⁴³³⁻⁴³⁵一些研究表明，新辅助化疗（这是手术前给予化疗）是一样有效的且比辅助化疗耐受性更好（参见此讨论中的新辅助化疗后接着手术：试验数据）。^{244, 436-443}然而，最近的随机试验发现术前与术后化疗的生存期无差异。⁴⁴⁴新辅助化疗也称为诱导化疗或术前化疗。《NCCN指南》指出，如果II期或IIIA期（T3, N1）疾病患者是手术后的辅助治疗

的人选，他们可在手术之前使用诱导化疗进行治疗。^{222, 445}对于不能手术切除的III期疾病患者，同步放化疗优于序贯治疗。⁴⁴⁶⁻⁴⁴⁹

对于PS良好的IV期患者，以铂为主的化疗是有益的。⁴⁵⁰⁻⁴⁵⁵数据显示，与单纯接受标准治疗的患者相比，早期姑息治疗联合标准治疗改善转移性非小细胞肺癌患者的生活质量、情绪和生存期，即使这些患者接受非高强度治疗。⁴⁵⁶若有衰弱的症状，患者应接受治疗。^{7, 457, 458}最近的一项研究也表明，社会支持，如已婚，与化疗一样有效。⁴⁵⁹很少针对IV期患者进行手术。然而，手术切除单发脑转移可改善某些IV期患者的生存期，《NCCN指南》推荐这种方法（参见《NCCN非小细胞肺癌》和《NCCN中枢神经系统癌症指南》，可浏览NCCN.org）。⁴⁶⁰位于脑部以外的其他大脑转移的局部治疗仍存在争议，因此是2B类推荐；然而，立体定向放射手术或立体定向消融放射治疗可能在这些情形下有用（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的IV期，M1b：孤立转移灶/初始治疗）。^{229, 368}在下面的章节中讨论支持联合治疗方案的建议的试验。

手术后接着化疗：试验数据

在IA期疾病的非小细胞肺癌算法中，基于在下面的段落中描述的试验，不推荐辅助化疗。对于高风险、切缘阴性的IB期疾病，可考虑进行辅助化疗（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》）。《NCCN指南》提供了新辅助和辅助治疗的建议化疗方案。

国际辅助肺癌试验（IALT）报道，以顺铂为主的辅助治疗对完全切除的I、II、III期或非小细胞肺癌患者有统计学显著生存获益。⁴³³研究纳入1867例手术切除的肺癌患者，他们被随机分配接受以顺铂为主的辅助化疗或接受观察，中位随访期为56个月。与分配到观察组的患者相比，观察到分配到化疗组的患者存活率（5年时45%对比40%；死亡的HR, 0.86；95% CI, 0.76-0.98； $P < 0.03$ ）和无疾病生存率（5年时39%对比34%；HR, 0.83；95% CI, 0.74-0.94； $P < 0.003$ ）显著较高。IALT数据表明，

以顺铂为主的辅助化疗提高了完全切除非小细胞肺癌患者治疗后5年的生存率。然而，随访7.5年后，化疗组中死亡病例更多，且化疗获益随时间而减少。⁴⁶¹数据显示，辅助化疗可预防复发。

NCIC CTG JBR.10试验和ANITA的试验比较了辅助长春瑞滨联合顺铂对比观察在早期非小细胞肺癌的有效性。在JBR.10试验中，482例（0-1 ECOG PS）完全切除的IB期（T2，N0）或II期（T1，N1，或T2，N1）非小细胞肺癌患者随机分配到长春瑞滨加顺铂或观察。⁴³⁴与单纯观察相比，辅助化疗显著延长总生存期（94个月对比73个月，死亡的HR，0.69， $P = 0.04$ ）和无复发生存期（没有实现对比47个月，复发的HR，0.60； $P < 0.001$ ）。5年生存率分别为69%和54%（ $P = 0.03$ ）。但是，经过9年的随访后，JBR.10更新的数据显示，与单纯观察相比，辅助化疗有利于II期疾病患者，但对IB期疾病患者无益。⁴⁶²接受辅助化疗的II期患者的中位生存期为6.8年，单纯接受观察的患者的生存期为3.6年。值得注意的是，接受化疗的患者的死亡率没有增加。

在ANITA试验中，840例IB期（T2，N0）、II期或IIIA期非小细胞肺癌患者随机分配到接受辅助长春瑞滨加顺铂或接受观察。⁴³⁵在化疗组，3/4级毒性反应可控；然而，据报道有7例毒性反应死亡病例。在中位76个月的随访后，化疗组的中位生存期为66个月，观察组则为44个月。⁴³⁵辅助化疗显著提高了完全切除II期和IIIA期疾病的患者5年总生存率（8.6%），虽然没有观察到对I期有益。一些临床医生根据试验次数和使用量认为长春瑞滨/顺铂是完全切除早期非小细胞肺癌的首选方案；⁴⁶³然而，另一些临床医生喜欢使用毒性较低的方案。^{464, 465}

一项针对4584例患者（LACE）的分析发现，术后以顺铂为主的化疗提高了5年的存活率（5.4%的绝对获益）；化疗方案（长春瑞滨、依托泊苷和其他药物）之间没有差异。⁴⁶⁶亚组分析发现，顺铂/长春瑞滨也提高存活

率。⁴⁶³在II期和III期疾病和PS良好的患者中获益更大。术后辅助化疗可使高达80岁的老年患者获益。^{225, 467}

CALGB 9633试验在T2、N0、M0、IB期肺癌患者评估了紫杉醇/卡铂的效果；⁴⁶⁸更新的结果已经予以报道。^{469, 470}在这项试验中，344例患者随机分配接受紫杉醇/卡铂或接受观察（在切除后4-8周内），中位随访为74个月。辅助化疗的耐受性良好，没有化疗相关毒性反应死亡病例。6年时的总存活率没有显著差异，虽然3年存活率差异显著（80%对比73%， $P = 0.02$ ）。^{469, 470}CALGB的原始结果表明，紫杉醇/卡铂方案治疗提高I期疾病患者的存活率；然而，更新的结果没有显示出存活率改善（虽然一项亚组分析表明4厘米或以上的肿瘤获益）。因此，如果疾病患者不能耐受顺铂，只建议将卡铂/紫杉醇方案用于早期疾病（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的新辅助和辅助治疗的化疗方案）。⁴⁷¹然而，必须注意的是，CALGB试验对IB期疾病患者检验功效不足。⁴⁷²

新辅助化疗后接着手术：试验数据

已接受切除术的非小细胞肺癌患者的辅助疗法临床试验数据表明，实施化疗是一个重要的问题。在术后治疗下，明显的合并症及手术后恢复不完全通常使患者难以耐受治疗。NATCH 3期临床试验（该试验将单纯手术与术前或术后化疗与紫杉醇/卡铂进行比较）证实了这一问题，因为90%的术前队列完成3个疗程的化疗，但只有61%的术后队列完成化疗；然而，全部3个治疗组中生存期相当。⁴⁴¹最近的一项随机试验发现，术前与术后化疗相比，早期非小细胞肺癌患者的3年总存活率（67.4%对比67.7%）没有差异；两个治疗组之间的缓解率和生活质量均相似。⁴⁴⁴术后化疗被认为是早期疾病的治疗标准。²²²

一些试验表明，新辅助疗法可使N2疾病患者获益。^{244, 250, 440}其他试验表明，新辅助疗法可使更早期疾病患者获益。^{437, 438, 443}一项随访随机组间试验（SWOG 9900）在354例IB期至IIIA期（但非N2）疾病患者中评估了新辅助紫

杉醇/卡铂与单纯手术。试验因为实践过程中的变化而过早结束，因此没有适当的检验。但是，此SWOG试验确实显示使用新辅助化疗朝向改善PFS（33个月对比20个月）和总生存期（62个月对比41个月）的趋势，而且两个治疗组之间切除率没有差异。⁴⁴³

Scagliotti等人发表了一项3期临床试验，其在270例 IB期至IIIA疾病患者比较了术前顺铂和吉西他滨与单纯手术。虽然试验过早结束，接受化疗的IIB期和IIIA期疾病患者可见显著的生存获益（HR, 0.63）。⁴³⁷Song等人发表了一篇评估可切除非小细胞肺癌术前化疗的所有现有随机临床试验的荟萃分析。此荟萃分析评估了13项随机试验，发现与单纯手术组，新辅助化疗组的总生存期改善（HR, 0.84; 95% CI, 0.77-0.92; $P = 0.0001$ ）。⁴³⁶这些结果与最近在另一荟萃分析报告的结果相似（HR, 0.89; 95% CI, 0.81-0.98; $P = 0.02$ ）。⁴³⁷辅助化疗的获益类似于使用术后化疗的获益。^{437, 444, 466}

放疗：试验数据

非小细胞肺癌的主要争议涉及到IIIA期疾病患者的诊疗（参见手术对于IIIA期（N2）非小细胞肺癌患者的作用 [在《NCCN非小细胞肺癌指南》中的手术治疗原则]）。所有3种治疗方式，即手术切除、化疗和放疗均可用于治疗III期患者。当前的争论主要集中在使用哪种方式以及以何种顺序。⁴⁷³⁻⁴⁷⁷对于不能手术切除的IIIA期或IIIB期疾病患者，联合治疗方案（放疗）优于单纯放疗。^{473, 474, 476, 477}同步放化疗优于序贯放化疗。⁴⁴⁶⁻⁴⁴⁹然而，同步放化疗比序贯放化疗具有更高的3或4级食管炎发生率。应不仅根据患者对治疗的反应，而且根据患者对治疗的耐受程度选择患者。体弱患者可能无法耐受同步放化疗。^{223, 478}

可用于所有初始治疗组织学的放化疗方案包括顺铂/依托泊苷、顺铂/长春碱和卡铂/紫杉醇（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的放化疗方

案）。^{333, 446, 448, 479-482}对于非鳞状细胞癌，其他同步放化疗方案包括卡铂/培美曲塞和顺铂/培美曲塞。^{483, 484}

化疗：试验数据

对化疗有良好的PS获益的IV期患者，通常采用以铂为主的方案。⁴⁵²⁻⁴⁵⁴许多药物可用于治疗IV期非小细胞肺癌。这些药物包括铂类药物（例如顺铂、卡铂）、紫杉烷类（例如紫杉醇、白蛋白结合的紫杉醇以及多西他赛）、长春瑞滨、长春碱、依托泊苷、培美曲塞、吉西他滨（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的晚期或转移性肿瘤的全身治疗）。使用这些药物的多种药物的组合获得30%至40%的1年生存率，优于单药。方案包括卡铂/紫杉醇、顺铂/紫杉醇、顺铂/长春瑞滨、吉西他滨/顺铂、顺铂/培美曲塞和多西他赛/顺铂。^{471, 485-488}在美国，非鳞状细胞癌经常使用的一线治疗方案包括：1) 顺铂（或卡铂）/培美曲塞；或2) 卡铂/紫杉醇联合（或不联合）贝伐珠单抗。^{489, 490}吉西他滨/顺铂用于治疗鳞状细胞癌患者。⁴⁸⁸⁻⁴⁹这些方案通常基于3期随机临床试验使用（即顺铂/培美曲塞、卡铂/紫杉醇 [联合或不联合贝伐珠单抗]、吉西他滨/顺铂）。^{488, 492}

最近，许多肿瘤科医生使用以培美曲塞为主的方案治疗腺癌（如果患者不适合靶向治疗），因为以紫杉烷为主的方案的毒性（如神经毒性）更高。^{488, 493, 494}没有用于预防周围神经病变的药物，而且很少对治疗有用的药物。⁴⁹⁵POINTBREAK试验表明，卡铂/培美曲塞/贝伐珠单抗是一种合理的选择，并且确认以紫杉烷为主的方案比以培美曲塞为主的方案毒性更大。⁴⁹^{4, 496}然而，POINTBREAK试验显示，这两种方案在总存活率方面相似；因此，肿瘤科医生可以返回到使用广受认可的以紫杉烷为主的方案。⁴⁹⁴回顾性队列研究表明，贝伐珠单抗（卡铂/紫杉醇）不增加晚期非鳞状细胞癌老年患者（≥65岁）的生存期。⁴⁹⁷对于PS为2（即PS差）的晚期非小细胞肺癌的患者，《NCCN指南》建议单药化疗或以铂为主的组合。⁴⁹⁸单药化疗包括长春瑞滨、吉西他滨、培美曲塞或紫杉烷类；联合化疗方案包括卡

铂/紫杉醇或卡铂/培美曲塞。⁴⁹⁹⁻⁵⁰¹但是，因为毒性的担忧，PS为2的患者往往只用一种化疗药物进行治疗。⁵⁰²最近的试验结果报道，与单独培美曲塞相比，卡铂/培美曲塞治疗增加PS为2的患者的总中位生存期（9.3个月对比5.3个月， $P = .001$ ）；然而，卡铂/培美曲塞治疗组发生4例治疗相关死亡病例。^{499, 503}

3期随机试验表明，许多铂双药组合，产生类似的客观缓解率和存活率。^{504, 505}铂双药方案的毒性、便利性和成本略有不同；因此，临床医生可以对患者因人而异实施治疗。^{491, 506, 507}其他以卡铂为主的方案包括吉西他滨/卡铂、多西他赛/卡铂、培美曲塞/卡铂；^{485, 508-510}非铂为主的方案，如吉西他滨/长春瑞滨和吉西他滨/多西他赛也是选择。⁵¹¹⁻⁵¹⁴尽管制定了新的化疗方案，晚期不能手术的肺癌预后仍然不佳。

需要注意的是，白蛋白结合的紫杉醇可被紫杉醇或多西他赛取代，用于治疗下列患者：1) 尽管术前用药，接受紫杉醇或多西他赛后仍发生过敏反应；或2) 防止过敏的标准术前用药（即地塞米松、H2受体阻滞剂、H1阻滞剂）无法使用。^{515, 516}一项3期随机试验报道，当与标准的紫杉醇/卡铂相比，白蛋白结合的紫杉醇/卡铂治疗方案可减少晚期非小细胞肺癌患者的神经毒性反应并改善缓解率。⁵¹⁷FDA已经批准白蛋白结合的紫杉醇/卡铂用于治疗不适合根治性手术或放疗的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者。根据最近的试验和FDA批准，NCCN专家组建议将白蛋白结合的紫杉醇/卡铂方案作为晚期非小细胞肺癌和良好的PS（0-1）的患者的一线治疗。

靶向治疗

已经开发了用于晚期非小细胞肺癌治疗的具体靶向疗法（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的新出现的基因变异患者靶向药物）。^{121, 518, 519}贝伐珠单抗是阻断血管内皮生长因子的重组单克隆抗体。厄洛替尼、吉非替尼和阿法替尼是EGFR的小分子抑制剂。克唑替尼是靶向ALK、ROS1和MET

的一种小分子抑制剂。色瑞替尼是靶向ALK和IGF-1受体的一种小分子抑制剂。厄洛替尼、阿法替尼、克唑替尼、色瑞替尼、吉非替尼是口服酪氨酸激酶抑制剂。

贝伐珠单抗

2006年，FDA批准了贝伐珠单抗治疗不能切除的局部晚期、复发或转移性非鳞状细胞癌。ECOG根据2-3期临床试验（ECOG 4599）的结果建议贝伐珠单抗联合紫杉醇和卡铂治疗晚期非鳞状非小细胞肺癌患者。⁴⁹²患者要接受治疗与贝伐珠单抗和化疗，必须满足以下条件：非鳞状细胞癌并且最近无咯血的历史。与贝伐珠单抗联合使用时，应谨慎使用血小板减少（因此可能出血）风险高的任何方案。除非另行指明（NOS），对于非鳞状非小细胞肺癌或非小细胞肺癌且PS 0-1对ALK基因重组或增敏EGFR突变的患者，贝伐珠单抗联合化疗是推荐的选项之一（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的增敏EGFR突变阳性/一线治疗或ALK阳性/一线治疗）。

厄洛替尼

在2004年，厄洛替尼被美国食品与药品管理局批准用于治疗至少一个既往化疗方案后疾病进展的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者。近日，美国食品与药品管理局批准厄洛替尼作为增敏EGFR突变患者的一线治疗。⁵²⁰在非小细胞肺癌算法中建议厄洛替尼（1类）作为治疗晚期、复发或转移性非鳞状非小细胞肺癌且有已知活动性增敏EGFR突变的患者的一线治疗（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的增敏EGFR突变阳性）。^{80, 52}¹⁻⁵²³这一建议是基于3期随机试验（IPASS）的结果，其中当与接受化疗（卡铂/紫杉醇）的具有增敏EGFR突变的患者比较时，接受吉非替尼的患者的PFS（24.9%对比6.7%）、缓解率（71.2%对比47.3%）和生活质量改善，副作用（例如中性粒细胞减少症）减少。⁵²²IPASS研究更新的结果显示，接受吉非替尼或化疗的患者总存活率相似，无论增敏EGFR突变状态如何。⁵²⁴然而，可能发生这些结果，因为如果分配到一线化疗的患者被发

现有致敏EGFR突变，他们能够接受酪氨酸激酶抑制剂作为后续治疗。建议使用酪氨酸激酶抑制剂治疗具有致敏EGFR突变的患者，因为与化疗相比，它可改善生活质量。在美国不容易获得吉非替尼，所以经常使用厄洛替尼。厄洛替尼是一种有效的口服酪氨酸激酶抑制剂，大多数患者耐受良好。

一项针对主要来自西半球（N = 223）的晚期非小细胞肺癌（IIIIB或IV期）患者参与的5项临床试验分析发现，具有增敏EGFR突变的患者接受酪氨酸激酶抑制剂，获得67%的缓解率和约24个月总生存期。⁵²⁵最近的TORCH试验表明，应对晚期非鳞状细胞癌患者进行EGFR基因突变检测。⁵²⁶与先接受厄洛替尼接着进行化疗的患者相比，接受一线化疗的野生型EGFR患者的生存期增加（11.6个月对比8.7个月）。OPTIMAL试验发现，接受厄洛替尼的具有增敏EGFR突变的患者PFS增加。^{178, 179}ASCO建议对患者进行EGFR突变测试。⁵²⁷不过，《ESMO指南》规定，只有非鳞状细胞癌（如腺癌）患者应评估EGFR突变。⁴⁹⁸纯鳞状细胞癌患者不太可能有增敏EGFR突变；然而，腺癌患者可能具有突变。¹²⁴

一份最新的研究（CALGB 30406）在晚期非小细胞肺癌患者（主要是白人）中比较了单纯厄洛替尼与厄洛替尼/卡铂/紫杉醇。^{528, 529}数据表明，当与厄洛替尼/化疗相比，单纯厄洛替尼在增敏EGFR突变患者导致的副作用较少。因此，在化疗期间让发现有增敏EGFR突变的患者改用厄洛替尼治疗是适当的（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的EGFR突变阳性/一线治疗）。基于此试验中，NCCN专家组认为厄洛替尼或阿法替尼联合化疗作为2B类推荐。

阿法替尼

一项随机3期临床试验显示，当与顺铂/培美曲塞相比，阿法替尼改善具有增敏EGFR突变的转移性腺癌患者的PFS（11.1个月对比6.9个月， $P = 0.001$ ）。¹⁵² 美国食品与药品管理局（FDA）已经批准了阿法替尼用于具

有增敏EGFR突变的转移性腺癌患者的一线治疗。^{151, 530}根据此3期随机试验和FDA批准，NCCN专家组建议将阿法替尼用于具有致敏EGFR突变的转移性非鳞状细胞癌患者的一线治疗（1类）（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》）。^{149, 152, 216}数据显示阿法替尼对一线化疗后疾病进展的患者有疗效，也建议阿法替尼用于后续治疗（参见此讨论的二线和三线（后续）全身治疗）。¹⁴⁸

克唑替尼

克唑替尼已被FDA批准用于治疗有ALK基因重排的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者。批准的依据是一项2期试验，该试验显示克唑替尼使先前疾病进展的患者获得很高缓解率（>80%）。^{194, 195}接受克唑替尼的患者报道疼痛、呼吸困难和咳嗽在临床显著改善。最近的一项3期临床试验在具有ALK重排的患者中比较了克唑替尼一线治疗与化疗；当与接受化疗的患者相比，接受克唑替尼的患者的PFS、生活质量和缓解率改善。¹⁹²对于2015年更新，NCCN专家组基于此3期临床试验将克唑替尼的一线治疗建议从1类修改为2A类；专家组还认为，克唑替尼适合体能状态为0-4的患者。克唑替尼也被建议为一线全身治疗后疾病进展的具有ALK重排的患者后续治疗。¹⁹³

色瑞替尼

色瑞替尼最近被FDA批准用于治疗使用克唑替尼后疾病进展或不能耐受克唑替尼的ALK阳性转移性非小细胞肺癌患者。批准的依据是近期扩展的I期研究，该研究显示先前接受克唑替尼的患者接受色瑞替尼后的总缓解率为56%。²⁰⁶有些中枢神经系统病变的患者接受色瑞替尼后疾病缓解。根据研究和FDA批准，NCCN专家组建议色瑞替尼作为使用克唑替尼后疾病进展的ALK阳性非小细胞肺癌患者的后续治疗；不耐受克唑替尼的患者可以切换到色瑞替尼。

西妥昔单抗

西妥昔单抗是靶向表皮生长因子受体的一种单克隆抗体。一项大型3期随机试验（FLEX）评估了顺铂/长春瑞滨联合（或联合）西妥昔单抗治疗晚期非小细胞肺癌患者（多数患者处于IV期）。⁵³¹加入西妥昔单抗略有提高总生存期（11.3个月对比10.1个月， $P = 0.04$ ）。与对照组相比，接受西妥昔单抗的患者的4级事件增加（62%对比52%， $P < 0.01$ ）；西妥昔单抗还与2级痤疮样皮疹相关。

对2015年更新，《NCCN指南》删除了西妥昔单抗。西妥昔单抗/顺铂/长春瑞滨方案的获益非常轻微，这是一个难以给药的方案，并且与其他方案相比，患者对这种方案的耐受性更差；例如，几乎有40%的患者患有4级中性粒细胞减少症。⁴⁵⁰患者也可能患有妨碍他们接受顺铂的合并症，如肾功能不好。在美国，因为毒性问题，通常不使用西妥昔单抗/顺铂/长春瑞滨方案。^{450, 464, 531}有些人认为，虽然FLEX试验结果有统计学意义，它们没有临床意义。⁴⁵⁰

Nivolumab

Nivolumab是一种人免疫检查点抑制剂抗体，它可抑制程序性死亡（PD-1）受体，这提高了抗肿瘤免疫力；PD-1受体在活化细胞毒性T细胞中表达。⁵³²在此临时更新（版本7.2015），NCCN专家组根据一项III期随机试验的初步数据（CheckMate-057）建议nivolumab作为使用以铂为主的化疗期间或之后疾病进展的转移性非鳞状非小细胞肺癌患者的后续治疗。⁵³³对于接受nivolumab的患者，中位总生存期为12.2个月，相比之下，使用多西他赛者为9.4个月（HR 0.73, 95% CI, 0.59-0.89; $P = 0.0015$ ）。CheckMate-057试验报道，与多西他赛（54%）相比，nivolumab所致的3级至5的不良事件较少（10%）。虽然许多转移性非鳞状非小细胞肺癌患者从nivolumab获益，具有1%至10%或更多的PD-L1染色的患者的总生存期为17.2至19.4个月，相比之下，使用多西他赛的患者总生存期为8至9个月。然

而，NCCN专家组建议不测试PD-L1，因为许多转移性非小细胞肺癌患者从nivolumab获益。最近的数据表明，错配修复缺陷与人免疫检查点抑制剂抗体应答有关。⁵³⁴

根据一项III期随机试验（CheckMate-017）数据、最近FDA批准和II期临床试验结果，NCCN专家组还建议（1类）将nivolumab作为使用以铂为主的化疗期间或之后疾病进展的转移性鳞状细胞癌患者的后续治疗。^{535, 536}在CheckMate-017试验中，nivolumab组的中位总生存期为9.2个月，相比之下，使用多西他赛的为6.0个月。⁵³⁵使用nivolumab的患者的缓解率为20%，相比之下，使用多西他赛的患者缓解率为9%（ $P = 0.008$ ）。与多西他赛（55%）相比，使用nivolumab更少发生3至4级不良事件（7%）。Nivolumab治疗组中没有死亡病例，而多西他赛治疗组中有3例死亡病例。然而，使用nivolumab可能发生免疫相关不良事件，例如肺炎。^{532, 536-5}
⁴⁰对于发生免疫介导的不良事件的患者，应该基于反应的严重程度进行高剂量皮质类固醇给药。对于有严重或危及生命的肺炎的患者，nivolumab应停用，而且若发生其他严重或危及生命的免疫介导的不良事件，应暂停或停用nivolumab（<http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=f570b9c4-6846-4de2-abfa-4d0a4ae4e394>）。

雷莫芦单抗

最近的一项3期随机试验（REVEL）在疾病进展的转移性非小细胞肺癌患者中，评估了雷莫芦单抗/多西他赛与单纯多西他赛。⁵⁴¹与单纯多西他赛相比，使用雷莫芦单抗/多西他赛的总生存期中位数略有增加（10.5个月对比9.1个月； $P < 0.023$ ）。雷莫芦单抗联合多西他赛最近被FDA批准用于治疗以铂为主的化疗期间或之后疾病进展的转移性非小细胞肺癌患者。对于2015年更新，根据3期随机试验以及最近FDA批准，NCCN专家组增加雷莫芦单抗/多西他赛（2A类）作为疾病进展的转移性非小细胞肺癌患者后续治疗的选项。NCCN专家组最初增加雷莫芦单抗/多西他赛作为2B

类推荐（2015年第1版）；然而，随着近期FDA的批准，该建议被修改为2A类（2015年第3版）。如果有[或无] ALK重排或增敏EGFR突变的患者接受适当的靶向治疗后疾病进展，他们有资格接受雷莫芦单抗/多西他赛治疗。雷莫芦单抗治疗禁忌症包括风险严重出血、3-4级胃肠道出血、胃肠道穿孔或瘘管 and 高血压控制不良。

维持治疗

维持治疗是指在4-6个疗程一线化疗后可给予晚期非小细胞肺癌患者的全身治疗。⁵⁴²然而，如果患者对以前的治疗有反应（即肿瘤缓解），或病情稳定且他们的肿瘤没有进展，他们才是维持治疗的人选。继续维持治疗是指使用在一线治疗中给予的至少一种药物。换药维持治疗是指开始使用一线治疗中未使用的不同药物。选择适当的维持治疗取决于几个因素（例如组织学类型、突变或基因重排的存在与否、体能状态）。维持治疗是《NCCN指南》对肿瘤缓解或病情稳定的某些患者的选项，不能被认为是所有患者的护理治疗（如不推荐用于体能状态为3-4的疾病进展的患者）；密切观察也是一种有效的治疗方案（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》）。⁵⁴³

继续维持治疗

对继续维持治疗，根据导致某些药物获得批准的临床试验的设计，可以继续使用这些药物（其最初与常规化疗联合给药）直至出现疾病进展或不能接受的毒性反应的证据。在ALK重排或增敏EGFR突变的非鳞状细胞癌患者中，给予4至6个疗程的初始治疗（即与贝伐珠单抗给予的铂双药化疗）后可以继续贝伐珠单抗单药（第1类）。^{492, 544, 545}培美曲塞单药（1类）也可以作为非鳞状细胞癌患者（无ALK重排或增敏EGFR突变）的继续维持治疗给予。^{544, 546}最近的3期随机试验（PARAMOUNT）发现，与安慰剂相比，用培美曲塞进行继续维持治疗，能略微增加PFS（4.1个月对比2.8个月）。^{546, 547}结果表明，使用培美曲塞进行继续维持治疗也提高总生存期（13.9个月

对比11.0个月）。^{548, 549}根据最近的试验和FDA批准，NCCN专家组建议培美曲塞单药作为非鳞状细胞癌但没有ALK重排或增敏EGFR突变的患者的继续维持治疗（1类）。对于2015年更新，《NCCN指南》删除了使用西妥昔单抗的继续维持疗法，因为删除了西妥昔单抗/顺铂/长春瑞滨的一线疗法（参见此讨论中的西妥昔单抗）。

使用贝伐珠单抗/培美曲塞进行继续维持疗法也是非鳞状细胞癌患者（无ALK重排或增敏EGFR突变）的一个选项；这是2A类建议。最近的POINTBREA研究数据显示，当贝伐珠单抗/培美曲塞与单纯贝伐珠单抗作为维持治疗比较时，PFS的改善非常轻微（6个月对比5.6个月）；初始方案是贝伐珠单抗/卡铂/培美曲塞或贝伐珠单抗/卡铂/紫杉醇。^{494, 496}要注意的是，与紫杉醇治疗组相比，培美曲塞治疗组的毒性反应少（如神经毒性少，中性粒细胞减少症少，脱发少）。当使用贝伐珠单抗/培美曲塞与单纯贝伐珠单抗作为维持治疗，最近的AVAPERL研究数据显示，PFS增加3.7个月（7.4个月对比3.7个月）；初始方案是贝伐珠单抗/顺铂/培美曲塞。^{550, 551}

一项3期随机试验比较了使用顺铂吉西他滨的一线治疗后以吉西他滨或埃罗替尼进行维持治疗。数据显示，当与观察组（1.9个月）相比，使用吉西他滨单药进行继续维持治疗比使用厄洛替尼进行换药维持治疗（2.9个月）能更大程度地增加PFS（3.8个月）。^{552, 553}另一项3期随机试验评估了在顺铂/吉西他滨的初始方案后使用进行继续维持治疗与最佳支持治疗。⁵⁴数据显示，PFS略有差异，但总生存期没有差异。《NCCN指南》推荐使用吉西他滨（2B类）作为继续维持治疗，无论无ALK重排或增敏EGFR突变的患者组织学特征如何。

使用继续维持治疗取决于几个因素，如治疗过程中患者是否毒性反应极少。某些病人可能更适合暂停药物。⁴⁹³一些临床医生认为继续维持疗法仅适用于某些患者，因为它没有显示出改善总生存期或生活质量，虽然它已显示出可以改善PFS。^{493, 555}此外，维持治疗并没有显示出优于后续治

疗，后者是在疾病发生进展时启用。一项3期随机试验数据表明，传统的细胞毒性药物在4至6个疗程的治疗后不应继续使用；然而，分配到持续时间较长的治疗的许多患者没有接受计划次数的疗程（参见此讨论中的维持治疗）。^{555, 556}

换药维持治疗

关于换药维持治疗已经提出不少问题，包括试验设计、轻度生存获益、生活质量和毒性。^{493, 557}因此，在《NCCN指南》中，换药维持治疗是2B类建议。两项3期随机试验显示，PFS一个好处和总生存期后第一次启动没有明显的疾病进展患者一线化疗（4–6个疗程）后开始使用培美曲塞或厄洛替尼治疗在PFS和总生存期有获益。^{558, 559}可对无ALK重组或增敏EGFR突变且具有鳞状细胞癌以外的组织学特征的患者使用培美曲塞进行换药维持治疗。⁵⁵⁹FDA已经批准培美曲塞用于维持治疗。⁵⁶⁰同样，可使用厄洛替尼对具有下列特征的患者进行换药维持治疗：1) 无ALK重排或增敏EGFR突变；或2) 鳞状细胞癌。^{553, 558}

在《NCCN指南》中，厄洛替尼和培美曲塞属于换药维持治疗的2B类推荐，虽然不建议使用培美曲塞治疗鳞状细胞癌。FDA已经批准使用厄洛替尼进行维持治疗。⁵⁶¹一项3期试验评估了化疗后立即或延迟至疾病进展给予多西他赛进行换药维持治疗。⁵⁶²在NCCN指南中，使用多西他赛进行换药维持治疗是鳞状细胞癌患者的2B类推荐，因为延迟化疗治疗组中的许多患者没有接受多西他赛。

临床评估

如前所述，当下建议对肺癌风险高的某些无症状的患者进行低剂量CT筛查（参见《NCCN非小细胞肺癌》和《NCCN肺癌筛查指南》，可浏览NCCN.org）。低剂量CT筛查可能会发现疑似癌症的肺部结节；非小细胞肺癌算

法中描述了这些肺部结节的检查和评价（参见此讨论中的肺结节的诊断评估和《NCCN非小细胞肺癌指南》中的诊断评估原则）。

在根据病理诊断证实患者患有非小细胞肺癌后，需要进行临床评估（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》）。在有症状的患者中，最初从病史（即咳嗽、呼吸困难、胸痛、体重减轻）以及通过有限的测试进行身体检查一起确定临床分期（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的评估和临床分期）。请注意，对于某些患者，诊断、分期和手术切除是在同一手术过程中进行的。应在治疗前完成一个多学科评估。NCCN专家组还建议向患者提供戒烟咨询、辅导和药物疗法。^{32, 563–565}根据初步评估，确定了临床分期，患者被分配到由分期、特定分期的具体细分和肿瘤位置所定义的途径之一。

其他治疗前评估

纵隔镜检查

如前面提到的，纵隔淋巴结的评价是患者的进一步分期的关键步骤。PET/CT扫描可作为肺门和纵隔节点的初始评估（即，N1、N2、N3的存在，这是II期和III期疾病的关键决定因素）；然而，CT扫描在用于评估肺癌淋巴结累及程度有已知的局限性（参见此讨论中的纵隔镜检查和其他影像学检查）。^{566–569}纵隔镜检查是用于评估纵隔淋巴结的黄金标准。因此，建议将纵隔镜检查作为初始评估的一部分，尤其是当有成像结果不是结论性的和纵隔累及的可能性高时（根据肿瘤的大小和位置）。因此，胸膈镜检查适合T2到T3病变患者，即使PET/CT扫描并不表明纵隔淋巴结累及。纵隔镜检查也可适合在PET/CT扫描结果阳性的患者中确认纵隔淋巴结受累。相反，由于外周T1AB，N0病变患者淋巴结累及的先验概率低，⁵⁷⁰一些NCCN机构成员不在这些患者中使用常规纵隔镜检查，在2B类推荐中反映了这一点。然而，在PET/CT扫描呈阴性的周围T2a、中央T1AB或T2病变患者，纵隔淋巴结累及的风险较高，建议纵隔镜检查 and/或EUS-FNA和E

BUS-TBNA（参见此讨论中的影像学检查和《NCCN非小细胞肺癌指南》）。

Dillemans等人报道了选择性纵隔镜检查策略，继续直接对术前CT纵隔淋巴结肿大的T1外周肿瘤进行开胸术，不进行纵隔镜检查。⁵⁷¹这一策略导致了仅在开胸时发现阳性N2淋巴结的发病率为16%。对识别N2病变，胸部CT扫描的灵敏度和特异性率分别为69%和71%。然而，同时使用胸部CT扫描加纵隔镜检查是比单纯胸部CT扫描在识别N2病变方面更准确（89%对比71%）。当使用CT扫描时，淋巴结阳性是基于淋巴结的大小。因此，CT扫描将错过不导致淋巴结肿大的小转移灶。为了解决这个问题，Arita等人在90例患者中专门研究正常大小纵隔淋巴结的肺癌转移，发现隐匿性N2 N3或疾病病理鉴定胸部CT扫描假阴性发生率为16%（14/90）。⁵⁷²

支气管镜检查用于中枢和外周肺病灶局部分期，推荐用于I期至IIIA肿瘤的治疗前评估。然而，在有一个高度怀疑是恶性肿瘤的孤立性肺结节的患者中，手术切除而不事先进行侵入性检查可能是合理的。

其他影像学研究

如前所述，CT扫描用于评估肺癌的淋巴结累及程度有已知的局限性。⁵⁶⁷PET T扫描已被用来帮助评价疾病的程度，并提供更准确的分期。NCCN专家组审查了CT和PET扫描诊断性能。NCCN专家组认为，PET扫描能在非小细胞肺癌评估和更准确分期中发挥作用，例如识别I期（外周和中央T1-2、N0）、II期、III期和IV期疾病。^{566, 573, 574}但是，PET/CT甚至更敏感，NCCN建议这种方法。⁵⁷⁵⁻⁵⁷⁷

NCCN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。⁵⁷⁸根据不同的临床情况下，据报道有40%至65%的灵敏度和45%至90%的特异性。⁵⁷⁹因为它们检测肿瘤生理学，与解剖相反，PET扫描可能比CT扫描更敏感。此外，如果存在阻塞性肺炎，纵隔淋巴结和肿瘤累及的尺

寸之间几乎没有相关性。⁵⁸⁰Chin等人发现，当用于对纵隔淋巴结分期，PET的灵敏度为78%，特异性为81%，阴性预测值为89%。⁵⁸¹Kernstine等人比较了PET扫描与CT扫描识别非小细胞肺癌的N2和N3疾病。^{582, 583}发现PET扫描在识别纵隔淋巴结病比CT扫描敏感（70%对比65%）。PET/CT已被证明对辅助治疗后再分期的患者是有用的。^{584, 585}

当使用PET/CT对早期病期患者准确分期时，要避免不恰当的手术。⁵⁷⁵然而，远端疾病的PET/CT扫描结果呈阳性需要组织学或其他影像学证实（如，骨MRI）。如果纵隔PET/CT扫描阳性，需要病理学确认淋巴结状态。^{566, 586}经食管EUS-FNA和EBUS-TBNA已被证明在对疾病分期或诊断纵隔病变；这些技术可以被用来取代某些患者中进行的有创分期程序。⁵⁸⁷⁻⁵⁹⁰与CT和PET相比，EBUS-TBNA在对肺癌患者进行纵隔及肺门淋巴结肿大分期时具有较高的灵敏度和特异性。⁵⁹¹在CT或PET检查发现淋巴结阳性的患者中，EBUS-TBNA可以用来澄清结果。^{592, 593}然而，在EBUS-TBNA检查发现阴性结果的患者中，可以进行常规纵隔镜检查确认结果。^{588, 593-595}需要注意的是，EBUS也被称为超声内镜检查。

不推荐常规使用骨扫描（来排除骨转移）。如果考虑高强度联合治疗方案，头部MRI（以排除无症状的脑转移）被推荐用于治疗II期、III期和IV疾病患者以排除转移性疾病。⁵⁹⁶IB期非小细胞肺癌患者是不太可能有脑转移；因此，在此情形下脑部MRI只是2B类建议。需要注意的是，不推荐将PET扫描用于评估脑转移瘤的存在（参见《NCCN中枢神经系统癌症指南》，可浏览 NCCN.org）。

初始治疗

治疗前，强烈建议由以肺癌外科手术为主要执业经历并且通过专科认证的胸外科医生确定肿瘤可否切除（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的手术治疗原则）。放射治疗原则部分推荐了放疗剂量（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》）。此外，《NCCN指南》还推荐了化疗和放化疗的方案

（参见新辅助和辅助治疗的化疗方案、放化疗方案和晚期或转移性疾病全身治疗）。

I期、II期和IIIA期疾病

根据存在的合并症的不同程度和类型，I期患者或II期肿瘤亚组（T1-2，N1）患者通常是手术切除和纵隔淋巴结清扫术的人选。建议医学上不能手术或拒绝手术的早期非小细胞肺癌患者进行确定性放疗，特别是立体定向消融放射治疗，而且确定性放疗可以被认为是并发症风险的患者的替代手术（参见此讨论的立体定向消融放射治疗和《NCCN非小细胞肺癌指南》中的I期和II的初始治疗）。^{222, 238, 305, 311, 312, 597} 在一些情况下，手术期间发现存在纵隔淋巴结（N2）；在这一情形下，必须对分期和肿瘤可否切除进行额外评估，并且必须相应地修改治疗（即列入全身纵隔淋巴结清扫术）。因此，《NCCN指南》对T1-3，N2疾病（即IIIA期病）有2种不同的发现渠道：1) 手术探查意外地发现 T1-3，N2疾病；和 2) 开胸术前证实T1-3，N2疾病。在第二种情况下，建议进行初始脑MRI和PET/CT扫描（如果以前未进行）以排除转移性疾病。

对于拥有不同的治疗方案（手术、放疗或化疗）的临床IIB期（T3，N0）和IIIA期肿瘤患者，建议进行一个多学科评估。对于IIB期（T3，N0）和IIIA期（T4，N0-1）肿瘤亚组，治疗方案是根据肿瘤的位置（如上沟、胸壁、近端气道或纵隔）组织。²²⁹对于每个位置，胸外科医生需要确定肿瘤是否可切除（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的手术治疗原则）。

对于在肺上沟有可切除肿瘤（T3浸润，N0-1）的患者，NCCN专家组建议术前同步放化疗后手术切除和化疗（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的肺上沟瘤初始治疗）。肺上沟瘤术前放化疗后手术切除显示2年存活率在50%-70%的范围内。^{229, 323, 325, 598-601} 5年总存活率大约为40%。³²⁵肺上沟瘤可能可切除的患者应在手术再评估前接受术前同步化放疗。对于在肺上

沟有不可手术切除的晚期肿瘤（T4延伸，N0-1）的患者，建议确定性同步放化疗后进行2个疗程的全剂量化疗（如果全剂量化疗最初未与放疗同时进行）。^{482, 602}

手术切除是胸壁、近端气管、纵隔或（T3-4，N0-1）肿瘤患者的首选的治疗方法。其他的治疗方法包括手术切除前进行化疗或放化疗。对于不伴胸腔积液的不可手术切除的T4，N0-1肿瘤，建议进行确定性放化疗（1类）。^{246, 446}如果全剂量化疗初始未作为并发治疗给予，那么可以施用另外的2个疗程的全剂量化疗（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的辅助治疗）。^{246, 446, 482}

建议大多数IIIA期非小细胞肺癌患者进行多学科治疗。⁴⁷⁸对于IIIA期疾病和纵隔淋巴结（T1-3，N2）阳性的患者，治疗是基于纵隔淋巴结病理评估的结果（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的辅助治疗）。纵隔活检结果阴性的患者是手术的人选。对于可手术切除病变的患者，在手术期间应进行纵隔淋巴结清扫术或淋巴结取样。医学上不可手术的患者应根据临床阶段治疗（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》）。对于（T1-2或T3）N2淋巴结阳性疾病的患者，建议进行脑MRI和PET/CT扫描（如果以前没有做过）以搜索远处转移。如果不存在远处转移，NCCN专家组建议采用确定性放化疗治疗患者（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》）。^{304, 447}推荐的转移性疾病治疗方法取决于疾病是处于孤立部位还是广泛分布（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》）。

当存在肺转移时预后较差，肺转移通常发生在有其他全身转移的患者。因此，许多这类患者是不适合进行手术；然而，建议进行全身治疗。虽然少见，肺转移但无全身转移的患者有较好的预后，并且适合进行手术（参见此讨论中的多发性肺癌）。⁶⁰³在同一肺叶（T3，N0-1）或同侧非原发性肺叶（T4，N0-1）有单独肺结节而无其他全身转移的患者通过手术可能治愈；五年存活率是30%左右。⁶⁰⁴肺内转移灶在TNM分期中（即AJCC第

7 版) 被降期。^{109, 604, 605}对于手术后存在N2淋巴结的患者, 建议对存在阳性切缘和进行R2切除术的患者进行同步放化疗; 建议在R1切除术后进行序贯或同步放化疗。大多数NCCN机构倾向于对切缘阳性进行同步放化疗, 但对虚弱的患者进行序贯放化疗是合理的。对于有N2淋巴结和切缘阴性的患者, 建议序贯化疗(1类)联合放疗。建议对存在N0-1淋巴结的患者进行单纯化疗(参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的**辅助治疗**)。对于有同步孤立结节(对侧肺)的患者, 如果两个结节可治愈, NCCN专家建议将它们视为2个原发性肺癌肿瘤治疗, 即使2个肿瘤在组织学上是相似的(参见《NCCN非小细胞肺癌指南》)。⁶⁰⁶

多发性肺癌

有肺癌病史或者活检证实的同步性病变的患者可能被怀疑有多发性肺癌(参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的**临床表现**)。^{607, 608}确定多发性肺癌是否是转移癌或单独肺原发癌(同时或异时)是重要的, 因为大多数多发性肺肿瘤是转移癌。^{61, 229, 609, 610}因此, 有必要确定肺肿瘤的组织学特征(参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的**病理评估原则**)。感染等良性疾病也需要被排除(例如炎性肉芽肿)。^{611, 612}虽然已经建立用于诊断多发性肺癌的标准, 治疗之前的确定性方法尚未确立。⁶¹²⁻⁶¹⁵Martini和Melamed标准经常被用来诊断如下原发性肺癌: 1)组织学特征不同; 2)组织学特征相同, 但不存在淋巴结累及且没有胸外转移。⁶¹⁵

多发性肺癌治疗取决于淋巴结(如N0-1)的状态, 以及肺癌是否无症状、有症状、或变为有症状的风险高(参见《NCCN非小细胞肺癌指南》的**初始治疗**)。^{609, 616-618}在符合确定性局部治疗的患者中, 保实质切除术是首选(参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的**手术治疗原则**)。^{608, 609}视频辅助胸腔镜检查或立体定向消融放射治疗是合理的选择, 取决于需要局部治疗的肿瘤数量和分布。⁶¹⁹也可以使用低剂量CT扫描检测多发性肺结节(例如

实性、半实性结节); 成像可能能够找出其中一些结节, 而另一些结节则需要活检或切除(参见《NCCN肺癌筛查指南》, 可浏览NCCN.org)。⁶²⁰

IIIB期疾病

IIIB期肿瘤可分为2种类别, 其中包括: 1)T1-3, N3肿瘤; 和2)T4, N2-3肿瘤, 这些肿瘤是不可手术切除, 并包括对侧纵隔淋巴结(T4, N3)。不建议对T1-3, N3疾病患者进行手术切除。然而, 对于疑似N3疾病患者, 《NCCN指南》建议进行淋巴结状态病理确认(参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的**治疗前评估**)。^{621, 622}此外, 治疗前评估还应包括PET/CT扫描(如果以前未进行)和脑部MRI。如果这些测试结果呈阴性, 应遵循淋巴结状态相应的治疗方案(参见《NCCN非小细胞肺癌指南》)。如果证实N3疾病, 建议确定性同步放化疗(1类)后进行2个疗程的全剂量化疗(如果全剂量化疗最初未与放疗同时进行)。^{246, 446, 482, 623, 624}对于由PET/CT扫描和脑MRI证实的转移性疾病, 《NCCN指南》描述了相应的治疗方法。

对于T4, N2-3疾病(IIIB期)患者, 通常不建议手术切除。初始检查包括N3和N2淋巴结活检。如果这些活检结果呈阴性, 则可以采用用于IIIA期(T4, N0-1)疾病的相同治疗方案(参见《NCCN非小细胞肺癌指南》)。如果对侧或同侧纵隔淋巴结结果呈阳性, 建议确定性同步放化疗(1类)后进行2个疗程的全剂量化疗(如果全剂量化疗未作为初始治疗与放疗同时进行)(参见《NCCN非小细胞肺癌指南》)。^{246, 446, 482, 623-625}

IV期疾病

在一般情况下, 推荐转移性疾病患者进行全身治疗(参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的**晚期或转移性疾病的全身治疗**)。本节着重于有限转移性疾病患者; 广泛远处转移诊疗在另一节中描述(参见此讨论中的**复发和远处转移的治疗**和《NCCN非小细胞肺癌指南》中的**转移性疾病的全**

身治疗)。胸腔或心包积液是IV期M1a疾病的一个标准。存在胸腔积液的T4被分类为IV期M1a(参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的分期的表3)。¹⁰⁹胸腔积液在90%~95%的患者为恶性,它们可能导致阻塞性肺炎、肺不张、淋巴或静脉阻塞,或肺栓塞。因此,建议使用胸腔穿刺或心包穿刺对恶性胸腔积液进行病理确认。在某些情况下,若胸腔穿刺得不出定论,可以执行胸腔镜检查。若不存在非恶性的原因(例如阻塞性肺炎),渗出物或血性胸腔积液应被视为恶性,无论细胞学检查结果如何。如果认为不存在胸腔积液,根据证实的T和N期推荐治疗方法(参见《NCCN非小细胞肺癌指南》)。然而,所有胸腔积液,无论是否恶性,都与95%的病例中不可手术切除的疾病有关联。⁶²⁶对于胸腔积液是恶性肿瘤阳性的患者,除了IV期疾病的治疗外,肿瘤被视为M1a进行局部治疗(即动态小导管引流、胸膜固定术和心包窗口)(参见《NCCN非小细胞肺癌指南》)。⁶²⁷

局限性病灶存在远处转移(即IV期M1b)的患者的处理取决于转移的位置——大脑或肾上腺的一些结节——通过纵隔镜检查、支气管镜检查、PET/CT扫描和脑MRI检查能辅助诊断这些转移。与其他成像方法相比,PET/CT扫描的灵敏度增加,可以识别额外的转移,因而使患者免于不必要的手术。然而,远处转移的PET/CT扫描阳性发现需要病理学或其他影像学确认。如果纵隔PET/CT扫描阳性,需要病理学确认淋巴结状态。局限性寡转移疾病(例如,单脑或肾上腺转移)以及在胸部另有局限性疾病的患者可能从胸部原发和转移部位的高强度局部治疗获益。^{628, 629}高强度局部治疗可包括对每个部位进行外科手术或确定性放疗,包括立体定向消融放射治疗,而且在此之前或之后可进行化疗。最近的数据表明,埃罗替尼联合立体定向消融放射治疗或全脑放疗也可能是有用的。⁴⁰⁵

肺癌转移到肾上腺是一个普遍的现象,尸检发现约33%的患者存在这种疾病。然而,对于存在可手术切除的原发肿瘤的患者,许多孤立性肾上腺

肿块不是恶性。肺癌患者术前CT扫描发现的任何肾上腺肿块应进行活检,以排除良性腺瘤。当已经发现肾上腺转移且肺部病变已经治愈,肾上腺病变局部治疗(2B类)已经产生了一些长期存活者(参见《NCCN非小细胞肺癌指南》)。⁶³⁰⁻⁶³³有些NCCN专家组成员认为,只有当同时性肺部疾病是I期或可能II期(即可手术切除)时,肾上腺转移局部治疗才是合理的。全身治疗是肾上腺转移的另一种治疗选择。

辅助治疗

化疗或放化疗

I A期肿瘤(T1ab, N0)和切缘阳性(R1, R2)的患者术后治疗方案包括再次切除(首选)或放疗(2B类)。建议对T1ab, N0肿瘤和手术切缘阴性(R 0)的患者进行观察。手术切缘阴性的T2ab, N0肿瘤患者通常采用观察。然而,化疗现在是高风险特征(包括低分化肿瘤、血管浸润、楔形切除术、肿瘤大于4厘米、脏层胸膜累及和不完整的淋巴结取样[NX])的患者辅助治疗的2A类建议(参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的辅助治疗)。^{470, 634}如果T2ab, N0肿瘤患者的手术切缘阳性,选项包括:1)再切除(首选)联合(或不联合)化疗;或2)放疗联合(或不联合)化疗(建议对IIA期疾病进行化疗)。^{294, 470}

NCCN专家组建议对手术切缘阴性和II期疾病(包括1) T1ab-2a, N1; 2) T2b, N1; 或3) T3, N0疾病)患者进行化疗(1类)。^{466, 635}如果这些患者的手术切缘为阳性, R1切除术后的选项包括:1)再切除和化疗;或2)放化疗(序贯或同步)。R2切除术后的选项包括:1)再次手术切除和化疗;或2)同步放化疗。T1-3、N2或T3、N1疾病和切缘阳性(只在手术探查和纵隔淋巴结清扫术发现的)的患者可通放化疗进行治疗;推荐为R1切除术进行序贯或同步放化疗,而建议为R2切除术进行同步放疗(参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的辅助治疗)。大多数NCCN成员机构倾向于对切缘阳性进行同步放化疗,但对虚弱的患者进行序贯放化疗是合理的。

切缘阴性患者可以通过1)化疗（1类）；或2)序贯化疗联合放疗（仅限N2）进行治疗。⁴⁶⁶

与IB期和II期手术切除疾病一样，辅助化疗可用于曾接受手术的III期非小细胞肺癌患者（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》）。对于肺上沟瘤（T4延伸，N0-1），其在术前同步放化疗后转化为可手术切除的状态（即成为可手术切除），建议手术切除后进行化疗（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》）。如果在术前同步放化疗后病变仍然不能手术切除，应进行确定性化疗/放疗的全部疗程，接着进行作为辅助治疗的化疗（如果不与同步治疗给予全剂量）。对于T3浸润-T4延伸，N0-1疾病胸壁病变的患者，如果手术切缘为阴性，最初使用手术治疗（首选）的患者可接受单纯化疗。当手术切缘为阳性，他们可接受1)序贯或同步放化疗，取决于手术切除是否是R1或R2；或2)再次切除联合化疗。正如前面所述，大多数NCCN成员机构倾向于对切缘阳性进行同步放化疗，但对虚弱的患者进行序贯放化疗是合理的。建议存在可手术切除的近端气道或纵隔（T3-4，N0-1）肿瘤的患者接受类似的治疗方案。

对于初始治疗后没有明显的疾病进展的IIIA期疾病和阳性纵隔淋巴结（T1-3，N2）患者，推荐的治疗包括手术联合（或不联合）放疗（如果术前未给予）和/或联合（或不联合）化疗（化疗为2B类）（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》）。或者，如果疾病进展，患者可通过1)采用放疗的局部治疗（如果之前未给予）联合（或不联合）化疗；或2)全身治疗进行治疗。对于同一肺叶（T3，N0-1）或同侧非原发癌肺叶（T4，N0-1）有独立肺结节的患者，建议进行手术。对于N2疾病患者，如果切缘为阴性，建议序贯化疗（1类）联合放疗。如果N2疾病患者的切缘是阳性，建议为R2切除术进行同步放化疗，而建议为R1切除术进行同步或序贯放化疗。同步化放疗通常用于切缘阳性的患者，但对虚弱的患者进行序贯放化疗是合理的。

由于III期患者的患者同时具有局部和远处失败，从理论上说，使用化疗有可能根除明显存在但在诊断时无法检测出的微转移病灶。这种化疗的时间点各不相同（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》）。这种化疗可以单独给予、与化疗依次或同时进行。此外，可以在术前或术后对合适的患者给予化疗。

根据非小细胞肺癌的新辅助和辅助化疗的临床研究，⁴³³⁻⁴³⁵NCCN专家组在指南采纳顺铂联合长春瑞滨、长春碱或依托泊苷用于辅助化疗；其他选项包括顺铂联合培美曲塞（用于非鳞状非小细胞肺癌）、吉西他滨或多西他赛（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的新辅助和辅助治疗的化疗方案）。^{471, 485, 488}对于有合并症或不能耐受顺铂的患者，卡铂联合紫杉醇是一种选择。^{471, 636}最近的一项非小细胞肺癌患者老年患者（70-89岁）的3期随机试验报道，与使用吉西他滨或长春瑞滨单药治疗，每周紫杉醇和每月卡铂联合治疗改善生存期（10.3个月对比6.2个月）。⁶³⁷然而，有关贝伐珠单抗是否有利于老年患者的数据相互矛盾。^{497, 638}一些2期研究已经评估了新辅助化疗联合（或不联合）化疗后手术治疗III期非小细胞肺癌。⁶³⁹⁻⁶⁴¹

三项3期试验已评估了新辅助化疗后手术与单纯手术相比对III期非小细胞肺癌的治疗效果。^{440, 642-644}S9900试验（一项SWOG研究）是研究早期非小细胞肺癌术前化疗的最大型随机试验之一，评估了与手术加术前紫杉醇和卡铂相比，单纯手术对IB/IIA和IIb/IIIa期非小细胞肺癌（不包括上沟瘤）患者的效果。术前化疗导致无疾病进展生存期和总生存期改善。^{643, 644}所有3项研究显示了接受新辅助化疗的患者的生存期优势。2项3期研究参与的患者人数少，而IALT研究因为SWOG研究获得积极成果而提前终止。然而，诱导化疗手术方法需要在大型随机临床试验与诱导化疗-放疗进行比较。

放射治疗

一项使用旧技术和给药方案的小型随机试验的荟萃分析和一项针对SEER数据以人群为基础的分析发现，临床早期非小细胞肺癌完全切除后，术后放疗对病理N0或N1期疾病有害。⁶⁴⁵然而，PORT对手术诊断的N2期结节的患者有明显的生存期获益。³²⁰ANITA试验的分析还发现，术后放疗增加了接受过辅助化疗的N2疾病患者的生存期。²⁹⁴建议患者T1-3，N2疾病和切缘阴性患者进行术后序贯辅助化疗联合化疗（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的辅助治疗）。一项荟萃分析在主要是III期疾病患者中评估了术后化疗联合（或不联合）术后放疗。⁶³⁵在此荟萃分析中，70%的合格试验在放疗之前使用前辅助化疗；30%的试验使用同步化疗/放疗。方案包括顺铂/长春瑞滨接着放疗或同步顺铂/依托泊苷。ACR的《适合标准》·为术后辅助治疗提供了具体建议。^{646, 647}

同步或序贯化放疗可以用于术后辅助治疗，这取决于切除的类型和情形（例如N2病变）（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的辅助治疗）。建议为R2切除术进行同步化疗/放疗，而建议为R1切除术进行序贯或同步化疗/放疗。同步化放疗通常用于切缘阳性的患者，但对虚弱的患者进行序贯放化疗是合理的。顺铂/依托泊苷、顺铂/长春碱和卡铂/紫杉醇是NCCN专家组推荐的放化疗方案（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的放化疗方案）。⁴⁸¹培美曲塞联合顺铂或卡铂可用于非鳞状细胞癌患者的同步化放疗。《NCCN指南》所引用的放化疗方案也可用II期至III期疾病。^{295, 296, 446, 447, 482-484}

监测

对于无临床或放射学证据的患者的监视指南如下所述（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的监测）。建议术后2年内每6-12个月进行使用（或不使用）造影剂的胸部CT扫描；⁶⁴⁸⁻⁶⁵³建议其后每年进行一次低剂量非造影增强胸部CT扫描。对于2015年更新，NCCN专家组修订筛查建议以纳入低剂

量CT。然而，有残留异常的接受化疗联合（或不联合）的患者可能需要更经常进行成像。不建议无症状的患者常规监测中使用PET/CT或脑部MRI。但是，PET在评估似乎显示恶性肿瘤但也可能是放射性纤维化、肺不张或其他良性病情的CT扫描是有用的。要注意的是，先前放疗过的区域可能在长达2年的时间里仍然有FDG摄取，因此需要进行明显复发疾病的组织学证实，这一点非常重要。⁶⁵⁴

最近的数据表明，低剂量CT筛查降低了某些肺癌风险高的现烟民和前烟民（即≥30包吸烟年限）的肺癌死亡率。⁵⁵应提供戒烟有关的信息（例如咨询、辅导、治疗），以帮助肺癌的治疗并改善患者的生活质量。

《NCCN指南》包括非小细胞肺癌存活者长期随访护理有关的信息（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的癌症存活者护理）。这些建议包括为常规癌症监测、免疫接种、健康监测、健康和促进健康咨询，以及癌症筛查指南。最近的一项分析表明，肺癌存活患者在诊断1年后有很高的症状负担，因此治疗后需要处理。⁶⁵⁵

复发及远处转移的治疗

复发被细分为局部复发和远处转移。《NCCN指南》描述了局部复发（如支气管阻塞、纵隔淋巴结复发、上腔静脉阻塞、严重的咳血）的处理（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的治疗复发转移）。⁷对于支气管阻塞患者，解除呼吸道梗阻可能会增加生存期，尤其是病情严重的患者，并且可以改善生活质量。⁶⁵⁶在局部复发治疗后，如果播散性疾病并不明显，建议进行观察或全身治疗（2B类全身治疗）。然而，对于观察到的播散性疾病，建议全身治疗。全身治疗的类型取决于组织类型，是否存在任何基因变异和体能状态（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的晚期或转移性疾病的全身治疗）。

《NCCN指南》描述了远处转移（如局部症状；骨、局限性、弥漫性脑或播散性转移）的处理（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的**复发及转移的治疗**）。使用外部射束放疗可以实现有局部症状的远处转移、弥漫性脑转移或骨转移的症状缓解。^{302, 657, 658}

请注意，复发和转移性疾病历来被视为不治之症。然而，以治愈为目的抢救治疗（手术或放疗联合[或不联合]化疗）可用于治疗某些局限性局部复发（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的**复发及转移的治疗**）。同样，有限转移灶寡转移疾病的患者可能从原发和转移部位的高强度局部治疗获益，临床资料表明了长期生存期的可能性（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的**IV期，M1b的初始治疗：有限转移灶**）。^{381, 382, 385, 659-663}此外，新出现的临床数据表明了，使用高度适形技术的既往放疗射野内局部复发进行确定性再照射的可行性，因为对于具有高严重毒性的潜力，虽然由于高累计辐射剂量对关键结构的严重毒性的可能性，这种技术应限于拥有相应的专业知识的专科中心严格选择的病例中。^{299, 392-394, 664-667}

骨转移患者可以考虑使用狄诺塞麦或静脉注射双膦酸盐治疗。^{121, 668-671}对于有骨转移的非小细胞肺癌患者，数据表明，与唑来膦酸相比，狄诺塞麦增加中位总生存期（9.5个月对比8个月）。⁶⁷²狄诺塞麦和双膦酸盐治疗可能导致严重低钙血症；甲状旁腺功能减退症和维生素D缺乏症患者出现低钙血症风险的增加。FDA已经批准使用唑来膦酸和狄诺塞麦治疗实体瘤骨转移的患者。^{673, 674}

对于复发性和转移性疾病患者，《NCCN指南》建议在治疗之前确定组织学亚型从而可以选择最好的治疗（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的**转移性疾病：组织学亚型**）。⁴⁸⁸此外，目前建议对某些非小细胞肺癌患者进行基因变异（即驱动事件）检测，因为靶向治疗已经证明可减少有特定基因变异的患者的肿瘤负荷、减少症状和显著提高生活质量。可用靶向药

物的数量日益增加。基于大规模的试验，几种靶向药物被列入一线治疗的1类建议，如厄洛替尼（或吉非替尼）、阿法替尼以及克唑替尼。

还建议有其他基因变异的患者接受额外的靶向治疗，虽然这些药物的证据较少（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的**新出现的基因变异患者靶向药物**）。对具有特定基因变异的患者推荐下列靶向药物（2A类）：克唑替尼（针对ROS1重排和MET扩增），以及达拉非尼和威罗菲尼（针对BRAF V600E突变）；2B类建议包括曲妥珠单抗和阿法替尼（都针对HER2突变），以及卡博替尼（针对RET重排），因为当这些药物被用于具有指征的基因变异的患者时，缓解率较低，治疗效果较差。^{77, 82, 116-118, 131, 137, 140, 141, 150, 152, 521, 675-680}其他靶向疗法（例如色瑞替尼）被推荐或正在开发作为对一线靶向治疗有耐药性的患者的后续治疗。

建议非鳞状非小细胞肺癌（即腺癌、大细胞癌）或不明确型非小细胞肺癌患者EGFR突变检测（1类），因为厄洛替尼和阿法替尼（两者均为1类）被推荐用于存在增敏EGFR突变的患者（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的**E GFR突变阳性/一线治疗**）。^{80, 148, 177, 522, 681}也建议对非鳞状细胞癌患者进行ALK重排检测（1类），因为建议克唑替尼用于存在ALK重排的患者。^{123, 682}还建议存在ROS1重排和MET扩增的患者使用克唑替尼（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的**新出现的基因变异患者靶向药物**）。^{116, 118, 140, 683}建议使用色瑞替尼治疗使用克唑替尼后疾病进展或不能耐受克唑替尼的ALK阳性转移性非小细胞肺癌患者。²⁰⁶NCCN专家组建议，EGFR突变检测要作为多重突变筛选试验或NGS的一部分进行。可以使用FISH或NGS进行ALK基因重组检测。¹³¹⁻¹³³

如上所述，一个国际专家组最近的建议表明，要避免一般组织学类别（如非小细胞肺癌），因为当组织学特征已知，可以选择更有效的治疗。⁶¹纯鳞状细胞癌患者似乎并没有重组ALK或增敏EGFR突变；因此，不建议这些患者进行例行检测。^{124, 684-686}然而，从不吸烟和用小活检标本或组织学混合样品测定组织学特征的鳞状细胞癌患者可考虑进行ALK重排或EGFR突变检测。¹²⁴

《NCCN指南》描述了存在ALK重排或增敏EGFR突变的非鳞状非小细胞肺癌（或不明型非小细胞肺癌）患者的治疗建议和资格标准。《NCCN指南》还描述了鳞状细胞癌患者的治疗建议和资格标准。下列段落简要概述了这些建议。在下一节中描述了支持这些建议的数据（参见此讨论的试验数据）。

在一般情况下，建议2种药物治疗方案（即双药化疗）优于单药（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的晚期或转移性疾病的全身治疗）；然而，靶向治疗有时会被加入到2种药物治疗方案（例如，将贝伐珠单抗加入到卡铂/紫杉醇）。还建议使用单药靶向治疗治疗ALK重排、增敏EGFR突变或其他驱动突变的患者（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的新出现基因变异患者靶向药物）。

如果患者满足合格标准（即他们没有患鳞状细胞癌），建议使用双药化疗方案（如顺铂/培美曲塞）（1类）治疗无ALK重组或增敏EGFR突变的非鳞状细胞癌患者；还建议在使用这些方案治疗没有测试过突变或重组的患者。⁴⁸⁸如果满足合格标准，贝伐珠单抗/化疗是无ALK重组或增敏EGFR突变的非鳞状细胞癌患者的另一种选择。⁶⁸⁷以前，因为中枢神经出血的担忧，脑转移患者被排除接受贝伐珠单抗；然而，数据表明，贝伐珠单抗可以在既往治疗过中枢神经系统转移的患者中使用。⁶⁸⁸还建议使用其他化疗方案，虽然一些方案可能更适合于某些患者，这取决于组织学特征、体能状态以及其他因素（参见此讨论的试验数据和《NCCN非小细胞肺癌指南》中的晚期或转移性疾病的全身治疗，以及《NCCN药品及生物制品汇编》[NCCN汇编®]）。

顺铂/吉西他滨（1类）是鳞状细胞癌患者的一个选项。⁴⁸⁸也可以使用卡铂/紫杉醇、顺铂/长春瑞滨（两者均为1类）以及其他在非小细胞肺癌算法中列出的方案（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的晚期或转移性疾病的全身治疗和《NCCN汇编®》）。正如前面所指出的，不建议使用包含培

美曲塞或贝伐珠单抗的方案治疗鳞状细胞癌患者。目前，与非鳞状非小细胞癌患者相比，鳞状细胞癌患者的治疗方案较少。正在研究以期发现新的方案。^{5, 77, 133, 689, 690}

试验数据

在2/3期试验（ECOG 4599）中，878例患者随机分配到1) 贝伐珠单抗联合紫杉醇和卡铂；或2) 紫杉醇和卡铂单药。^{492, 691}两种方案均耐受性好，存在某些毒性。与接受紫杉醇和卡铂治疗的患者相比，接受贝伐珠单抗/紫杉醇/卡铂的患者表现出中位生存期改善（12.3个月对比10.3个月， $P = 0.003$ ）。⁴⁹²1年和2年总生存率分别为51%对比44%、23%对比15%，贝伐珠单抗/紫杉醇/卡铂治疗组结果有利。⁴⁹²然而，与紫杉醇和卡铂相比，观察到使用贝伐珠单抗/紫杉醇/卡铂更多的显著毒性反应（4级中性粒细胞减少症：25.5%对比16.8%；5级咯血：1.2%对比0%；3级高血压：6.8%对比0.5%）。与使用紫杉醇和卡铂的患者（2例）相比，治疗相关的死亡病例多见于使用贝伐珠单抗/紫杉醇/卡铂的患者（15例）（ $P = .001$ ）。一项ECOG 4599的最新分析发现，与单纯化疗相比，接受贝伐珠单抗/紫杉醇/卡铂的具有腺癌组织学特征的患者生存期改善（14.2个月对比10.3个月）。⁶⁸⁷然而，一项比较顺铂/吉西他滨联合（或不联合）贝伐珠单抗的试验（AVAiL）没有显示出加入贝伐珠单抗后生存期增加。^{692, 693}

一项1725例晚期非小细胞肺癌患者（IIIB期或IV期；多数为IV期）的非劣效性试验比较了顺铂/吉西他滨与顺铂/培美曲塞。⁴⁸⁸使用顺铂/培美曲塞治疗的腺癌或大细胞癌（即非鳞状细胞癌）患者的生存期改善（腺癌：12.6个月对比10.9个月）。使用顺铂/吉西他滨方案治疗的鳞状细胞癌患者的生存期改善（10.8个月对比9.4个月）。与顺铂/吉西他滨治疗方案相比，顺铂/培美曲塞方案显著减少3或4级中性粒细胞症、贫血和血小板减少症（ $P = .001$ ）；发热性中性粒细胞减少症（ $P = 0.002$ ）；脱发（ $P < 0.001$ ）。两种方案治疗有关的死亡病例数相似（顺铂/培美曲

塞，9例[1.0%]；顺铂/吉西他滨，6例[0.7%]）。最近的一项针对三项3期临床试验的分析证实，培美曲塞在一线、后续和维持治疗中改善了非鳞状细胞癌患者的生存期。⁶⁹⁴

数据显示，对于晚期无法治愈的疾病患者，以铂为主的联合治疗优于最佳支持治疗。顺铂或卡铂联合下列任何一种试剂已经被证明有效：多西他赛、依托泊苷、吉西他滨、紫杉醇（和白蛋白结合的紫杉醇）、培美曲塞、长春碱和长春瑞滨。^{471, 485-488, 508, 509, 517}非铂方案（例如，吉西他滨/多西他赛、吉西他滨/长春瑞滨）是合理的替代方案，因为数据显示它们有效且比以铂为主的方案毒性低。^{511-514, 695}

一线全身治疗的疗程数

应使用CT扫描评估接受晚期疾病的一线全身治疗的患者的肿瘤缓解。大约25%的患者在初始化疗疗程后表现出疾病进展；建议对这些患者进行后续治疗（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》）。有缓解或病情稳定的患者可以继续接受总计4至6个疗程的全身治疗。^{451, 556, 696}目前，《NCCN指南》不建议继续进行超过4至6个疗程的化疗。

PARAMOUNT试验的最新数据显示，4个疗程以铂为主的治疗不是最佳的；⁵⁴⁶肿瘤经4至6个疗程的化疗收缩。但是，患者可能不能耐受超过4个疗程的化疗，而且多数维持试验仅采用4个疗程的化疗。⁴⁹³荟萃分析表明，持续超过4至6个疗程的初始治疗方案可增加无疾病生存期；然而，患者发生更多不良事件。⁶⁹⁷一项3期随机试验表明，继续化疗超过4至6个疗程无获益；然而，分配到治疗持续时间较长的许多患者没有接受计划的疗程数。^{555, 556}在此3期试验中，使用了以紫杉烷为主的方案，随着使用的疗程数增加，患者的神经毒性反应增加。⁵⁵⁶

现在许多腺癌患者接受以培美曲塞为主的方案，而不是以紫杉类为主的方案。以培美曲塞为主的方案比以紫杉类为主的方案毒性低。因此，数据表

明，超过6个疗程的一线化疗是不恰当的，可能仅适用于以紫杉类为主的方案。⁴⁹³研究报告表明，60%的患者能够接受6个疗程的以培美曲塞为主的化疗（并且中毒的发生率较低），而只有42%的患者能够接受超过5个疗程的以紫杉烷为主的化疗，并且经常因为神经毒性反应而停止治疗。^{544, 556}

维持治疗

在晚期非小细胞肺癌指南患者中，维持治疗是一线全身治疗后肿瘤缓解或病情稳定的患者的另一种选择（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》）。对于有ALK重组或增敏EGFR突变的非鳞状细胞癌患者，继续维持治疗方案包括贝伐珠单抗（1类）、培美曲塞（1类）、贝伐珠单抗/培美曲塞或吉西他滨（2B类）（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》）。^{492, 494, 531, 546, 547, 550, 552, 553}这些患者的换药维持治疗方案包括培美曲塞或厄洛替尼（均为2B类）。^{552, 553, 558, 559}一项3期随机试验（N = 663）在接受过以铂为主的化疗但疾病没有进展的晚期非小细胞肺癌患者评估了最佳支持治疗联合（或不联合）培美曲塞换药维持治疗。⁵⁵⁹对于非鳞状细胞癌患者，与安慰剂相比，使用培美曲塞导致总生存期提高（15.5个月对比10.3个月， $P = 0.002$ ）。密切观察是另一种选择。上文中讨论更详细讨论了维持治疗（参见联合治疗方案：维持治疗）。

对于鳞状细胞癌患者，吉西他滨（2B类）可作为继续维持治疗（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》）。^{553, 558}这些患者换药维持治疗包括厄洛替尼或多西他赛（两者均为2B类）。密切观察是2A类选项。如上所述，一项3期随机试验比较了使用顺铂-吉西他滨的一线治疗后以吉西他滨或埃罗替尼进行维持治疗。数据显示，当与观察组（1.9个月）相比，使用吉西他滨单药进行继续维持治疗比使用厄洛替尼进行换药维持治疗（2.9个月）能更大程度地增加PFS（3.8个月）。^{552, 553}然而，维持治疗获益微不足道；因此，建议对于使用吉西他滨或埃罗替尼的维持治疗仅是2B类。一项3期试验评估了化疗后立即或延迟至疾病进展给予多西他赛进行换药维持治

疗。⁵⁶²然而，在《NCCN指南》中，使用多西他赛进行换药维持治疗是2B类推荐，因为延迟化疗治疗组中的许多患者没有接受多西他赛。⁶⁹⁸

疾病进展后延续使用厄洛替尼、吉非替尼或阿法替尼

在美国，因为使用吉非替尼的限制，厄洛替尼常用于增敏EGFR突变的患者。但是，可使用吉非替尼（如果有）。患者可能会继续从疾病进展后使用厄洛替尼或吉非替尼中获益；停用厄洛替尼或吉非替尼导致疾病的更迅速进展（症状、肿瘤大小和PET扫描时的FDG亲和力）。⁶⁹⁹这一策略反映在其他致癌基因成瘾癌症的经验，特别是HER2扩增的乳腺癌。对于使用曲妥珠单抗后疾病进展的HER2扩增乳腺癌女性患者，当常规化疗加曲妥珠单抗时，观察到影像学缓解率、疾病进展时间和总生存期改善。⁷⁰⁰数据支持了具有增敏EGFR突变肺癌患者在产生对厄洛替尼的获得性耐药性后继续使用厄洛替尼。⁷⁰¹NCCN专家组建议无症状进展的患者继续使用厄洛替尼或阿法替尼；然而，有症状进展的患者的治疗所有差异（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》中的增敏EGFR突变阳性：后续治疗）。^{677, 702, 703}在大多数情况下，继续对这些患者使用厄洛替尼或阿法替尼；然而，可以增加或取代另外的疗法（例如，全脑放疗、局部治疗、全身治疗）。

累积的数据表明癌症如何产生EGFR抑制剂耐药性。⁷⁰⁴最常见的已知机制是获得T790M突变（这是EGFR的二次突变），使激酶具有厄洛替尼和吉非替尼耐药性。^{705, 706}MET致癌基因的扩增是另一种有效的耐药机制。要克服耐药性，必须仍然抑制EGFR。在MET扩增的情况下，新的抑制剂必须被添加到EGFR抑制剂；然而，仍需要获得EGFR抑制以诱导缓解。此外，Riely等人的数据显示，当曾对EGFR抑制剂敏感的癌症开始进展时，停用EGFR酪氨酸激酶抑制剂可能会导致癌症更迅速进展。^{699, 707}因此，继续使用EGFR酪氨酸激酶抑制剂可使许多患者获益，即便他们对EGFR酪氨酸激酶抑制剂产生耐药性。⁷⁰¹

二线和三线（后续）全身治疗

对于2015年更新，词组“后续”治疗被术语“二线”或“三线”全身治疗替代，因为治疗线可能会有所不同，这取决于既往使用靶向药物的治疗情况。非小细胞肺癌算法中描述了一线治疗期间或之后疾病发生进展的患者的后续全身治疗方案，它们取决于特定基因变异、组织学亚型以及患者是否有症状（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》）。⁷⁰⁸⁻⁷¹⁷

对于一线靶向治疗期间或之后疾病发生进展的具有增敏EGFR突变的患者，后续治疗取决于疾病进展是否无症状或有症状，并包括：1) 厄洛替尼联合局部治疗或全脑放疗；2) 阿法替尼联合局部治疗或全脑放疗；或3) 全身治疗联合[或不联合]厄洛替尼。对于一线靶向治疗期间或之后疾病发生进展的具有ALK重排的患者，后续治疗取决于疾病进展是否无症状或有症状，并包括：1) ALK抑制剂联合[或不联合]局部治疗或全脑放疗；或2) 全身治疗。在使用后续靶向治疗疾病进一步进展后，建议体能状态为0至1的患者使用野生型腺癌或鳞状细胞癌的一线联合化疗方案（1类），例如分别顺铂/培美曲塞或顺铂/吉西他滨。^{121, 718}还建议体能状态为2的患者使用其他化疗方案（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》）。

对于无ALK重排或增敏EGFR突变的所有组织学亚型，建议使用多西他赛联合（或联合）雷莫芦单抗、厄洛替尼或吉西他滨（如果尚未作为后续全身治疗方案给予）治疗一线治疗期间或之后疾病发生进展的体能状态为0至1的患者。对于非鳞状细胞癌但无增敏EGFR突变的患者，建议使用培美曲塞作为后续治疗。对于2015年更新，NCCN专家组根据最近的一项3期随机试验将雷莫芦单抗/多西他赛添加为后续治疗的其他选项。⁵⁴¹与单纯多西他赛相比，雷莫芦单抗治疗禁忌症包括风险严重出血、3-4级胃肠道出血、胃肠道穿孔或瘘管 and 高血压控制不良。在临时更新中，

根据最近FDA的批准，NCCN专家组最近将雷莫芦单抗/多西他赛的建议从2B类改为2A类。

培美曲塞（仅限非鳞状细胞癌）、多西他赛（联合或不联合雷莫芦单抗）、吉西他滨或厄洛替尼是晚期非小细胞肺癌患者后续治疗的推荐选择（如果这些药物尚未给予）。^{709, 719, 720}多西他赛已被证明优于最佳支持治疗、长春瑞滨或异环磷酰胺，可改善生存期和生活质量。^{714, 715}当与多西他赛相比，培美曲塞也有类似的中位生存期，但毒性小。^{716, 721}建议使用培美曲塞治疗腺癌或大细胞癌（即非鳞状细胞癌）患者。⁵⁵⁹根据2项比较厄洛替尼与多西他赛的随机试验，多西他赛是野生型EGFR肿瘤患者的首选治疗方法。^{722, 723}蛋白质组测试可用于确定厄洛替尼是否应用于具有未知EGFR的状态的患者。⁷²⁴

厄洛替尼优于最佳支持治疗，能显著改善生存期和延迟症状恶化的时间。⁷¹⁷对于具有增敏EGFR突变的体能状态为3至4的患者，建议使用厄洛替尼作为进行性疾病的后续治疗（参见《NCCN非小细胞肺癌指南》）。建议使用双药化疗联合（或不联合）贝伐珠单抗治疗在厄洛替尼（或吉非替尼）、阿法替尼、克唑替尼或色瑞替尼治疗后疾病进展、全身多处病变的非鳞状细胞癌患者。⁴⁹²建议使用厄洛替尼（或吉非替尼）或阿法替尼治疗一线治疗后疾病进展的具有增敏EGFR突变的患者。^{148, 677, 702, 703}建议使用色瑞替尼作为使用克唑替尼一线治疗后疾病进展或不能耐受克唑替尼的ALK阳性非小细胞肺癌患者的后续治疗。²⁰⁶

在一项随机试验（NCIC CTG试验）中，731例患者（III期或IV期，体能状态为0-3）在一线或后续化疗失败后被随机分配（2:1）到接受埃罗替尼或安慰剂。⁷¹⁷使用厄洛替尼治疗的患者的总生存期为6.7和4.7个月，安慰剂组患者的总生存期为4.7个月（HR, 0.70; $P < 0.001$ ）。厄洛替尼组的无疾病进展生存期为2.2个月，安慰剂组的无疾病进展生存期为1.8个月（HR, 0.61; $P < 0.001$ ）。然而，5%的患者因为毒副作用停用厄洛替

尼。该试验证实，厄洛替尼可以延长一线或后续全身治疗失败后的患者的生存期。一项829例患者参与的3期随机临床试验发现，作为后续治疗，口服拓扑替康治疗晚期非小细胞肺癌患者不劣于多西他赛。⁷²⁵

建议使用培美曲塞（仅限非鳞状细胞癌）、多西他赛、吉西他滨或厄洛替尼作为晚期非小细胞肺癌且体能状态为0-2的患者第二次疾病进展的后续治疗（如果这些药物尚未给予）；除了厄洛替尼，所有这些药物在此情形下均属于2B类。^{709, 719, 720, 723}如果后续全身治疗后出现第二次疾病进展，可以用厄洛替尼治疗（如果患者具有增敏EGFR突变）或最佳支持性护理治疗体能状态为3至4的患者（参见《NCCN姑息治疗指南》，可浏览NCCN.org）。^{7, 457, 458}患者接受后续全身治疗缓解有限，虽然这种治疗方法可能有有用的姑息作用。⁷²⁶

参考文献

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin 2015;65:5-29. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25559415>.
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011, based on November 2013 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2014. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2014. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/.
3. Johnson DH, Schiller JH, Bunn PA, Jr. Recent clinical advances in lung cancer management. J Clin Oncol 2014;32:973-982. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24567433>.
4. Reck M, Heigener DF, Mok T, et al. Management of non-small-cell lung cancer: recent developments. Lancet 2013;382:709-719. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23972814>.
5. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23773106>.
6. Ettinger DS. Ten years of progress in non-small cell lung cancer. J Natl Compr Canc Netw 2012;10:292-295. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22393190>.
7. 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-497S. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649452>.
8. 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-29S. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649439>.
9. Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in never smokers: a review. J Clin Oncol 2007;25:561-570. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17290066>.
10. 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.
11. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19891056>.
12. Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. Br Med J 1976;2:1525-1536. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1009386>.
13. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17690135>.
14. 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.
15. Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. BMJ 1997;315:980-988. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9365295>.
16. Wald NJ, Nanchahal K, Thompson SG, Cuckle HS. Does breathing other people's tobacco smoke cause lung cancer? Br Med J (Clin Res

Ed) 1986;293:1217-1222. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3096439>.

17. Fraumeni JF, Jr. Respiratory carcinogenesis: an epidemiologic appraisal. *J Natl Cancer Inst* 1975;55:1039-1046. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1107567>.

18. Janerich DT, Thompson WD, Varela LR, et al. Lung cancer and exposure to tobacco smoke in the household. *N Engl J Med* 1990;323:632-636. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2385268>.

19. 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:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19418618>.

20. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16299703>.

21. Humans IWGoTEoCRt. Arsenic, metals, fibres, and dusts. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2012;100:11-465. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23189751>.

22. Omenn GS, Merchant J, Boatman E, et al. Contribution of environmental fibers to respiratory cancer. *Environ Health Perspect* 1986;70:51-56. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3830113>.

23. El Ghissassi F, Baan R, Straif K, et al. A review of human carcinogens--part D: radiation. *Lancet Oncol* 2009;10:751-752. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19655431>.

24. Darby S, Hill D, Deo H, et al. Residential radon and lung cancer--detailed results of a collaborative analysis of individual data on 7148 persons with lung cancer and 14,208 persons without lung cancer from 13 epidemiologic studies in Europe. *Scand J Work Environ Health*

2006;32 Suppl 1:1-83. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16538937>.

25. Krewski D, Lubin JH, Zielinski JM, et al. A combined analysis of North American case-control studies of residential radon and lung cancer. *J Toxicol Environ Health A* 2006;69:533-597. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16608828>.

26. Schrupp DS, Carter D, Kelsey CR, et al. Non-small cell lung cancer. In: DeVita Jr. VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, et al., eds. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

27. Loomis D, Grosse Y, Lauby-Secretan B, et al. The carcinogenicity of outdoor air pollution. *Lancet Oncol* 2013;14:1262-1263. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25035875>.

28. Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, et al. Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1243-1251. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19767090>.

29. 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:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20709992>.

30. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23343064>.

31. 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:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25385740>.

32. 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-77S. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649454>.
33. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23343063>.
34. Rigotti NA. Strategies to help a smoker who is struggling to quit. JAMA 2012;308:1573-1580. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23073954>.
35. Five Major Steps to Intervention (The "5 A's"). Vol. December. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2012. Available at: <http://www.ahrq.gov/professionals/clinicians-providers/guidelines-recommendations/tobacco/5steps.html>.
36. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24319070>.
37. Treating Tobacco Use and Dependence. Vol. April. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2013. Available at: <http://www.ahrq.gov/professionals/clinicians-providers/guidelines-recommendations/tobacco/clinicians/update/index.html>.
38. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23728690>.
39. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25005652>.
40. Walker N, Howe C, Glover M, et al. Cytisine versus Nicotine for Smoking Cessation. N Engl J Med 2014;371:2353-2362. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25517706>.
41. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18263663>.
42. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, et al. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. JAMA 2006;296:56-63. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16820547>.
43. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. JAMA 2006;296:47-55. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16820546>.
44. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2011:CD006103. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21328282>.
45. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23615317>.
46. Haber SL, Boomershine V, Raney E. Safety of varenicline in patients with cardiovascular disease. J Pharm Pract 2014;27:65-70. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24080536>.

47. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24323793>.
48. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21278851>.
49. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24911368>.
50. Garrison GD, Dugan SE. Varenicline: a first-line treatment option for smoking cessation. *Clin Ther* 2009;31:463-491. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19393839>.
51. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21142259>.
52. Carney DN. Lung cancer--time to move on from chemotherapy. *N Engl J Med* 2002;346:126-128. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11784881>.
53. Chute JP, Chen T, Feigal E, et al. Twenty years of phase III trials for patients with extensive-stage small-cell lung cancer: perceptible progress. *J Clin Oncol* 1999;17:1794-1801. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561217>.
54. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21045183>.
55. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21714641>.
56. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21119104>.
57. 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-92S. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649455>.
58. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24562446>.
59. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23378235>.
60. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24378917>.
61. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21252716>.

62. Finkelstein DM, Ettinger DS, Ruckdeschel JC. Long-term survivors in metastatic non-small-cell lung cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. J Clin Oncol 1986;4:702-709. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3701389>.

63. 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-120S. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649456>.

64. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23070270>.

65. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16244247>.

66. Gardiner N, Jogai S, Wallis A. The revised lung adenocarcinoma classification-an imaging guide. J Thorac Dis 2014;6:S537-546. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25349704>.

67. Seidelman JL, Myers JL, Quint LE. Incidental, subsolid pulmonary nodules at CT: etiology and management. Cancer Imaging 2013;13:365-373. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24061063>.

68. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, et al. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. Radiology 2008;246:697-722. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18195376>.

69. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22970842>.

70. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17885195>.

71. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24163745>.

72. Brawley OW, Flanagan EL. Low-dose spiral CT screening and evaluation of the solitary pulmonary nodule. Oncology (Williston Park) 2014;28:441-446. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25004661>.

73. McKee BJ, Regis SM, McKee AB, et al. Performance of ACR Lung-RADS in a Clinical CT Lung Screening Program. J Am Coll Radiol 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25176499>.

74. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24992501>.

75. 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-165S. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649436>.

76. 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-262S. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649441>.

77. Oxnard GR, Binder A, Janne PA. New targetable oncogenes in non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2013;31:1097-1104. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23401445>.

78. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21233671>.

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

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

81. Cappuzzo F, Ligorio C, Toschi L, et al. EGFR and HER2 gene copy number and response to first-line chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). J Thorac Oncol 2007;2:423-429. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17473658>.

82. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2010;363:1693-1703. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20979469>.

83. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22913371>.

84. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20015257>.

85. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22424871>.

86. Iannuzzi MC, Fontana JR. Sarcoidosis: clinical presentation, immunopathogenesis, and therapeutics. JAMA 2011;305:391-399. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21266686>.

87. Centers for Disease C, Prevention. CDC Grand Rounds: the TB/HIV syndemic. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2012;61:484-489. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22763886>.

88. 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.

89. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23401443>.

90. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21500121>.

91. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21623384>.
92. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21164283>.
93. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21107086>.
94. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22929121>.
95. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19653732>.
96. King JE, Thatcher N, Pickering CA, Hasleton PS. Sensitivity and specificity of immunohistochemical markers used in the diagnosis of epithelioid mesothelioma: a detailed systematic analysis using published data. *Histopathology* 2006;48:223-232. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16430468>.
97. Ordonez NG. D2-40 and podoplanin are highly specific and sensitive immunohistochemical markers of epithelioid malignant mesothelioma. *Hum Pathol* 2005;36:372-380. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15891998>.
98. Ordonez NG. The immunohistochemical diagnosis of mesothelioma: a comparative study of epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003;27:1031-1051. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12883236>.
99. Ordonez NG. Thyroid transcription factor-1 is a marker of lung and thyroid carcinomas. *Adv Anat Pathol* 2000;7:123-127. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10721419>.
100. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17873165>.
101. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18784820>.
102. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15309021>.
103. Guinee DG, Jr., Fishback NF, Koss MN, et al. The spectrum of immunohistochemical staining of small-cell lung carcinoma in specimens from transbronchial and open-lung biopsies. *Am J Clin Pathol* 1994;102:406-414. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7524299>.
104. Du L, Schageman JJ, Irnov, et al. MicroRNA expression distinguishes SCLC from NSCLC lung tumor cells and suggests a possible pathological relationship between SCLCs and NSCLCs. *J Exp Clin Cancer Res* 2010;29:75. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20624269>.

105. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. New York: Springer; 2010.

106. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. J Thorac Oncol 2007;2:706-714. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17762336>.

107. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. Chest 2009;136:260-271. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19584208>.

108. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21500123>.

109. Rami-Porta R, Crowley JJ, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2009;15:4-9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19262443>.

110. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. AJCC Cancer Staging Manual, 6th ed. New York: Springer-Verlag; 2002.

111. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17702091>.

112. Raz DJ, Zell JA, Ou SH, et al. Natural history of stage I non-small cell lung cancer: implications for early detection. Chest 2007;132:193-199. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17505036>.

113. Miller VA, Riely GJ, Zakowski MF, et al. Molecular characteristics of bronchioloalveolar carcinoma and adenocarcinoma, bronchioloalveolar carcinoma subtype, predict response to erlotinib. J

Clin Oncol 2008;26:1472-1478. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18349398>.

114. Sequist LV, Martins RG, Spigel D, et al. First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations. J Clin Oncol 2008;26:2442-2449. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18458038>.

115. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, et al. Erlotinib in lung cancer - molecular and clinical predictors of outcome. N Engl J Med 2005;353:133-144. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16014883>.

116. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25264305>.

117. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23533264>.

118. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22215748>.

119. Ou SH, Tan J, Yen Y, Soo RA. ROS1 as a 'druggable' receptor tyrosine kinase: lessons learned from inhibiting the ALK pathway. Expert Rev Anticancer Ther 2012;12:447-456. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22500682>.

120. Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. Nat Med 2012;18:378-381. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22327623>.

121. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24669016>.

122. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24718890>.

123. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23552377>.

124. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22896669>.

125. Wong DW, Leung EL, So KK, et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. Cancer 2009;115:1723-1733. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19170230>.

126. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24885803>.

127. Shaw AT, Forcione DG, Digumarthy SR, Iafrate AJ. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 21-2011. A 31-year-old man with ALK-positive adenocarcinoma of the lung. N Engl J Med

2011;365:158-167. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21751909>.

128. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. J Clin Oncol 2009;27:4247-4253. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19667264>.

129. Lovly CM, Horn L. Molecular profiling of lung cancer. My Cancer Genome; 2015 (updated February 6). Available at: <http://www.mycancergenome.org/content/disease/lung-cancer>.

130. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20432502>.

131. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23154547>.

132. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23401433>.

133. Planchard D. Identification of driver mutations in lung cancer: first step in personalized cancer. Target Oncol 2013;8:3-14. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23371030>.

134. Villaruz LC, Socinski MA, Abberbock S, et al. Clinicopathologic features and outcomes of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations in the Lung Cancer Mutation Consortium. Cancer 2015;121:448-456. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25273224>.

135. Cardarella S, Ogino A, Nishino M, et al. Clinical, pathologic, and biologic features associated with BRAF mutations in non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2013;19:4532-4540. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23833300>.

136. Kelly RJ, Carter CA, Giaccone G. HER2 mutations in non-small-cell lung cancer can be continually targeted. J Clin Oncol 2012;30:3318-3319. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22649146>.

137. Gautschi O, Pauli C, Strobel K, et al. A patient with BRAF V600E lung adenocarcinoma responding to vemurafenib. J Thorac Oncol 2012;7:e23-24. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22743296>.

138. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21483012>.

139. Lipson D, Capelletti M, Yelensky R, et al. Identification of new ALK and RET gene fusions from colorectal and lung cancer biopsies. Nat Med 2012;18:382-384. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22327622>.

140. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21623265>.

141. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16775247>.

142. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22071650>.

143. Pao W. New approaches to targeted therapy in lung cancer. Proc Am Thorac Soc 2012;9:72-73. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22550248>.

144. Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. Lancet Oncol 2011;12:175-180. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21277552>.

145. Slebos RJ, Kibbelaar RE, Dalesio O, et al. K-ras oncogene activation as a prognostic marker in adenocarcinoma of the lung. N Engl J Med 1990;323:561-565. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2199829>.

146. Roberts PJ, Stinchcombe TE. KRAS mutation: should we test for it, and does it matter? J Clin Oncol 2013;31:1112-1121. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23401440>.

147. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18024870>.

148. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23980079>.

149. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23493883>.

150. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22325357>.

151. Dunto RT, Keating GM. Afatinib: first global approval. Drugs 2013;73:1503-1515. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23982599>.

152. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23816960>.

153. Hirsch FR, Bunn PA, Jr. EGFR testing in lung cancer is ready for prime time. Lancet Oncol 2009;10:432-433. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19410185>.

154. Riely GJ, Politi KA, Miller VA, Pao W. Update on epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2006;12:7232-7241. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17189394>.

155. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23371856>.

156. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23328547>.

157. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895145>.

158. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21764376>.

159. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23470965>.

160. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25271963>.

161. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24101047>.

162. Pao W, Miller VA, Politi KA, et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. PLoS Med 2005;2:e73. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15737014>.

163. Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, et al. Analysis of epidermal growth factor receptor gene mutation in patients with non-small cell lung cancer and acquired resistance to gefitinib. Clin Cancer Res 2006;12:5764-5769. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17020982>.

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

165. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21233402>.

166. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21430269>.

167. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23020725>.

168. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22736441>.

169. Han SW, Kim TY, Jeon YK, et al. Optimization of patient selection for gefitinib in non-small cell lung cancer by combined analysis of epidermal growth factor receptor mutation, K-ras mutation, and Akt phosphorylation. Clin Cancer Res 2006;12:2538-2544. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16638863>.

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

171. Sholl LM, Xiao Y, Joshi V, et al. EGFR mutation is a better predictor of response to tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung carcinoma than FISH, CISH, and immunohistochemistry. Am J Clin Pathol 2010;133:922-934. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20472851>.

172. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18281673>.

173. Pao W, Ladanyi M. Epidermal growth factor receptor mutation testing in lung cancer: searching for the ideal method. Clin Cancer Res 2007;13:4954-4955. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17785543>.

174. Shepherd FA, Tsao MS. Epidermal growth factor receptor biomarkers in non-small-cell lung cancer: a riddle, wrapped in a mystery, inside an enigma. J Clin Oncol 2010;28:903-905. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20100955>.

175. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22285168>.

176. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20022809>.

177. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. N Engl J Med 2010;362:2380-2388. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20573926>.

178. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21783417>.

179. 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.

180. Rosell R, Gervais R, Vergnenegre A, et al. Erlotinib versus chemotherapy (CT) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (p) with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations: Interim results of the European Erlotinib Versus Chemotherapy (EURTAC) phase III randomized trial [abstract]. J Clin Oncol 2011;29(Suppl 15):Abstract 7503. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/7503.

181. Yang JC, Hirsh V, Schuler M, et al. Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3: a phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations. J Clin Oncol 2013;31:3342-3350. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23816967>.

182. Sun JM, Lira M, Pandya K, et al. Clinical characteristics associated with ALK rearrangements in never-smokers with pulmonary adenocarcinoma. Lung Cancer 2014;83:259-264. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24300132>.

183. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25436802>.

184. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24722153>.

185. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24667320>.

186. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22825000>.

187. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21587085>.

188. Rodig SJ, Mino-Kenudson M, Dacic S, et al. Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population. Clin Cancer Res 2009;15:5216-5223. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19671850>.

189. Mino-Kenudson M, Chirieac LR, Law K, et al. A novel, highly sensitive antibody allows for the routine detection of ALK-rearranged lung adenocarcinomas by standard immunohistochemistry. Clin Cancer Res 2010;16:1561-1571. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20179225>.

190. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22742552>.

191. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23280244>.
192. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, et al. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 2014;371:2167-2177. Available at: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1408440>.
193. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23724913>.
194. 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.
195. 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.
196. Rodig SJ, Shapiro GI. Crizotinib, a small-molecule dual inhibitor of the c-Met and ALK receptor tyrosine kinases. *Curr Opin Investig Drugs* 2010;11:1477-1490. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21154129>.
197. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22954507>.
198. 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.
199. Rothenstein JM, Letarte N. Managing treatment-related adverse events associated with ALK inhibitors. *Curr Oncol* 2014;21:19-26. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24523601>.
200. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24258622>.
201. Bang YJ. Treatment of ALK-positive non-small cell lung cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136:1201-1204. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23020724>.
202. Choi YL, Soda M, Yamashita Y, et al. EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors. *N Engl J Med* 2010;363:1734-1739. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20979473>.
203. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24288180>.
204. Gadgeel SM, Gandhi L, Riely GJ, et al. Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (AF-002JG): results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2014;15:1119-1128. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25153538>.

205. Stinchcombe TE. Novel agents in development for advanced non-small cell lung cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2014;6:240-253. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25342991>.

206. Shaw AT, Kim DW, Mehra R, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;370:1189-1197. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24670165>.

207. Solomon B, Wilner KD, Shaw AT. Current status of targeted therapy for anaplastic lymphoma kinase-rearranged non-small cell lung cancer. *Clin Pharmacol Ther* 2014;95:15-23. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24091716>.

208. Savas P, Hughes B, Solomon B. Targeted therapy in lung cancer: IPASS and beyond, keeping abreast of the explosion of targeted therapies for lung cancer. *J Thorac Dis* 2013;5 Suppl 5:S579-592. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24163750>.

209. Katayama R, Khan TM, Benes C, et al. Therapeutic strategies to overcome crizotinib resistance in non-small cell lung cancers harboring the fusion oncogene EML4-ALK. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:7535-7540. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21502504>.

210. Sequist LV, Gettinger S, Senzer NN, et al. Activity of IPI-504, a novel heat-shock protein 90 inhibitor, in patients with molecularly defined non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4953-4960. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20940188>.

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

212. Cheng M, Ott GR. Anaplastic lymphoma kinase as a therapeutic target in anaplastic large cell lymphoma, non-small cell lung cancer and

neuroblastoma. *Anticancer Agents Med Chem* 2010;10:236-249. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20406193>.

213. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23729361>.

214. Takahashi T, Sonobe M, Kobayashi M, et al. Clinicopathologic features of non-small-cell lung cancer with EML4-ALK fusion gene. *Ann Surg Oncol* 2010;17:889-897. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20183914>.

215. Browning ET, Weickhardt AJ, Camidge DR. Response to crizotinib rechallenge after initial progression and intervening chemotherapy in ALK lung cancer. *J Thorac Oncol* 2013;8:e21. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23407562>.

216. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23714521>.

217. Ou SH, Janne PA, Bartlett CH, et al. Clinical benefit of continuing ALK inhibition with crizotinib beyond initial disease progression in patients with advanced ALK-positive NSCLC. *Ann Oncol* 2014;25:415-422. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24478318>.

218. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2072410>.

219. Mitsudomi T, Steinberg SM, Oie HK, et al. ras gene mutations in non-small cell lung cancers are associated with shortened survival irrespective of treatment intent. *Cancer Res* 1991;51:4999-5002. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1654209>.

220. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22138009>.

221. Janne PA, Shaw AT, Pereira JR, et al. Selumetinib plus docetaxel for KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 2 study. Lancet Oncol 2013;14:38-47. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23200175>.

222. 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-313S. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649443>.

223. Handforth C, Clegg A, Young C, et al. The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: a systematic review. Ann Oncol 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25403592>.

224. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25302022>.

225. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24638905>.

226. 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-190S. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649437>.

227. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25417017>.

228. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25071125>.

229. 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-399S. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649447>.

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

231. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17873171>.

232. Villamizar N, Swanson SJ. Lobectomy vs. segmentectomy for NSCLC (T<2 cm). Ann Cardiothorac Surg 2014;3:160-166. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24790839>.

233. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24982447>.

234. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24280722>.

235. Sienel W, Dango S, Kirschbaum A, et al. Sublobar resections in stage IA non-small cell lung cancer: segmentectomies result in significantly better cancer-related survival than wedge resections. Eur J Cardiothorac Surg 2008;33:728-734. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18261918>.

236. Sienel W, Stremmel C, Kirschbaum A, et al. Frequency of local recurrence following segmentectomy of stage IA non-small cell lung cancer is influenced by segment localisation and width of resection margins--implications for patient selection for segmentectomy. Eur J Cardiothorac Surg 2007;31:522-527; discussion 527-528. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17229574>.

237. Narsule CK, Ebright MI, Fernando HC. Sublobar versus lobar resection: current status. Cancer J 2011;17:23-27. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21263263>.

238. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23208335>.

239. Grills IS, Mangona VS, Welsh R, et al. Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2010;28:928-935. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20065181>.

240. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21335122>.

241. Allen MS, Darling GE, Pechet TT, et al. Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial. Ann Thorac Surg 2006;81:1013-1019; discussion 1019-1020. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16488712>.

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

243. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, et al. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol 2009;4:568-577. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19357537>.

244. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22570291>.

245. Farjah F, Flum DR, Varghese TK, Jr., et al. Surgeon specialty and long-term survival after pulmonary resection for lung cancer. Ann Thorac Surg 2009;87:995-1004; discussion 1005-1006. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19324119>.

246. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. Lancet 2009;374:379-386. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19632716>.

247. van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:442-450. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17374834>.

248. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640297>.

249. Higgins K, Chino JP, Marks LB, et al. Preoperative chemotherapy versus preoperative chemoradiotherapy for stage III (N2) non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:1462-1467. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19467798>.

250. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22632486>.

251. Stefani A, Alifano M, Bobbio A, et al. Which patients should be operated on after induction chemotherapy for N2 non-small cell lung cancer? Analysis of a 7-year experience in 175 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:356-363. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20381815>.

252. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20813465>.

253. Evans NR, 3rd, Li S, Wright CD, et al. The impact of induction therapy on morbidity and operative mortality after resection of primary lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:991-996 e991-992. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20304144>.

254. Gaissert HA, Keum DY, Wright CD, et al. POINT: Operative risk of pneumonectomy--influence of preoperative induction therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:289-294. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19619768>.

255. Mansour Z, Kochetkova EA, Ducrocq X, et al. Induction chemotherapy does not increase the operative risk of pneumonectomy! *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:181-185. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17141515>.

256. Weder W, Collaud S, Eberhardt WE, et al. Pneumonectomy is a valuable treatment option after neoadjuvant therapy for stage III non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:1424-1430. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20416887>.

257. Kappers I, van Sandick JW, Burgers SA, et al. Surgery after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: why pneumonectomy should be avoided. *Lung Cancer* 2010;68:222-227. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19664843>.

258. Decaluwe H, De Leyn P, Vansteenkiste J, et al. Surgical multimodality treatment for baseline resectable stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. Degree of mediastinal lymph node involvement and impact on survival. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;36:433-439. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19502079>.

259. Swanson SJ, Batirel HF. Video-assisted thoracic surgery (VATS) resection for lung cancer. *Surg Clin North Am* 2002;82:541-559. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12371584>.

260. Mahtabifard A, Fuller CB, McKenna RJ, Jr. Video-assisted thoracic surgery sleeve lobectomy: a case series. *Ann Thorac Surg* 2008;85:S729-732. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18222205>.

261. Shaw JP, Dembitzer FR, Wisnivesky JP, et al. Video-assisted thoracoscopic lobectomy: state of the art and future directions. *Ann*

Thorac Surg 2008;85:S705-709. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18222201>.

262. 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:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22437196>.

263. Alam N, Flores RM. Video-assisted thoracic surgery (VATS) lobectomy: the evidence base. JSLs 2007;11:368-374. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17931521>.

264. Whitson BA, Andrade RS, Boettcher A, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery is more favorable than thoracotomy for resection of clinical stage I non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 2007;83:1965-1970. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17532379>.

265. Whitson BA, Groth SS, Duval SJ, et al. Surgery for early-stage non-small cell lung cancer: a systematic review of the video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy approaches to lobectomy. Ann Thorac Surg 2008;86:2008-2016; discussion 2016-2008. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19022040>.

266. 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:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20172539>.

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

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

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

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

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

272. Cattaneo SM, Park BJ, Wilton AS, et al. Use of video-assisted thoracic surgery for lobectomy in the elderly results in fewer complications. Ann Thorac Surg 2008;85:231-235; discussion 235-236. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18154816>.

273. 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:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23169877>.

274. Ilonen IK, Rasanen JV, Knuuttila 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:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21314296>.

275. Villamizar NR, Darrabie MD, Burfeind WR, et al. Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity compared with

thoracotomy. J Thorac Cardiovasc Surg 2009;138:419-425. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19619789>.

276. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20106398>.

277. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24290575>.

278. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23866808>.

279. Thomas P, Doddoli C, Yena S, et al. VATS is an adequate oncological operation for stage I non-small cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg 2002;21:1094-1099. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12048091>.

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

281. Solaini L, Prusciano F, Bagioni P, Poddie DB. Long-term results of video-assisted thoracic surgery lobectomy for stage I non-small cell lung cancer: a single-centre study of 104 cases. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2004;3:57-62. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17670176>.

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

283. 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>.

284. Nicastrì DG, Wisnivesky JP, Litle VR, et al. Thoracoscopic lobectomy: report on safety, discharge independence, pain, and chemotherapy tolerance. J Thorac Cardiovasc Surg 2008;135:642-647. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18329487>.

285. Petersen RP, Pham D, Burfeind WR, et al. Thoracoscopic lobectomy facilitates the delivery of chemotherapy after resection for lung cancer. Ann Thorac Surg 2007;83:1245-1249; discussion 1250. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17383320>.

286. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24040521>.

287. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24130372>.

288. Yan TD, Black D, Bannan 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19289625>.

289. 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:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23977459>.

290. 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:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24583699>.

291. 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:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24210834>.

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

293. Keller SM, Adak S, Wagner H, et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. N Engl J Med 2000;343:1217-1222. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11071672>.

294. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;72:695-701. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18439766>.

295. 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:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15908657>.

296. Feigenberg SJ, Hanlon AL, Langer C, et al. A phase II study of concurrent carboplatin and paclitaxel and thoracic radiotherapy for completely resected stage II and IIIA non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2007;2:287-292. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17409799>.

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

298. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25113773>.

299. 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. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25220718>.

300. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24971478>.

301. 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:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23167547>.

302. 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:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22536988>.

303. 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:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22609733>.

304. 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:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25140629>.

305. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23890874>.

306. 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:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802333>.

307. 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:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22011829>.

308. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21537034>.

309. Liao ZX, Komaki RR, Thames HD, Jr., et al. Influence of technologic advances on outcomes in patients with unresectable, locally advanced non-small-cell lung cancer receiving concomitant

chemoradiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76:775-781. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19515503>.

310. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19755348>.

311. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21377293>.

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

313. Ambroggi 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22052222>.

314. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22581864>.

315. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22975611>.

316. 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:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20541060>.

317. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24174996>.

318. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21729656>.

319. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23295799>.

320. Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, et al. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol* 2006;24:2998-3006. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16769986>.

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

322. Cerfolio RJ, Bryant AS, Jones VL, Cerfolio RM. Pulmonary resection after concurrent chemotherapy and high dose (60Gy) radiation for non-small cell lung cancer is safe and may provide increased survival. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35:718-723; discussion 723. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19233668>.

323. Kwong KF, Edelman MJ, Suntharalingam M, et al. High-dose radiotherapy in trimodality treatment of Pancoast tumors results in high pathologic complete response rates and excellent long-term survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:1250-1257. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15942564>.

324. Sonett JR, Suntharalingam M, Edelman MJ, et al. Pulmonary resection after curative intent radiotherapy (>59 Gy) and concurrent chemotherapy in non-small-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1200-1205; discussion 1206. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15464470>.

325. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol* 2007;25:313-318. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17235046>.

326. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15667949>.

327. Kong FM, Ten Haken RK, Schipper MJ, et al. High-dose radiation improved local tumor control and overall survival in patients with inoperable/unresectable non-small-cell lung cancer: long-term results of a radiation dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:324-333. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16168827>.

328. Zhao L, West BT, Hayman JA, et al. High radiation dose may reduce the negative effect of large gross tumor volume in patients with medically inoperable early-stage non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:103-110. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17363189>.

329. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18929449>.

330. Rosenman JG, Halle JS, Socinski MA, et al. High-dose conformal radiotherapy for treatment of stage IIIA/IIIB non-small-cell lung cancer: technical issues and results of a phase I/II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:348-356. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12243807>.

331. Schild SE, McGinnis WL, Graham D, et al. Results of a Phase I trial of concurrent chemotherapy and escalating doses of radiation for unresectable non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1106-1111. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16730134>.

332. Bradley JD, Moughan J, Graham MV, et al. A phase I/II radiation dose escalation study with concurrent chemotherapy for patients with inoperable stages I to III non-small-cell lung cancer: phase I results of RTOG 0117. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:367-372. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20457350>.

333. 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. Available at: [http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(14\)71207-0/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(14)71207-0/abstract).

334. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. A randomized phase III comparison of standard-dose (60 Gy) versus high-dose (74 Gy) conformal chemoradiotherapy with or without cetuximab for stage III non-small cell lung cancer: Results on radiation dose in RTOG 0617 [abstract]. *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl 15):Abstract 7501. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/31/15_suppl/7501.

335. Bradley J, Paulus R, Komaki R, et al. A randomized phase III comparison of standard-dose (60 Gy) versus high-dose (74 Gy) conformal chemoradiotherapy+/-cetuximab for stage IIIa/IIb non-small cell lung cancer: preliminary findings on radiation dose in RTOG 0617 [abstract]. Presented at the 53rd Annual Meeting of the American Society of Radiation Oncology; 2011. Abstract LBA2.

336. Bradley JD, Bae K, Graham MV, et al. Primary analysis of the phase II component of a phase I/II dose intensification study using three-dimensional conformal radiation therapy and concurrent chemotherapy for patients with inoperable non-small-cell lung cancer: RTOG 0117. *J Clin Oncol* 2010;28:2475-2480. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20368547>.

337. ICRU. ICRU Report 50. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements; 1993.

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

339. 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://www.icru.org/testing/reports/prescribing-recording-and-reporting-intensity-modulated-photon-beam-therapy-imrt-icru-report-83>.

340. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19616738>.

341. 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:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20934273>.

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

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

344. Kong FM, Hayman JA, Griffith KA, et al. Final toxicity results of a radiation-dose escalation study in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC): predictors for radiation pneumonitis and fibrosis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;65:1075-1086. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16647222>.

345. Hernando ML, Marks LB, Bentel GC, et al. Radiation-induced pulmonary toxicity: a dose-volume histogram analysis in 201 patients with lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;51:650-659. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11597805>.

346. Kim TH, Cho KH, Pyo HR, et al. Dose-volumetric parameters for predicting severe radiation pneumonitis after three-dimensional conformal radiation therapy for lung cancer. Radiology 2005;235:208-215. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15703313>.

347. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16997503>.

348. Rose J, Rodrigues G, Yaremko B, et al. Systematic review of dose-volume parameters in the prediction of esophagitis in thoracic

radiotherapy. Radiother Oncol 2009;91:282-287. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18950881>.

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

350. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171502>.

351. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171521>.

352. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171523>.

353. Gagliardi G, Constone LS, Moiseenko V, et al. Radiation dose-volume effects in the heart. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76:S77-85. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171522>.

354. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171517>.

355. MacManus M, Nestle U, Rosenzweig KE, et al. Use of PET and PET/CT for radiation therapy planning: IAEA expert report 2006-2007. Radiother Oncol 2009;91:85-94. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19100641>.

356. Chang JY, Zhang X, Wang X, et al. Significant reduction of normal tissue dose by proton radiotherapy compared with three-dimensional

conformal or intensity-modulated radiation therapy in Stage I or Stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1087-1096. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16682145>.

357. Na. Abstracts. *Journal of Thoracic Oncology* 2008;3:S263-S301. Available at: <http://journals.lww.com/jto/toc/2008/11001>.

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

359. Nihei K, Ogino T, Ishikura S, Nishimura H. High-dose proton beam therapy for Stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:107-111. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16458447>.

360. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19733410>.

361. Keall PJ, Mageras GS, Balter JM, et al. The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76. *Med Phys* 2006;33:3874-3900. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17089851>.

362. Dahele M, Senan S. The role of stereotactic ablative radiotherapy for early-stage and oligometastatic non-small cell lung cancer: evidence for changing paradigms. *Cancer Res Treat* 2011;43:75-82. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21811422>.

363. Heinzerling JH, Kavanagh B, Timmerman RD. Stereotactic ablative radiation therapy for primary lung tumors. *Cancer J* 2011;17:28-32. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21263264>.

364. Potters L, Kavanagh B, Galvin JM, et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College

of Radiology (ACR) practice guideline for the performance of stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:326-332. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20117285>.

365. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24052011>.

366. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20638194>.

367. Baumann P, Nyman J, Hoyer M, et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27:3290-3296. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19414667>.

368. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24258574>.

369. Nagata Y, Hiraoka M, Shibata T, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy For T1N0M0 Non-small Cell Lung Cancer: First Report for Inoperable Population of a Phase II Trial by Japan Clinical Oncology Group (JCOG 0403). *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 2012;84:S46. Available at: [http://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(12\)01274-6/abstract](http://www.redjournal.org/article/S0360-3016(12)01274-6/abstract).

370. 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:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21041709>.

371. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21640503>.

372. Bradley JD, El Naqa I, Drzymala RE, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung cancer: the pattern of failure is distant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:1146-1150. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19800181>.

373. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22727222>.

374. Fakiris AJ, McGarry RC, Yiannoutsos CT, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung carcinoma: four-year results of a prospective phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:677-682. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19251380>.

375. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23425947>.

376. 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* 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).

377. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22104360>.

378. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25321323>.

379. Timmerman RD, Paulus R, Pass H. I., 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:

380. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24625455>.

381. Shultz DB, Filippi AR, Thariat J, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for Pulmonary Oligometastases and Oligometastatic Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25170641>.

382. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23819496>.

383. Chan NK, Abdullah KG, Lubelski D, et al. Stereotactic radiosurgery for metastatic spine tumors. *J Neurosurg Sci* 2014;58:37-44. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24614791>.

384. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24510602>.

385. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25113761>.

386. Salazar OM, Sandhu TS, Lattin PB, et al. Once-weekly, high-dose stereotactic body radiotherapy for lung cancer: 6-year analysis of 60 early-stage, 42 locally advanced, and 7 metastatic lung cancers. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;72:707-715. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18455322>.

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

388. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22572078>.

389. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17353064>.

390. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21102261>.

391. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21102262>.

392. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25017480>.

393. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895143>.

394. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24444530>.

395. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24661665>.

396. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20515609>.

397. Hara R, Itami J, Kondo T, et al. Clinical outcomes of single-fraction stereotactic radiation therapy of lung tumors. Cancer 2006;106:1347-1352. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16475150>.

398. Chang JY, Balter PA, Dong L, et al. Stereotactic body radiation therapy in centrally and superiorly located stage I or isolated recurrent non-small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;72:967-971. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18954709>.

399. Takeda A, Sanuki N, Kunieda E, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary lung cancer at a dose of 50 Gy total in five fractions to the periphery of the planning target volume calculated using a superposition algorithm. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:442-448. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18990507>.

400. Stephans KL, Djemil T, Reddy CA, et al. A comparison of two stereotactic body radiation fractionation schedules for medically inoperable stage I non-small cell lung cancer: the Cleveland Clinic experience. *J Thorac Oncol* 2009;4:976-982. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19633473>.

401. Jin JY, Kong FM, Chetty IJ, et al. Impact of fraction size on lung radiation toxicity: hypofractionation may be beneficial in dose escalation of radiotherapy for lung cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:782-788. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19577855>.

402. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol* 2007;2:S94-100. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17603311>.

403. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19250766>.

404. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22263925>.

405. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25349291>.

406. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23584297>.

407. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17762758>.

408. Hu C, Chang EL, Hassenbusch SJ, 3rd, et al. Nonsmall cell lung cancer presenting with synchronous solitary brain metastasis. *Cancer* 2006;106:1998-2004. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16572401>.

409. Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE, et al. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010;96:33-43. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19960230>.

410. Gaspar LE, Mehta MP, Patchell RA, et al. The role of whole brain radiation therapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010;96:17-32. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19960231>.

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

412. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med*

1990;322:494-500. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2405271>.

413. Linskey ME, Andrews DW, Asher AL, et al. The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010;96:45-68. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19960227>.

414. Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:2483-2491. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16757720>.

415. 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:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22006098>.

416. Mehta MP, Paleologos NA, Mikkelsen T, et al. The role of chemotherapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010;96:71-83. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19960229>.

417. 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:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22312545>.

418. 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:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9809728>.

419. Ammirati M, Cobbs CS, Linskey ME, et al. The role of retreatment in the management of recurrent/progressive brain metastases: a

systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010;96:85-96. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19957016>.

420. 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:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25115305>.

421. 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:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22513917>.

422. 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:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21121789>.

423. 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:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20800380>.

424. 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:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21135267>.

425. 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:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22640600>.

426. Li J, Bentzen SM, Renschler M, Mehta MP. Regression after whole-brain radiation therapy for brain metastases correlates with survival and improved neurocognitive function. *J Clin Oncol* 2007;25:1260-1266. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17401015>.

427. Aoyama H, Tago M, Kato N, et al. Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1388-1395. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17674975>.

428. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:1037-1044. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19801201>.

429. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24621620>.

430. Suh JH, Videtic GM, Aref AM, et al. ACR Appropriateness Criteria: single brain metastasis. *Curr Probl Cancer* 2010;34:162-174. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20541055>.

431. Marsh JC, Gielda BT, Herskovic AM, Abrams RA. Cognitive Sparing during the Administration of Whole Brain Radiotherapy and Prophylactic Cranial Irradiation: Current Concepts and Approaches. *J Oncol* 2010;2010:198208. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20671962>.

432. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25349290>.

433. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350:351-360. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14736927>.

434. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2589-2597. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15972865>.

435. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7:719-727. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945766>.

436. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20107424>.

437. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22124104>.

438. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11773176>.

439. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al. Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer: a 7-year

assessment of a randomized controlled trial. Lung Cancer 1999;26:7-14. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10574676>.

440. Roth JA, Fossella F, Komaki R, et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 1994;86:673-680. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8158698>.

441. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20516435>.

442. Felip E, Massuti B, Alonso G, et al. Surgery (S) alone, preoperative (preop) paclitaxel/carboplatin (PC) chemotherapy followed by S, or S followed by adjuvant (adj) PC chemotherapy in early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of the NATCH multicenter, randomized phase III trial [abstract]. J Clin Oncol 2009;27(Suppl 15):Abstract CRA7500. Available at:

443. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20231678>.

444. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23735703>.

445. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24576776>.

446. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21903745>.

447. Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2010;28:2181-2190. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20351327>.

448. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11571735>.

449. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1999;17:2692-2699. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561343>.

450. 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-368S. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649446>.

451. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21900105>.

452. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19917871>.

453. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18678835>.

454. Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP, et al. Polychemotherapy in advanced non small cell lung cancer: a meta-analysis. Lancet 1993;342:19-21. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8100290>.

455. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. BMJ 1995;311:899-909. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7580546>.

456. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818875>.

457. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24163753>.

458. 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-512S. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649453>.

459. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24062405>.

460. Magilligan DJ, Jr., Duvernoy C, Malik G, et al. Surgical approach to lung cancer with solitary cerebral metastasis: twenty-five years' experience. Ann Thorac Surg 1986;42:360-364. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3767508>.

461. Arriagada R, Dunant A, Pignon JP, et al. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant Cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. J Clin Oncol 2010;28:35-42. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19933916>.

462. Butts CA, Ding K, Seymour L, et al. Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10. J Clin Oncol 2010;28:29-34. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19933915>.

463. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20027124>.

464. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23161898>.

465. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23813019>.

466. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. J Clin Oncol 2008;26:3552-3559. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18506026>.

467. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21757436>.

468. 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.

469. 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.

470. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18809614>.

471. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol* 2007;18:317-323. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17079694>.

472. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19332712>.

473. Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1990;323:940-945. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2169587>.

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

475. Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O, et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992;326:524-530. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1310160>.

476. 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:

477. Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, et al. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1210-1215. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8780630>.

478. 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-340S. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649445>.

479. Santana-Davila R, DeVos 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* 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25422491>.

480. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25150635>.

481. 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:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12177106>.

482. Belani CP, Choy H, Bonomi P, et al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol* 2005;23:5883-5891. Available at:

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

483. 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:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21747084>.

484. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19443340>.

485. Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol* 2003;21:3016-3024.

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

486. Smit EF, van Meerbeeck JP, Lianes P, et al. Three-arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group--EORTC 08975. *J Clin Oncol* 2003;21:3909-3917.

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

487. Zatloukal P, Petruzella L, Zemanova M, et al. Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. *Lung Cancer* 2004;46:87-98. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15364136>.

488. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3543-3551. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18506025>.

489. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22773800>.

490. 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:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22614966>.

491. 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:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22787411>.

492. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*

2006;355:2542-2550. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17167137>.

493. 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:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895137>.

494. Patel J, Socinski MA, Garon EB, et al. A randomized, open-label, phase 3, superiority study of pemetrexed (Pem)+carboplatin (Cb)+bevacizumab (B) followed by maintenance Pem+B versus paclitaxel (Pac)+Cb+B followed by maintenance B in patients (pts) with stage IIIB or IV non-squamous non-small cell lung cancer (NS-NSCLC) [abstract]. *J Thorac Oncol* 2012;7:Abstract LBPL1. Available at:
<http://journals.lww.com/jto/toc/2012/09004#-1657960090>.

495. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24733808>.

496. 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:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24145346>.

497. 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:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22511687>.

498. 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:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21536661>.

499. 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.

500. 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:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18520802>.

501. Lilenbaum R, Villaflor VM, Langer C, et al. Single-agent versus combination chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer and a performance status of 2: prognostic factors and treatment selection based on two large randomized clinical trials. *J Thorac Oncol* 2009;4:869-874. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19487960>.

502. 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:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23213095>.

503. 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:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23775961>.

504. Kelly K, Crowley J, Bunn PA, Jr., et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the

treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. J Clin Oncol 2001;19:3210-3218. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11432888>.

505. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2002;346:92-98. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11784875>.

506. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20930102>.

507. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21440325>.

508. Danson S, Middleton MR, O'Byrne KJ, et al. Phase III trial of gemcitabine and carboplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin or mitomycin, vinblastine, and cisplatin in patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma. Cancer 2003;98:542-553. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12879472>.

509. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16603599>.

510. Gronberg BH, Bremnes RM, Flotten O, et al. Phase III study by the Norwegian lung cancer study group: pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2009;27:3217-3224. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19433683>.

511. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15728229>.

512. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17922972>.

513. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12124835>.

514. Pujol JL, Breton JL, Gervais R, et al. Gemcitabine-docetaxel versus cisplatin-vinorelbine in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a phase III study addressing the case for cisplatin. Ann Oncol 2005;16:602-610. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15741225>.

515. Rizvi NA, Riely GJ, Azzoli CG, et al. Phase I/II trial of weekly intravenous 130-nm albumin-bound paclitaxel as initial chemotherapy in patients with stage IV non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2008;26:639-643. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18235124>.

516. Green MR, Manikhas GM, Orlov S, et al. Abraxane, a novel Cremophor-free, albumin-bound particle form of paclitaxel for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. Ann Oncol 2006;17:1263-1268. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16740598>.

517. 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:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22547591>.

518. Sandler AB, Johnson DH, Herbst RS. Anti-vascular endothelial growth factor monoclonals in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:4258s-4262s. Available at:

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

519. Giaccone G. Epidermal growth factor receptor inhibitors in the treatment of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3235-3242. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15886311>.

520. Khozin S, Blumenthal GM, Jiang X, et al. U.S. Food and Drug Administration approval summary: Erlotinib for the first-line treatment of metastatic non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor exon 19 deletions or exon 21 (L858R) substitution mutations. *Oncologist* 2014;19:774-779. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24868098>.

521. Sequist LV, Joshi VA, Janne PA, et al. Response to treatment and survival of patients with non-small cell lung cancer undergoing somatic EGFR mutation testing. *Oncologist* 2007;12:90-98. Available at:

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

522. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19692680>.

523. Inoue A, Kobayashi K, Usui K, et al. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27:1394-1400. Available at:

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

524. 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:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21670455>.

525. Jackman DM, Miller VA, Cioffredi LA, et al. Impact of epidermal growth factor receptor and KRAS mutations on clinical outcomes in previously untreated non-small cell lung cancer patients: results of an online tumor registry of clinical trials. *Clin Cancer Res* 2009;15:5267-5273. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19671843>.

526. 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:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22778317>.

527. Keedy VL, Temin S, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: epidermal growth factor receptor (EGFR) Mutation testing for patients with advanced non-small-cell lung cancer considering first-line EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy. *J Clin Oncol* 2011;29:2121-2127. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21482992>.

528. 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:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22547605>.

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

http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/7503.

530. FDA approves afatinib for advanced lung cancer. Oncology (Williston Park) 2013;27:813-814. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24133833>.

531. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. Lancet 2009;373:1525-1531. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19410716>.

532. Brahmer JR, Hammers H, Lipson EJ. Nivolumab: targeting PD-1 to bolster antitumor immunity. Future Oncol 2015;11:1307-1326. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25798726>.

533. Paz-Ares L, Horn L, Borghaei H, et al. Phase III, randomized trial (CheckMate 057) of nivolumab (NIVO) versus docetaxel (DOC) in advanced non-squamous cell (non-SQ) non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract]. J Clin Oncol 2015;33:Abstract LBA109. Available at: http://abstracts.asco.org/156/AbstView_156_154634.html.

534. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. N Engl J Med 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26028255>.

535. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26028407>.

536. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25704439>.

537. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25897158>.

538. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. J Clin Oncol 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25605845>.

539. Postow MA. Managing immune checkpoint-blocking antibody side effects. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2015;35:76-83. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25993145>.

540. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25891305>.

541. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24933332>.

542. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22266040>.

543. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22972369>.

544. Patel JD, Hensing TA, Rademaker A, et al. Phase II study of pemetrexed and carboplatin plus bevacizumab with maintenance pemetrexed and bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous

non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2009;27:3284-3289. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19433684>.

545. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21441299>.

546. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22341744>.

547. Paz-Ares LG, De Marinis F, Dediu M, et al. PARAMOUNT: Phase III study of maintenance pemetrexed (pem) plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC immediately following induction treatment with pem plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract]. J Clin Oncol 2011;29(Suppl 18):Abstract CRA7510. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/18_suppl/CRA7510.

548. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23835707>.

549. Paz-Ares L, De Marinis F, Dediu M, et al. PARAMOUNT: Final overall survival (OS) results of the phase III study of maintenance pemetrexed (pem) plus best supportive care (BSC) versus placebo (plb) plus BSC immediately following induction treatment with pem plus cisplatin (cis) for advanced nonsquamous (NS) non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract]. J Clin Oncol 2012;30(Suppl 18):Abstract

LBA7507. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/18_suppl/LBA7507.

550. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23835708>.

551. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24585722>.

552. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22949150>.

553. Perol M, Chouaid C, Milleron BJ, et al. Maintenance with either gemcitabine or erlotinib versus observation with predefined second-line treatment after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced NSCLC: IFCT-GFPC 0502 phase III study [abstract]. J Clin Oncol 2010;28(Suppl 15):Abstract 7507. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/7507.

554. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16569462>.

555. Fidias P, Novello S. Strategies for prolonged therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2010;28:5116-5123. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21041704>.

556. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11870177>.

557. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23401441>.

558. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol 2010;11:521-529. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20493771>.

559. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19767093>.

560. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21148615>.

561. Cohen MH, Johnson JR, Chattopadhyay S, et al. Approval summary: erlotinib maintenance therapy of advanced/metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). Oncologist 2010;15:1344-1351. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21148614>.

562. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19075278>.

563. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25138333>.

564. Stead LF, Hartmann-Boyce J, Perera R, Lancaster T. Telephone counselling for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2013;8:CD002850. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23934971>.

565. Stead LF, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2012;10:CD008286. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23076944>.

566. 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-250S. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649440>.

567. Patterson GA, Ginsberg RJ, Poon PY, et al. A prospective evaluation of magnetic resonance imaging, computed tomography, and mediastinoscopy in the preoperative assessment of mediastinal node status in bronchogenic carcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg 1987;94:679-684. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3669696>.

568. Gonzalez-Stawinski GV, Lemaire A, Merchant F, et al. A comparative analysis of positron emission tomography and mediastinoscopy in staging non-small cell lung cancer. J Thorac

Cardiovasc Surg 2003;126:1900-1905. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14688703>.

569. 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:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17687098>.

570. Meyers BF, Haddad F, Siegel BA, et al. Cost-effectiveness of routine mediastinoscopy in computed tomography- and positron emission tomography-screened patients with stage I lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 2006;131:822-829; discussion 822-829. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16580440>.

571. Dillemans B, Deneffe G, Verschakelen J, Decramer M. Value of computed tomography and mediastinoscopy in preoperative evaluation of mediastinal nodes in non-small cell lung cancer. A study of 569 patients. Eur J Cardiothorac Surg 1994;8:37-42. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8136168>.

572. Arita T, Kuramitsu T, Kawamura M, et al. Bronchogenic carcinoma: incidence of metastases to normal sized lymph nodes. Thorax 1995;50:1267-1269. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8553299>.

573. Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, et al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. N Engl J Med 2000;343:254-261. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10911007>.

574. 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.

575. Maziak DE, Darling GE, Inculet RI, et al. Positron emission tomography in staging early lung cancer: a randomized trial. Ann Intern

Med 2009;151:221-228, W-248. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19581636>.

576. Fischer B, Lassen U, Mortensen J, et al. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. N Engl J Med 2009;361:32-39. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19571281>.

577. De Wever W, Stroobants S, Coolen J, Verschakelen JA. Integrated PET/CT in the staging of nonsmall cell lung cancer: technical aspects and clinical integration. Eur Respir J 2009;33:201-212. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19118231>.

578. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1732943>.

579. Seely JM, Mayo JR, Miller RR, Muller NL. T1 lung cancer: prevalence of mediastinal nodal metastases and diagnostic accuracy of CT. Radiology 1993;186:129-132. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8416552>.

580. Kerr KM, Lamb D, Wathen CG, et al. Pathological assessment of mediastinal lymph nodes in lung cancer: implications for non-invasive mediastinal staging. Thorax 1992;47:337-341. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1609375>.

581. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8520780>.

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

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

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

585. Cerfolio RJ, Bryant AS, Ojha B. Restaging patients with N2 (stage IIIa) non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: a prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:1229-1235. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16733150>.

586. Darling GE, Maziak DE, Inculet 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21587082>.

587. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21963329>.

588. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21098770>.

589. Tournoy KG, Keller SM, Annema JT. Mediastinal staging of lung cancer: novel concepts. *Lancet Oncol* 2012;13:e221-229. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22554550>.

590. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16116534>.

591. Yasufuku K, Nakajima T, Motoori K, et al. Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography, and CT for lymph node staging of lung cancer. *Chest* 2006;130:710-718. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16963667>.

592. Ernst A, Eberhardt R, Krasnik M, Herth FJ. Efficacy of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of hilar lymph nodes for diagnosing and staging cancer. *J Thorac Oncol* 2009;4:947-950. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19590457>.

593. Rintoul RC, Tournoy KG, El Daly H, et al. EBUS-TBNA for the clarification of PET positive intra-thoracic lymph nodes-an international multi-centre experience. *J Thorac Oncol* 2009;4:44-48. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19096305>.

594. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21095301>.

595. Medford AR, Bennett JA, Free CM, Agrawal S. Mediastinal staging procedures in lung cancer: EBUS, TBNA and mediastinoscopy. *Curr Opin Pulm Med* 2009;15:334-342. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19395972>.

596. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7755752>.

597. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25180631>.

598. Rusch VW, Kraut MJ, Crowley J, et al. Induction chemoradiotherapy and surgical resection for non-small cell lung carcinomas of the superior sulcus (pancoast tumors): Mature results of Southwest Oncology Group trial 9416 (Intergroup trial 0160) [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003 22:Abstract 2548. Available at: http://www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=23&abstractID=103854.

599. Barnes JB, Johnson SB, Dahiya RS, et al. Concomitant weekly cisplatin and thoracic radiotherapy for Pancoast tumors of the lung: pilot experience of the San Antonio Cancer Institute. *Am J Clin Oncol* 2002;25:90-92. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11823705>.

600. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for non-small cell lung carcinomas of the superior sulcus: Initial results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:472-483. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11241082>.

601. Pourel N, Santelmo N, Naafa N, et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus 3D-conformal radiotherapy followed by surgery for stage IIB (superior sulcus T3N0)/III non-small cell lung cancer yields a high rate of pathological complete response. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33:829-836. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18367406>.

602. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12743155>.

603. Nakagawa T, Okumura N, Miyoshi K, et al. Prognostic factors in patients with ipsilateral pulmonary metastasis from non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;28:635-639. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16126398>.

604. Lee JG, Lee CY, Kim DJ, et al. Non-small cell lung cancer with ipsilateral pulmonary metastases: prognosis analysis and staging assessment. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33:480-484. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18249000>.

605. Oliaro A, Filosso PL, Cavallo A, et al. The significance of intrapulmonary metastasis in non-small cell lung cancer: upstaging or downstaging? A re-appraisal for the next TNM staging system. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:438-443; discussion 443. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18502660>.

606. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20400118>.

607. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11888775>.

608. Adebajo SA, Moritz DM, Danby CA. The results of modern surgical therapy for multiple primary lung cancers. *Chest* 1997;112:693-701. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9315801>.

609. 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:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15464469>.

610. 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:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10540672>.

611. Allen MS. Multiple benign lung tumors. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2003;15:310-314. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12973710>.

612. Asamura H. Multiple primary cancers or multiple metastases, that is the question. *J Thorac Oncol* 2010;5:930-931. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20581574>.

613. 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:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19376842>.

614. 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:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21729655>.

615. Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975;70:606-612. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/170482>.

616. 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:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17723810>.

617. 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:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20453687>.

618. 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:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11509268>.

619. Gibbs IC, Loo BW, Jr. CyberKnife stereotactic ablative radiotherapy for lung tumors. *Technol Cancer Res Treat* 2010;9:589-596. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21070081>.

620. 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:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19952025>.

621. Pearson FG, DeLarue NC, Ilves R, et al. Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with resectable cancer of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982;83:1-11. Available at:

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

622. Rice TW. Thoracoscopy in the staging of thoracic malignancies. In: Kaiser LR, Daniel TM, eds, eds. *Thoracoscopic Surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1993:153-162.

623. Gandara DR, Chansky K, Albain KS, et al. Long-term survival with concurrent chemoradiation therapy followed by consolidation docetaxel in stage IIIB non-small-cell lung cancer: a phase II Southwest Oncology Group Study (S9504). *Clin Lung Cancer* 2006;8:116-121. Available at:

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

624. Mina LA, Neubauer MA, Ansari RH, et al. Phase III trial of cisplatin (P) plus etoposide (E) plus concurrent chest radiation (XRT) with or without consolidation docetaxel (D) in patients (pts) with inoperable

stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): HOG LUN 01-24/USO-023--Updated results [abstract]. J Clin Oncol 2008;26 (Suppl 15):Abstract 7519. Available at:

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

625. Hanna NH, Neubauer M, Ansari R, et al. Phase III trial of cisplatin (P) plus etoposide (E) plus concurrent chest radiation (XRT) with or without consolidation docetaxel (D) in patients (pts) with inoperable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): HOG LUN 01-24/USO-023 [abstract]. J Clin Oncol 2007;25 (Suppl 18):Abstract 7512. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/7512.

626. Decker DA, Dines DE, Payne WS, et al. The significance of a cytologically negative pleural effusion in bronchogenic carcinoma. Chest 1978;74:640-642. Available at:

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

627. 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:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22878823>.

628. 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:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24894943>.

629. 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:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24355488>.

630. Raz DJ, Lanuti M, Gaissert HC, et al. Outcomes of patients with isolated adrenal metastasis from non-small cell lung carcinoma. Ann Thorac Surg 2011;92:1788-1792; discussion 1793. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21944257>.

631. Tanvetyanon T, Robinson LA, Schell MJ, et al. Outcomes of adrenalectomy for isolated synchronous versus metachronous adrenal metastases in non-small-cell lung cancer: a systematic review and pooled analysis. J Clin Oncol 2008;26:1142-1147. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18309950>.

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

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

634. 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:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23759129>.

635. Group NM-aC, Arriagada R, Auperin A, 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:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20338627>.

636. 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:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18202422>.

637. 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:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21831418>.

638. Langer CJ, Socinski MA, Patel JD, et al. Efficacy and safety of paclitaxel and carboplatin with bevacizumab for the first-line treatment of patients with nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC): Analyses based on age in the phase III PointBreak and E4599 trials [abstract]. J Clin Oncol 2013;31(Suppl 15):Abstract 8073. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/31/15_suppl/8073.

639. Burkes RL, Ginsberg RJ, Shepherd FA, et al. Induction chemotherapy with mitomycin, vindesine, and cisplatin for stage III unresectable non-small-cell lung cancer: results of the Toronto Phase II Trial. J Clin Oncol 1992;10:580-586. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1312587>.

640. 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:

641. Rusch VW, Albain KS, Crowley JJ, et al. Surgical resection of stage IIIA and stage IIIB non-small-cell lung cancer after concurrent induction chemoradiotherapy. A Southwest Oncology Group trial. J Thorac Cardiovasc Surg 1993;105:97-104; discussion 104-106. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8380477>.

642. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 1994;330:153-158. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8043059>.

643. 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.

644. 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.

645. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. Lancet 1998;352:257-263. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9690404>.

646. Decker RH, Langer CJ, Rosenzweig KE, et al. ACR Appropriateness Criteria(R) postoperative adjuvant therapy in non-small cell lung cancer. Am J Clin Oncol 2011;34:537-544. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21946673>.

647. Weisenburger TH, Graham MV, Sause WT, et al. Postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. Radiology 2000;215 Suppl:1295-1318. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11037548>.

648. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24139896>.

649. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23127371>.

650. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21892108>.

651. 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-454S. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649451>.
652. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24116349>.
653. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. Lancet 1999;354:99-105. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10408484>.
654. Ulaner GA, Lyall A. Identifying and distinguishing treatment effects and complications from malignancy at FDG PET/CT. Radiographics 2013;33:1817-1834. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24108564>.
655. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21495026>.
656. Gelb AF, Tashkin DP, Epstein JD, et al. Physiologic characteristics of malignant unilateral main-stem bronchial obstruction. Diagnosis and Nd-YAG laser treatment. Am Rev Respir Dis 1988;138:1382-1385. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2462389>.
657. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23165743>.
658. Chow E, Harris K, Fan G, et al. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. J Clin Oncol 2007;25:1423-1436. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17416863>.
659. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24051084>.
660. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23973202>.
661. Collen C, Christian N, Schallier D, et al. Phase II study of stereotactic body radiotherapy to primary tumor and metastatic locations in oligometastatic nonsmall-cell lung cancer patients. Ann Oncol 2014;25:1954-1959. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25114022>.
662. Tree AC, Khoo VS, Eeles RA, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. Lancet Oncol 2013;14:e28-37. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23276369>.
663. De Ruysscher 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22982655>.
664. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20381271>.
665. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23647748>.

666. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22056534>.

667. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23617949>.

668. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24162260>.

669. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21343556>.

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

671. 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.

672. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23154554>.

673. Casas A, Llombart A, Martin M. Denosumab for the treatment of bone metastases in advanced breast cancer. *Breast* 2013;22:585-592. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23759273>.

674. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12855610>.

675. Robinson SD, O'Shaughnessy JA, Cowey CL, Konduri K. BRAF V600E-mutated lung adenocarcinoma with metastases to the brain responding to treatment with vemurafenib. *Lung Cancer* 2014;85:326-330. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24888229>.

676. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23610105>.

677. Miller VA, Hirsh V, Cadranet 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22452896>.

678. Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004;304:1497-1500. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15118125>.

679. Peters S, Michielin O, Zimmermann S. Dramatic response induced by vemurafenib in a BRAF V600E-mutated lung adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2013;31:e341-344. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23733758>.

680. Planchard D, Mazieres J, Riely GJ, et al. Interim results of phase II study BRF113928 of dabrafenib in BRAF V600E mutation-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) patients [abstract]. *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl 15):Abstract 8009. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/31/15_suppl/8009.

681. Sakuma Y, Matsukuma S, Yoshihara M, et al. Distinctive evaluation of nonmucinous and mucinous subtypes of bronchioloalveolar carcinomas in EGFR and K-ras gene-mutation analyses for Japanese lung adenocarcinomas: confirmation of the correlations with histologic subtypes and gene mutations. *Am J Clin Pathol* 2007;128:100-108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17580276>.

682. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21933749>.

683. Roberts PJ. Clinical use of crizotinib for the treatment of non-small cell lung cancer. *Biologics* 2013;7:91-101. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23671386>.

684. Forbes SA, Bhamra G, Bamford S, et al. The Catalogue of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC). *Curr Protoc Hum Genet* 2008;Chapter 10:Unit 10 11. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18428421>.

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

686. Rekhtman N, Paik PK, Arcila ME, et al. Clarifying the spectrum of driver oncogene mutations in biomarker-verified squamous carcinoma of lung: lack of EGFR/KRAS and presence of PIK3CA/AKT1 mutations. *Clin Cancer Res* 2012;18:1167-1176. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22228640>.

687. Sandler A, Yi J, Dahlberg S, et al. Treatment outcomes by tumor histology in Eastern Cooperative Group Study E4599 of bevacizumab with paclitaxel/carboplatin for advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010;5:1416-1423. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20686429>.

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

689. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2455-2465. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22658128>.

690. Heist RS, Sequist LV, Engelman JA. Genetic changes in squamous cell lung cancer: a review. *J Thorac Oncol* 2012;7:924-933. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22722794>.

691. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2184-2191. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15169807>.

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

693. 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>.

694. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21119545>.

695. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19013107>.

696. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14691125>.

697. Soon YY, Stockler MR, Askie LM, Boyer MJ. Duration of chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. J Clin Oncol 2009;27:3277-3283. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19470938>.

698. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21904577>.

699. Riely GJ, Kris MG, Zhao B, et al. Prospective assessment of discontinuation and reinitiation of erlotinib or gefitinib in patients with acquired resistance to erlotinib or gefitinib followed by the addition of

everolimus. Clin Cancer Res 2007;13:5150-5155. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17785570>.

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

701. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25302160>.

702. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23816963>.

703. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23328549>.

704. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22257651>.

705. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19632948>.

706. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19680293>.

707. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21856766>.

708. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24070465>.

709. Weiss JM, Stinchcombe TE. Second-Line Therapy for Advanced NSCLC. *Oncologist* 2013;18:947-953. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23918070>.

710. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11551424>.

711. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561261>.

712. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10945489>.

713. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10880849>.

714. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18:2354-2362. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10856094>.

715. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10811675>.

716. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:1589-1597. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15117980>.

717. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123-132. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16014882>.

718. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24752335>.

719. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22703830>.

720. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17409993>.

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

722. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23883922>.

723. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24841974>.

724. Gregorc V, Novello S, Lazzari C, et al. Predictive value of a proteomic signature in patients with non-small-cell lung cancer treated with second-line erlotinib or chemotherapy (PROSE): a biomarker-stratified, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2014;15:713-721. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24831979>.

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

726. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21904578>.