

# IV 期原发性肺癌中国治疗指南(2020 年版)

中国医师协会肿瘤医师分会

通信作者: 石远凯, 国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室 100021, Email: syuankai@cicams.ac.cn

**【摘要】** 原发性肺癌是中国发病率和死亡率最高的恶性肿瘤,2015 年中国肺癌新发病例约 78.7 万例,死亡病例约 63.1 万例。由于侵袭性高,且缺乏有效的早期发现手段,导致中国大部分肺癌患者就诊时已是 IV 期。化疗是治疗 IV 期肺癌的基石,但疗效不佳。近年来,随着分子靶向治疗、免疫治疗的飞速发展,IV 期肺癌的治疗理念在不断发生变化,患者的生存也得到了很大改善。为了及时反映国内外 IV 期肺癌治疗的新进展,进一步提高中国 IV 期肺癌的规范化诊疗水平,中国医师协会肿瘤医师分会组织专家制定了《IV 期原发性肺癌中国治疗指南(2020 年版)》。

**【关键词】** 肺肿瘤; 诊断; 治疗; 规范

**基金项目:**“重大新药创制”科技重大专项(2017ZX09304015); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2016-I2M-1-001)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2020.01.001

## Clinical practice guideline for stage IV primary lung cancer in China (2020 version)

Chinese Association for Clinical Oncologists

Corresponding author: Shi Yuankai, Department of Medical Oncology, Beijing Key Laboratory of Clinical Study on Anticancer Molecular Targeted Drugs, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China, Email: syuankai@cicams.ac.cn

**【Abstract】 Objective** Primary lung cancer is the most common malignancy and the leading cause of cancer death in China, with an estimated 787 thousands incident cases and 631 thousands deaths in 2015. Due to its aggressive behavior and the absence of effective early screening methods, most patients with lung cancer in China are in stage IV when diagnosed. Chemotherapy is the cornerstone of advanced lung cancer, but its efficacy is unsatisfactory. In recent years, with the rapid development of molecular targeted therapy and immunotherapy, the treatment concept has continuously changed and survival for patients has also been greatly improved. In order to update the progress in the treatment of stage IV lung cancer worldwide timely, and further improve the level of standardized diagnosis and treatment of stage IV lung cancer in China, Chinese Association for Clinical Oncologists organized experts to formulate《Clinical Practice Guideline for Stage IV Primary Lung Cancer in China(2020 version)》.

**【Subject words】** Lung neoplasms; Diagnosis; Therapy

**Fund programs:** China National Major Project for New Drug Innovation (2017ZX09304015); CAMS Innovation Fund for Medical Sciences(2016-I2M-1-001)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2020.01.001

原发性肺癌(以下简称肺癌)是中国发病率和死亡率最高的恶性肿瘤。国家癌症中心 2019 年发布的数据显示,2015 年中国新发肺癌病例约为 78.7 万例,发病率为 57.26/10 万,位于恶性肿瘤发病率第 1 位;其中男性 52.0 万例,发病率为 73.90/10 万,居恶性肿瘤第 1 位;女性 26.7 万例,发病率为 39.78/10 万,居恶性肿瘤第 2 位。2015 年中国肺癌死亡人数约为 63.1 万例,死亡率为 45.87/10 万,位于恶性肿瘤死亡的第 1 位<sup>[1]</sup>。

国际肺癌研究协会(International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC)2015 年制定了第八版肺癌 TNM 分期。美国医疗保险监督、流行病学和最终结果数据库(SEER)显示,在初诊时约 57% 的肺癌患者已经发生了远处转移<sup>[2]</sup>。因此,IV 期患者的治疗是肺癌治疗体系的重要组成部分,也是近年来肺癌治疗领域研究进展最多的部分。病理诊断是肺癌诊断的金标准,基于遗传特征的分子分型使 IV 期肺癌的治疗步入了个体化分子靶向治疗时代,

2015 年世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 发表了新的肺肿瘤组织学分类<sup>[3]</sup>。与 2004 年版分类相比,其中一项最主要的变化就是在 IV 期肺癌患者的个体化治疗策略中强调了分子遗传学的作用。近年来以细胞程序性死亡受体 1 (programmed cell death protein 1, PD1) 和程序性死亡受体-配体 1 (programmed cell death-ligand 1, PD-L1) 为靶点的免疫检查点抑制剂开辟了肺癌的免疫治疗,取得令人瞩目的成果。

为了及时反映国内外 IV 期肺癌治疗的新进展,进一步规范和提高我国 IV 期肺癌的治疗水平,改善患者的预后,中国医师协会肿瘤医师分会在《中国晚期原发性肺癌诊疗专家共识(2016 年)》<sup>[4]</sup>的基础上,组织专家制定了《IV 期原发性肺癌中国治疗指南(2020 年版)》。

### 一、临床表现

IV 期肺癌患者可出现刺激性干咳、咯血、胸痛、发热和气促等。当肿瘤在胸内蔓延及周围组织时,可导致声音嘶哑、上腔静脉阻塞综合征、霍纳氏综合征、胸腔积液和心包积液等。远处转移至脑、骨、肝、肾上腺及其他器官时,可引起相应器官转移的临床表现。另外,部分患者可出现副肿瘤综合征,包括库欣综合征、抗利尿激素分泌异常综合征、高钙血症、类癌综合征和继发增殖性骨关节病等,甚至有少数患者以恶液质状态为首表现。

### 二、体格检查

部分 IV 期肺癌患者可出现杵状指(趾)、男性乳腺增生、皮肤黝黑或皮炎、共济失调和声音嘶哑等征象。体检发现声带麻痹、上腔静脉阻塞综合征和霍纳氏综合征等表现时,需警惕肺癌局部侵犯及转移。出现皮下结节和锁骨上淋巴结肿大等需除外远处转移。

### 三、辅助检查

#### (一) 实验室检查

1. 一般检查:患者在治疗前,应行血常规、肝肾功能等实验室检查和心电图检查,以评估患者的身体状况以及是否适于采取相应的治疗措施。对于行有创检查或手术治疗的患者,还需行凝血功能检测以及甲、乙、丙型肝炎、梅毒、艾滋病检查,以明确是否存在相应传染性病原体携带或疾病状态。

2. 肿瘤标志物:肺癌相关的血清肿瘤标志物包括癌胚抗原、糖类抗原(carbohydrate antigen, CA) 125、CA153、细胞角蛋白片段 19 和鳞状上皮细胞癌抗原等,小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)具有神经内分泌特点,与促胃泌素释放肽前体、神经

元特异性烯醇化酶、肌酸激酶 BB 以及嗜铬蛋白 A (CgA) 等相关,可作为监测治疗反应和早期复发的辅助指标,联合使用可提高其在临床应用中的灵敏度和特异度。

3. 血清表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR) 基因突变检测:与肿瘤组织比较,循环肿瘤 DNA(circulating tumor DNA, ctDNA) 中 EGFR 基因突变检测具有高度特异性,IGNITE、IPASS 和 IFUM 研究<sup>[5-7]</sup>中的特异度分别为 100%、99.8% 和 97.2%;但灵敏度相对较低,分别为 43.1%、65.7% 和 49.6%,这可能与肿瘤分期、血液标本处理和检测方法差异等有关。欧洲药品管理局 2014 年 9 月 25 日批准,当难以获取肿瘤组织样本时,可采用外周血 ctDNA 作为补充标本评估 EGFR 基因突变状态,以明确可能从吉非替尼治疗中获益的非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者。中国食品药品监督管理局(Chinese Food and Drug Administration, CFDA) 于 2015 年 2 月 13 日批准吉非替尼说明书进行更新,在推荐所有 NSCLC 患者的肿瘤组织均应进行 EGFR 基因突变检测基础上,补充了如果肿瘤标本不可评估,可使用从血液(血浆)标本中获得的 ctDNA 进行评估,以明确最可能从吉非替尼治疗中受益的 NSCLC 患者。因此,血液(血浆)标本检测 ctDNA 评估 EGFR 基因突变状态是选择表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs) 治疗的补充检测手段。

#### (二) 影像检查

肺癌的影像检查方法主要包括:X 线胸片、计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、超声、核素显像、正电子发射计算机断层扫描(positron emission tomography/computed tomography, PET-CT) 等方法。主要用于 IV 期肺癌诊断、分期、再分期、疗效监测和预后评估等。

1. 胸部 X 线检查:X 线胸片是发现 IV 期肺癌的常用手段,也是 IV 期肺癌治疗前后基本的影像学检查方法。

2. 胸部 CT 检查:胸部 CT 对于 IV 期肺癌诊断、分期、疗效评价及治疗后随访具有重要意义,是肺癌最主要和最常用的影像检查方法。无禁忌证的患者一般应予静脉碘对比增强,以区别肿瘤病灶与邻近的血管和软组织、观察大血管受侵等。建议用螺旋 CT 常规以 5 mm 层厚扫描;若需要行大血管、气道、

肺病变多平面重组和三维重建以及药物临床试验需要进行精确疗效评估时,建议加做 $\leq 1.25$  mm 连续层厚重建(CT 薄层重建)。对于疗效评估,常规需要在固定的窗宽和窗位(如肺窗或者纵隔窗)测量病灶。

**3. MRI 检查:** MRI 特别适用于判定脑、脊髓有无转移。另外, MRI 检查可用于判定胸壁或纵隔是否受侵;显示肺上沟瘤与臂丛神经及血管的关系。对于禁忌注射碘造影剂的患者, MRI 是观察纵隔、肺门大血管受侵情况及淋巴结肿大的首选检查方法。

**4. 超声检查:** 超声主要用于发现腹部实质性重要器官以及腹腔、腹膜后淋巴结有无转移,也用于双侧锁骨上淋巴结的检查;超声还常用于胸腔积液和心包积液抽取时的定位、超声引导下的胸腔或心包积液穿刺引流,亦可用于导引穿刺活检(有肺气或骨骼遮挡不适合)。

**5. 放射性核素骨扫描检查:** 放射性核素骨扫描用于判断肺癌骨转移的常规检查。当骨扫描检查提示骨可疑转移时,对可疑部位进行 MRI、CT 或 PET-CT 等检查验证,并判断局部转移病变增生或破坏改变及程度。

**6. PET-CT 检查:** PET-CT 是肺癌诊断、分期与再分期、疗效评价和预后评估的最佳方法。

### (三)内窥镜检查

内窥镜检查可获取细胞学和组织学诊断,主要包括支气管镜检查、经支气管针吸活检术(transbronchial needle aspiration, TBNA)、超声支气管镜引导的 TBNA、经支气管肺活检术、支气管镜下冷冻活检、电磁导航支气管镜、纵隔镜检查法和胸腔镜检查。

### (四)其他检查技术

痰和肺泡灌洗液及浆膜腔积液细胞学检查、经胸壁肺内肿物及纵隔肿瘤穿刺针吸活检术、胸腔穿刺术、胸膜活检术、浅表淋巴结和皮下转移结节活检术是 IV 期肺癌诊断的重要方法。

## 四、病理诊断

### (一)标本固定标准

使用 10% 中性缓冲福尔马林固定液,避免使用含有重金属的固定液,固定液量应大于等于所固定标本体积的 10 倍,常温固定。标本从离体到固定时间不宜超过 30 min。活检标本直接放入固定液,支气管镜活检标本的固定时间为 6~24 h,手术切除标本的固定时间为 12~48 h。

不同类型细胞学标本制片固定应采用 95% 乙醇固定液,时间不宜少于 15 min,或采用非妇科液基细胞学固定液,固定时间和方法可按说明书进行操作;所有细胞学标本应尽量制作福尔马林固定石蜡

包埋细胞学蜡块。将细胞学标本离心沉淀置于包埋盒中,后续操作同组织学标本制作蜡块流程。

### (二)标本大体描述及取材要求

活检标本核对无误后将送检组织全部取材。

### (三)取材后标本处理原则和保留时限

取材剩余组织保存在标准固定液中,并始终保持充分的固定液量和甲醛浓度,以备在病理诊断报告签发后接到临床反馈信息时复查大体标本或补充取材。剩余标本处理的时限建议在病理诊断报告签发 1 个月后,未接到临床反馈信息,未发生因外院会诊意见分歧而要求复审等情形后,由医院自行按相关流程处理。

### (四)组织病理诊断

小的组织标本用于肺癌病理诊断主要解决有无肿瘤及肿瘤类型,对于形态不典型的病例或晚期不能手术的患者病理诊断需结合免疫组化染色尽可能进行亚型分类,尽量避免使用非小细胞肺癌-非特殊类型(non-small cell lung cancer-not otherwise specified, NSCLC-NOS)的诊断。

### (五)病理报告内容

临床信息包括姓名、性别、年龄、病历号、送检科室、病变部位、活检方式或手术方式、相关肿瘤史和治疗史。大体描述内容包括标本类型、肿瘤大小、与支气管或胸膜的关系、其他伴随病变或多发病变、切缘。诊断内容包括肿瘤部位、组织学亚型。

### (六)免疫组化和特殊染色

腺癌与鳞状细胞癌鉴别的免疫组化标志物宜选用 TTF-1、Napsin-A、p63、P40 和 CK5/6;神经内分泌肿瘤标志物宜选用 CD56、Syn、CgA、Ki-67 和 TTF-1,在具有神经内分泌形态学特征基础上,至少有一种神经内分泌标志物明确为阳性,阳性细胞数应 $>10\%$ 肿瘤细胞量才可诊断神经内分泌肿瘤;细胞内黏液物质的鉴别宜进行黏卡、AB-PAS 特殊染色;可疑累及胸膜时应进行弹力纤维特殊染色确认。

### (七)分子病理检测<sup>[8]</sup>

对于 IV 期 NSCLC 中的肺腺癌或含腺癌成分的其他类型肺癌,应在诊断的同时常规进行 EGFR 基因突变和间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)融合基因检测。如有必要可进行 c-ros 原癌基因 1 酪氨酸激酶(c-ros oncogene 1 receptor tyrosine kinase, ROS1)融合基因及 RET 融合基因、鼠类肉瘤病毒癌基因(kisten ratsarcoma riral oncogene homolog, KRAS)、鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌同源体 B(v-raf murine sarcoma viral oncogene

homolog B, BRAF) 基因 V600E、人类表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER-2) 基因突变、MET 基因高水平扩增及 MET 基因 14 号外显子跳跃缺失突变等分子检测。

1. EGFR 基因突变检测:推荐所有病理诊断为肺腺癌、含有腺癌成分的 NSCLC 患者进行 EGFR 基因突变检测,建议对于小的组织标本诊断或不吸烟的鳞癌患者也进行检测。

(1)EGFR 基因突变检测的标本和处理方法:手术切除和活检的组织标本是最常见的用于 EGFR 基因突变检测的标本类型,建议优先选择组织标本进行检测,规范处理的组织标本可以满足检测要求。原发灶和转移灶的组织标本均可用于 EGFR 基因突变检测,细胞学标本也可以用于检测。

应规范不同标本的处理方法,组织标本的固定应使用 4% 中性缓冲甲醛固定液或 10% 中性缓冲福尔马林固定液,避免使用酸性及含有重金属离子的固定液。活检组织标本一般固定 6~24 h,手术切除标本需固定 12~48 h。

肿瘤组织切片应由病理医师审阅复核,评估肿瘤细胞含量,必要时在显微镜下定位标出肿瘤组织区域,进行人工切割刮取组织,以保证有足量的肿瘤细胞提取 DNA。对于肿瘤细胞数量不达标的样本应重新采集。

(2)EGFR 基因突变检测方法:目前,检测 EGFR 基因突变最常用的方法是直接测序法和扩增阻遏突变系统 (amplification refractory mutation system, ARMS)。建议使用权威机构批准上市的 EGFR 基因突变检测试剂盒。

近年来,随着高通量技术的发展,多项研究采用二代测序 (next generation sequencing, NGS) 对 IV 期 NSCLC 的肿瘤组织或血液进行多基因检测,发现目前可作为治疗靶点的基因突变,如:EGFR 基因敏感突变、EGFR T790M 突变、KRAS 基因突变、HER2 基因突变、ALK 基因融合、ROS1 基因融合、BRAF V600E 基因突变、RET 基因融合、MET 基因扩增和 MET-14 基因外显子跳跃性突变等。NGS 的应用节省了检测样本、提高了临床检测效率,可更加精准的指导 NSCLC 的治疗。但由于成本较高、技术相对复杂,同时缺乏 NGS 质控和行业规范等因素限制了该技术的临床常规使用。

检测应包括患者的基本个人信息、病历号、病理诊断、标本类型、肿瘤细胞含量 (如肿瘤细胞数量或百分比)、检测方法和检测结果,同时标明标本接收

日期和报告日期,由检测员和另一位有经验的医师审核并出具报告。检测结果中 EGFR 基因突变类型应采用国际通用的人类基因组变异协会命名法则命名。

2. 第一代、第二代 EGFR-TKI 耐药后的分子病理检测:第一代、第二代 EGFR-TKI 治疗失败的患者在条件允许的情况下应再活检取肿瘤组织,明确病变组织类型,如果为 NSCLC,建议进行 EGFR T790M 基因突变、MET 基因扩增、HER2 基因扩增、PIK3CA 基因突变、BRAF V600E 基因突变和 ERK 基因扩增等检测。对于无法获取肿瘤组织的患者,可用外周血提取 ctDNA 行 EGFR T790M 基因突变检测,常用方法包括 ARMS、Super-ARMS 法和 NGS 等。

3. ALK 融合基因检测:推荐所有病理诊断为肺腺癌、含有腺癌成分的 NSCLC 患者进行 ALK 融合基因检测。

ALK 融合基因检测的标本类型:肿瘤原发或转移部位的组织或细胞学标本均可进行 ALK 融合基因检测,标本处理的要求与 EGFR 基因突变检测相同。

无论采用哪种标本类型,均应保证足够的肿瘤细胞,尽量排除非肿瘤组织和细胞。石蜡组织切片厚度一般为  $(5 \pm 1) \mu\text{m}$ 。

ALK 融合基因检测方法:目前用于 ALK 融合基因的检测方法主要有荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH)、免疫组织化学 (immunohistochemistry, IHC) 和逆转录-聚合酶链反应 (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) 等。FISH 能特异和灵敏地检测出 ALK 融合基因,是目前检测 ALK 融合基因的经典方法,在克唑替尼上市时被美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准为 ALK 融合基因阳性 NSCLC 的伴随诊断方法。FISH 探针包括分离探针和融合探针,分离探针与克唑替尼疗效显示较好的相关性。RT-PCR 能够灵敏地检测出已知类型的融合基因。CFDA 批准的 IHC 技术平台与 FISH 具有高度的检测一致性。

分离探针标记的 FISH 技术、经权威机构批准的 RT-PCR 及 IHC 技术平台均可用于 ALK 融合基因的检测,其他 IHC 检测平台可成为 ALK 融合基因的初筛手段,建议以 FISH 或 RT-PCR 方法确认。

在检测报告中需要注明检测方法、检测平台, FISH 法需要注明肿瘤细胞数及阳性细胞比例。对患者和标本等信息的要求同 EGFR 基因突变检测部分。

4. ROS1 融合基因检测:推荐所有腺癌或含有腺癌成分的晚期 NSCLC 患者,应在诊断时常规进行

ROS1 融合基因检测。对于小活检标本或不吸烟的鳞状细胞癌患者也应进行 ROS1 融合基因检测。

ROS1 融合基因检测方法:与 ALK 融合基因检测类似,目前用于 ROS1 融合基因的检测方法有 3 种:FISH、RT-PCR 和 IHC。但 ROS1 IHC 结果不能直接指导临床用药。ROS1 IHC 检测结果阳性的患者,需进一步进行 RT-PCR 或 FISH 检测确认。ROS1 融合基因检测的具体方法详见《ROS1 阳性非小细胞肺癌诊断病理专家共识》<sup>[9]</sup>。

5. PD-L1 表达检测:多项临床研究结果显示,PD-L1 表达水平与 PD1/PD-L1 抑制剂治疗的疗效相关。PD-L1 检测标本类型可分为手术切除和活检标本,目前推荐的 PD-L1 检测方法为 IHC。IHC 方法检测 PD-L1 表达水平在临床推广及应用方面存在一定困难,例如,不同 PD-1/PD-L1 抑制剂需要不同的 PD-L1 IHC 试剂盒进行检测;不同的 PD-L1 IHC 检测试剂盒评价标准、阈值、检测平台有所差异等。目前,FDA 批准的 PD-L1 试剂盒包括:Dako 公司研发的 22C3 和 28-8,以及 Ventana 公司研发的 SP263 和 SP142。中国尚缺乏 PD-L1 检测的指南或共识。2019 年 8 月 30 日,国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)批准 Dako 公司的 PD-L1 IHC 22C3 检测试剂盒上市,这是在中国批准上市的首个 PD-L1 检测试剂盒。

进行分子病理检测时,肿瘤组织标本的处理和质量控制均应由有经验的病理科医师负责,所有标本均应在尽量短的时间内进行检测,在进行切片时应有措施避免不同病例的病理组织间的交叉污染。

## 五、分期

### (一) NSCLC

目前,NSCLC 的分期采用 IASLC 2015 年第八版分期标准。第八版分期标准中 IV 期肺癌的定义为:任何 T,任何 N 和 M1a/b/c。M1a 包括胸膜播散(恶性胸腔积液、心包积液或胸膜结节)以及对侧肺叶出现孤立性癌结节;M1b 包括远处单个器官的孤立转移(包括单个非区域淋巴结的转移);M1c 包括远处单个或多个器官多发转移<sup>[10]</sup>。

### (二) SCLC

目前,SCLC 的分期可采用美国退伍军人肺癌协会提出的局限期和广泛期分期方法。广泛期为病变超出同一侧胸腔,包括恶性胸腔积液、心包积液及远处转移<sup>[11]</sup>。近年来 IASLC 建议,SCLC 同时采用 NSCLC 的 TNM 分期,广泛期患者均为 IV 期(任何 T,任何 N, M1a/b/c),或者 T3~4(T3:肿瘤最大径>

5 cm且 $\leq 7$  cm;直接侵犯以下任何一个器官:胸壁、膈神经、心包;同一肺叶出现孤立性癌结节;符合以上任何一个条件即为 T3。T4:肿瘤最大径 $>7$  cm;无论大小,侵犯以下任何一个器官:纵隔、膈肌、心脏、大血管、喉返神经、隆突、气管、食管、椎体;同侧不同肺叶内孤立癌结节)由于肺部多发癌结节或肿瘤(癌结节)体积太大而不能包含在一个可接受的照射野中。

## 六、治疗

### (一) 治疗原则

IV 期肺癌应采用以全身治疗为主的综合治疗原则,根据患者的病理类型、分子遗传学特征和机体状态制定个体化的治疗策略,以期达到最大程度地延长患者生存时间、控制疾病进展速度、提高生活质量。

1. IV 期 NSCLC 的治疗:IV 期 NSCLC 的治疗原则是以全身治疗为主的综合治疗。在一线治疗前应首先获取肿瘤组织,明确病理分型和分子遗传学特征,根据检测结果决定治疗方案。

#### (1) 一线治疗

a. EGFR 基因敏感突变阳性的患者推荐 EGFR-TKIs 治疗,ALK 融合基因阳性的患者推荐 ALK-TKIs 治疗,ROS-1 融合基因阳性的患者推荐克唑替尼治疗。由于各种原因一线治疗无法使用上述相应靶向药物的患者,应当选择含铂两药方案化疗。

b. EGFR 基因敏感突变阴性、ALK 融合基因阴性且 PD-L1  $\geq 50\%$  的局部晚期或转移性 NSCLC 患者,如果美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体力状况(performance status, PS)评分为 0~2 分,一线推荐帕博利珠单抗单药治疗,也可选择帕博利珠单抗联合培美曲塞和铂类药物化疗(针对非鳞 NSCLC)或帕博利珠单抗联合紫杉醇或紫杉醇(白蛋白结合型)和铂类药物化疗(针对肺鳞癌)。

c. EGFR 基因敏感突变阴性、ALK 融合基因阴性且 PD-L1 为 1%~49%,如果 ECOG PS 评分为 0~1 分,推荐帕博利珠单抗联合含铂两药方案化疗,也可选择帕博利珠单抗单药治疗。

d. EGFR 基因敏感突变阴性、ALK 融合基因阴性且 PD-L1  $< 1\%$ ,如果 ECOG PS 评分为 0~1 分,推荐帕博利珠单抗联合含铂两药方案化疗。

e. 对于 EGFR 基因敏感突变阴性、ALK 融合基因阴性或突变状况未知的患者,无论 PD-L1 表达状态如何,如果 ECOG PS 评分为 0~1 分,若由于各种原因无法一线应用帕博利珠单抗单药或联合含铂两药方案化疗,应当采取含铂两药方案化疗。对不适

合铂类药物治疗的患者,可考虑非铂类两药联合方案化疗。ECOG PS 评分为 2 分的患者应考虑给予非铂单药化疗。对于合适的患者,可以考虑化疗联合贝伐珠单抗或重组人血管内皮抑素治疗。

f. ECOG PS 评分 $\geq 3$  的患者不建议使用细胞毒类药物化疗,建议采用最佳支持治疗。

## (2) 二线治疗

a. EGFR 基因敏感突变的患者,如果一线和维持治疗时没有应用 EGFR-TKIs,二线治疗时应优先应用 EGFR-TKIs;对于一线应用吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼、阿法替尼和达可替尼治疗后耐药且伴 EGFR T790M 基因突变的患者,首选奥希替尼;对于一线应用奥希替尼治疗后进展的患者,建议全身化疗。

b. ALK 融合基因阳性的患者,如果一线应用克唑替尼治疗后进展,二线治疗可选择阿来替尼、塞瑞替尼;如果一线应用阿来替尼治疗后进展,二线治疗推荐应用全身化疗。

c. ROS-1 融合基因阳性的患者,一线治疗应用克唑替尼后进展者,二线治疗建议全身化疗。

d. 对于 EGFR 基因敏感突变阴性和 ALK 融合基因阴性、一线接受含铂方案化疗后进展的患者,二线治疗推荐纳武利尤单抗单药或其他化疗方案。

## (3) 三线治疗

a. 对于 EGFR 基因敏感突变或 ALK 融合基因阳性的患者,如果一、二线治疗未接受相应靶向药物治疗,三线治疗推荐接受相应靶向药物治疗;如果接受过相应标准靶向药物治疗、且接受过 2 种系统化疗后出现进展或复发,三线治疗推荐应用安罗替尼。

b. 对于 EGFR 基因敏感突变阴性或 ALK 融合基因阴性、既往接受过至少 2 种系统化疗后出现进展或复发的患者,三线治疗推荐安罗替尼。

在全身治疗基础上针对具体的局部情况,可以选择恰当的局部治疗方法以求改善症状、提高生活质量。

2. 广泛期 SCLC 的治疗:广泛期 SCLC 应采用化疗为主的综合治疗。

(1) 一线治疗:一线治疗推荐 EP 方案(依托泊苷联合顺铂)、EC 方案(依托泊苷联合卡铂)、IP 方案(伊立替康联合顺铂)、IC 方案(伊立替康联合卡铂)。化疗有效患者可考虑行预防性全脑照射(prophylactic cranial irradiation, PCI)治疗。如果化疗有效、远处转移病灶得到控制且一般情况尚好者,可行胸部病变放疗。

(2) 二线治疗:二线治疗推荐参加临床试验,或根据复发时间选择治疗方案,对于 6 个月内复发进

展、体力状况允许的患者,可选择的二线治疗包括伊立替康、紫杉醇、多西他赛、替莫唑胺等单药治疗;对于 6 个月后复发进展的患者,建议采取原一线方案治疗。

(3) 三线治疗:对于既往至少接受过 2 种化疗方案治疗后进展或复发的患者,三线治疗建议选择安罗替尼。

## (二) 内科治疗

### 1. IV 期 NSCLC 的化疗

(1) 一线化疗:在中国,长春瑞滨、吉西他滨、多西他赛、紫杉醇、培美曲塞联合铂类药物是最常见的含铂两药联合化疗方案<sup>[12]</sup>。对于非鳞 NSCLC,培美曲塞联合顺铂方案疗效明显优于吉西他滨联合顺铂方案,且耐受性更好。2014 年 5 月 4 日,CFDA 批准培美曲塞联合顺铂应用于局部晚期或转移性非鳞 NSCLC 患者的治疗。

紫杉醇(白蛋白结合型)联合卡铂是一个新的一线治疗晚期 NSCLC 的有效方案。Ⅲ期临床试验结果显示,对于晚期肺鳞癌患者紫杉醇(白蛋白结合型)联合卡铂方案的总有效率明显高于紫杉醇联合卡铂方案,而对于非鳞 NSCLC 患者两个方案的总有效率相似。亚组分析显示,对于年龄 $> 70$  岁的老年患者,与紫杉醇联合卡铂方案比较,紫杉醇(白蛋白结合型)联合卡铂方案显著延长了总生存期(overall survival, OS)。除此以外,紫杉醇(白蛋白结合型)严重周围神经毒性及中性粒细胞减少的发生率明显低于紫杉醇<sup>[13]</sup>。因此,2012 年 10 月 11 日美国 FDA 批准紫杉醇(白蛋白结合型)与卡铂联合应用于晚期 NSCLC,但目前中国 NMPA 尚未批准该药应用于晚期 NSCLC。

目前 NSCLC 患者常用的一线化疗方案见表 1。

(2) 维持治疗:对一线化疗达到疾病控制[完全缓解(complete remission, CR)+部分缓解+稳定]的 IV 期 NSCLC 患者,可选择维持治疗。按照是否沿用一线化疗方案中的药物,将维持治疗分为同药维持治疗和换药维持治疗两种方式。可以用于同药维持治疗的化疗药物有培美曲塞(非鳞癌)、吉西他滨,换药维持治疗的药物有培美曲塞(非鳞癌)或多西他赛。培美曲塞用于 IV 期非鳞 NSCLC 换药维持治疗的研究结果显示,一线含铂两药方案化疗后培美曲塞维持治疗可延长无进展生存期(progression-free survival, PFS)和 OS,IV 期非鳞 NSCLC 患者培美曲塞联合顺铂化疗后培美曲塞同药维持治疗较安慰剂明显延长 OS<sup>[14]</sup>。多西他赛用于维持治疗的研究结果显示,仅 PFS 获益,并未获得 OS 的延长<sup>[15]</sup>。

表 1 非小细胞肺癌患者常用的一线化疗方案

化疗方案 <sup>a</sup>	剂量(mg·m <sup>-2</sup> ·d <sup>-1</sup> )	用药时间	用药间隔时间及周期
NP 方案			
长春瑞滨	25	第 1,8 天	21 d 为 1 个周期,共 4~6 个周期
顺铂	80	第 1 天	
TP 方案			
紫杉醇	135~175	第 1 天	21 d 为 1 个周期,共 4~6 个周期
顺铂	75	第 1 天	
或卡铂	AUC=5~6	第 1 天	
GP 方案			
吉西他滨	1 250	第 1,8 天	21 d 为 1 个周期,共 4~6 个周期
顺铂	75	第 1 天	
或卡铂	AUC=5~6	第 1 天	
DP 方案			
多西他赛	75	第 1 天	21 d 为 1 个周期,共 4~6 个周期
顺铂	75	第 1 天	
或卡铂	AUC=5~6	第 1 天	
PC 方案			
培美曲塞	500	第 1 天	21 d 为 1 个周期,共 4~6 个周期
顺铂	75	第 1 天	
或卡铂	AUC=5~6	第 1 天	

注:AUC:即药时曲线下面积;<sup>a</sup>药物剂量为国外应用剂量,具体药物剂量和用药时间经治医师应根据患者体质及药物不良反应进行调整

(3)二线和(或)三线化疗:二线化疗可选择多西他赛或吉西他滨,对于非鳞 NSCLC 可选择培美曲塞。三线治疗可选择参加临床试验或给予最佳支持治疗。

## 2. 广泛期 SCLC 的化疗

(1)一线化疗:SCLC 的生物学特性不同于其他组织学类型的肺癌,诊断时局限期患者占 1/3,广泛期患者占 2/3。化疗是广泛期 SCLC 最主要的治疗手段,是广泛期 SCLC 患者的一线标准治疗。对于 ECOG PS 评分为 0~2 分者,推荐的一线化疗方案有 EP、EC、IP 或 IC 方案。临床试验结果显示,对于未经治疗的广泛期 SCLC 患者,IP 方案在疗效上不劣于 EP 方案<sup>[16]</sup>。广泛期 SCLC、ECOG PS 评分为 3~4 分者,可在最佳支持治疗的基础上,根据患者的肿瘤情况、机体状况、患者及家属的意愿等进行综合分析,权衡利弊,谨慎地选择治疗方案,可能的选择包括单药化疗、减少剂量的联合化疗、必要时联合局部放疗等。ECOG PS 评分为 3~4 分、体重下降、病变广泛以及乳酸脱氢酶升高等往往提示预后差。一线化疗后如果全身播散病灶少、治疗后疾病控制良好、ECOG PS 评分为 0~2 分者,经选择的患者可进行胸部放疗;一线治疗达 CR、ECOG PS 评分为 0~2 分者,可考虑 PCI。目前 SCLC 患者常用的一线化疗方案见表 2。

(2)二线和(或)三线化疗:一线化疗后或化疗期间出现疾病进展的广泛期 SCLC 患者,选择二线化疗或参加临床试验。临床上将复发患者分为

3 类:①难治性复发:一线化疗过程中疾病进展;②耐药复发:一线化疗结束后 3 个月内疾病进展;③敏感复发:一线化疗结束 3 个月以后疾病进展。

二线化疗的疗效与患者对一线化疗的反应及从一线化疗到疾病复发的时间有关。总体上,二线化疗的有效率和缓解期均不如一线化疗,一线化疗有效者病情进展后再次化疗更可能获益,难治或耐药复发患者对大多数药物的疗效差,有效率≤10%,敏感复发者的预期有效率约为 25%。3 个月内疾病复发进展的患者推荐参加临床试验。3~6 个月内复发者推荐拓扑替康、伊立替康、吉西他滨或紫杉醇治疗。6 个月后疾病进展者可选择初始治疗的化疗方案。

对于二线化疗后复发的患者,如果不适合应用安罗替尼,可以选择参加临床试验或者最佳支持治疗。

## 3. 抗血管生成药物治疗

(1)重组人血管内皮抑素(rh-endostatin,恩度):Ⅲ期临床试验<sup>[17]</sup>结果显示,在长春瑞滨联合顺铂方案一线化疗的基础上联合恩度,能显著提高晚期 NSCLC 患者的有效率、延长中位至疾病进展时间,两组患者之间的不良反应无显著差异。2006 年 7 月 24 日 CFDA 批准重组人血管内皮抑素联合长春瑞滨和顺铂用于晚期 NSCLC 患者的治疗。

(2)贝伐珠单抗(Bevacizumab):ECOG 4599 研究<sup>[18]</sup>和 BEYOND 研究<sup>[19]</sup>结果均显示,在紫杉醇联合卡铂方案一线化疗的基础上,联合贝伐珠单抗化

表 2 小细胞肺癌患者常用的一线化疗方案

化疗方案 <sup>a</sup>	剂量(mg·m <sup>-2</sup> ·d <sup>-1</sup> )	用药时间	用药间隔时间及周期
EP 方案			
依托泊苷	100	第 1~3 天	21 d 为 1 个周期,共 4~6 个周期
顺铂	80	第 1 天	
或卡铂	AUC=5~6	第 1 天	21 d 为 1 个周期,共 4~6 个周期
或依托泊苷	120	第 1~3 天	
顺铂	60	第 1 天	
IP 方案			
伊立替康	60	第 1,8,15 天	21 d 为 1 个周期,共 4~6 个周期
顺铂	60	第 1 天	
或伊立替康	65	第 1,8 天	21 d 为 1 个周期,共 4~6 个周期
顺铂	30	第 1,8 天	
或伊立替康	50	第 1,8,15 天	21 d 为 1 个周期,共 4~6 个周期
卡铂	AUC=5~6	第 1 天	

注:AUC:即药时曲线下面积;<sup>a</sup>药物剂量为国外应用剂量,具体药物剂量和用药时间经治医师应根据患者体质及药物不良反应进行调整

疗之后再行贝伐珠单抗进行维持治疗,能显著延长晚期非鳞 NSCLC 的 OS 和 PFS。AVAPERL 研究结果显示,培美曲塞联合顺铂和贝伐珠单抗化疗 4 个周期后用培美曲塞联合贝伐珠单抗两药维持较贝伐珠单抗单药维持更能明显延长患者的 PFS<sup>[20]</sup>。2015 年 7 月 9 日 CFDA 批准贝伐珠单抗联合卡铂和紫杉醇用于不可切除的晚期、转移性或复发性非鳞 NSCLC 患者的一线治疗。

(3)安罗替尼:ALTER0303 研究结果显示,对于晚期 NSCLC 三线及以上治疗,与安慰剂组相比,安罗替尼组的 PFS 和 OS 显著延长<sup>[21]</sup>。2018 年 5 月 9 日,CFDA 批准安罗替尼上市,用于既往至少接受过 2 种系统化疗后出现疾病进展或复发的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗。对于 EGFR 基因敏感突变阴性或 ALK 融合基因阴性、既往接受过至少 2 种系统化疗后出现疾病进展或复发的 NSCLC 患者,以及 EGFR 基因敏感突变或 ALK 融合基因阳性、接受过相应的标准靶向药物治疗、且接受过 2 种系统化疗后出现疾病进展或复发的晚期 NSCLC 患者,三线治疗推荐安罗替尼。对于广泛期 SCLC, ALTER1202 研究结果显示,与安慰剂相比,安罗替尼能显著改善既往接受过至少二线化疗的 SCLC 患者的 PFS 和 OS<sup>[22]</sup>。2019 年 9 月 3 日,NMPA 批准安罗替尼用于既往至少接受过 2 种化疗方案治疗后疾病进展或复发的 SCLC 患者的治疗。

4. EGFR-TKIs:EGFR 基因是目前肺癌研究最充分的分子靶点。EGFR 基因敏感突变(19 外显子缺失和 21 外显子 L858R 点突变)在白种人群 I~IV 期肺腺癌中的发生率约为 23%<sup>[23]</sup>。PIONEER 研究结果显示,在亚裔 III~IV 期肺腺癌中 EGFR 基因突变(包含 EGFR18、19、20 和 21 外显子 29 个突变类型)

发生率为 51.4%<sup>[24]</sup>,其中单纯敏感突变(18 外显子 G719X 突变、19 外显子缺失及 21 外显子 L858R 和 L861Q 突变)发生率为 46.3%,其余为单纯耐药突变(20 外显子 T790M 和 S768I 突变及 20 外显子插入突变)或耐药突变和敏感突变共存。中国人群单纯 EGFR 基因敏感突变发生率为 46.7%<sup>[25]</sup>。一项采用外周血 NGS 检测中国晚期肺腺癌 EGFR 基因突变状态的研究结果显示,20% 的患者存在多重 EGFR 基因突变,14% 的患者伴有 EGFR T790M 基因突变<sup>[26]</sup>。

(1)一线治疗:IPASS、First-SIGNAL、WJTOG 3405、NEJGSG002、OPTIMAL、EURTAC、CONVINCE、LUX-Lung 3 和 LUX-Lung6 研究结果均显示,对于 EGFR 基因敏感突变的晚期 NSCLC 患者,与标准一线化疗方案相比,EGFR-TKIs(吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼及阿法替尼)在 PFS、生活质量和耐受性方面都具有显著的优势<sup>[27-35]</sup>。ARCHER 1050<sup>[36]</sup>及 FLAURA<sup>[37]</sup>研究结果显示,达克替尼及奥希替尼较一代 EGFR-TKIs(吉非替尼/厄洛替尼)明显延长患者 PFS 和 OS。因此,NPMA(原 CFDA)先后批准吉非替尼(2011 年 2 月 22 日)、埃克替尼(2014 年 11 月 13 日)、阿法替尼(2017 年 2 月 27 日)、达克替尼(2019 年 5 月 15 日)和奥希替尼(2019 年 8 月 31 日)用于一线治疗 EGFR 基因敏感突变的晚期 NSCLC 患者。奥希替尼还可以一线治疗 EGFR T790M 基因突变的晚期 NSCLC 患者。

(2)维持治疗:SATURN、INFORM、EORTC08021 研究比较了 EGFR-TKIs(吉非替尼、厄洛替尼)与安慰剂对一线含铂两药方案化疗后疾病控制患者维持治疗的疗效,结果显示,EGFR-TKIs 组中位 PFS 优于对照组。EGFR 基因突变状态与疗效关系的回顾



性研究也进一步证实, EGFR 基因敏感突变患者 EGFR-TKIs 维持治疗后 PFS 延长<sup>[38]</sup>。因此, 对于 EGFR 基因敏感突变的晚期 NSCLC 患者, 如果一线化疗后病情无进展, 可以选择 EGFR-TKIs 进行维持治疗。

(3) 二线和(或)三线治疗: BR21 和 INTEREST 研究结果确立了 EGFR-TKIs 厄洛替尼和吉非替尼在晚期 NSCLC 二线和(或)三线治疗中的地位<sup>[39-40]</sup>。ICOGN 研究将埃克替尼与吉非替尼进行头对头比较, 结果显示, 埃克替尼组患者 PFS 及 OS 均非劣效于吉非替尼组, 但是埃克替尼组的药物相关毒副反应更低。亚组分析结果显示, 埃克替尼或吉非替尼对于 EGFR 基因敏感突变患者的 PFS 和 OS 显著优于野生型患者<sup>[41]</sup>。因此 EGFR 基因敏感突变的患者, 如果一线、二线和维持治疗时未应用 EGFR-TKIs, 二线和(或)三线治疗应优先应用 EGFR-TKIs。

(4) 第一代、第二代 EGFR TKIs 耐药后治疗: EGFR-TKIs 获得性耐药的机制复杂, 包括 EGFR T790M 基因突变、MET 基因扩增、PI3K 基因突变、EGFR 基因扩增以及转变为 SCLC 等, 其中约 50% 的患者耐药是由于 EGFR T790M 基因突变引起的<sup>[42]</sup>。但仍有一些患者的耐药机制尚不清楚, 因此, 有条件的患者在疾病进展时应再次进行肿瘤组织活检, 并进行病理和相关的基因检测, 以明确耐药的性质。2017 年 3 月 24 日, CFDA 批准奥希替尼治疗第一代、第二代 EGFR TKI 耐药后 EGFR T790M 基因突变的 NSCLC 患者。无 EGFR T790M 基因突变、病情快速进展者可更换化疗; 病情缓慢进展或局部进展者, 可继续 EGFR-TKIs 治疗联合局部治疗。针对其他耐药机制治疗的研究正在进行中。

5. ALK-TKIs: ALK 融合基因是肺癌的另一个重要治疗靶点。在 NSCLC 患者中, ALK 融合基因阳性率约为 5%<sup>[43]</sup>。中国 NSCLC 患者 ALK 融合基因的阳性率约为 3%~11%<sup>[44-45]</sup>。

(1) 一线治疗: 克唑替尼是第一代 ALK-TKI。PROFILE1001、PROFILE1005、PROFILE1007、PROFILE1014 和 PROFILE1029 研究结果均显示, 克唑替尼对于 ALK 融合基因阳性晚期 NSCLC 患者具有良好的疗效和安全性<sup>[46-50]</sup>。2013 年 1 月 22 日, CFDA 批准克唑替尼用于 ALK 融合基因阳性晚期 NSCLC 患者的治疗。ALEX 和 ALESIA 研究结果显示, 第二代 ALK-TKI 阿来替尼一线治疗 ALK 阳性晚期 NSCLC 的 PFS 明显优于克唑替尼<sup>[50-52]</sup>。2018 年

8 月 15 日, CFDA 批准阿来替尼一线治疗 ALK 融合基因阳性的晚期 NSCLC。

(2) 二线治疗: ASCEND-2 和 ASCEND-5 研究显示, 克唑替尼耐药后, 第二代 ALK-TKI 塞瑞替尼治疗的 PFS 分别为 5.7 和 5.4 个月<sup>[53-54]</sup>, ALUR、NP28673 和 NP28761 研究结果显示, 克唑替尼耐药后, 接受阿来替尼治疗患者的 PFS 为 8.3~9.6 个月<sup>[55-56]</sup>。2018 年 5 月 31 日和 2018 年 8 月 15 日, CFDA 分别批准塞瑞替尼和阿来替尼用于克唑替尼耐药后 ALK 融合基因阳性晚期 NSCLC 的治疗。对于一线接受阿来替尼治疗失败、病情快速进展者可更换化疗; 病情缓慢进展或局部进展者, 可继续阿来替尼联合局部治疗或更换为化疗。

6. 针对其他靶点的治疗: 大约 1%~2% 的 NSCLC 患者具有 ROS1 融合基因<sup>[57]</sup>。克唑替尼治疗 ROS1 融合基因阳性晚期 NSCLC 的客观缓解率(objective response rate, ORR) 约为 70%, PFS 为 15.9~19.3 个月<sup>[57-58]</sup>。2017 年 9 月 23 日, CFDA 批准克唑替尼用于 ROS1 融合基因阳性晚期 NSCLC 的治疗。针对 MET 基因扩增或 14 号外显子跳跃性突变、RET 融合基因、HER-2 基因突变和 BRAF V600E 基因突变等靶点治疗的研究正在进行中。

7. 免疫治疗: 免疫检查点抑制剂改变了 IV 期 NSCLC 治疗的格局, 多个 PD-1/PD-L1 抑制剂获批用于驱动基因阴性晚期 NSCLC 的一线、二线治疗。PD-1 抑制剂包括纳武利尤单抗(Nivolumab) 和帕博利珠单抗(Pembrolizumab) 等, PD-L1 抑制剂包括阿特珠单抗(Atezolizumab) 和德瓦鲁单抗(Durvalumab) 等。

(1) NSCLC 的一线免疫单药治疗: KEYNOTE-024 研究是第一个头对头比较免疫检查点抑制剂与化疗一线治疗 PD-L1  $\geq 50\%$ 、且 EGFR 敏感基因突变阴性和 ALK 融合基因阴性的晚期 NSCLC 的 III 期临床试验, 结果显示, 接受帕博利珠单抗单药治疗患者的 PFS 和 OS 明显优于标准含铂两药方案化疗<sup>[59]</sup>。2016 年 10 月 24 日, 美国 FDA 批准帕博利珠单抗单药用于 PD-L1 肿瘤细胞阳性比例分数(tumor proportion score, TPS)  $\geq 50\%$ 、且 EGFR 基因敏感突变阴性和 ALK 融合基因阴性的转移性 NSCLC 患者的一线治疗。KEYNOTE-042 研究将入组标准进一步扩大至 PD-L1 TPS  $\geq 1\%$  人群, 研究结果显示, 帕博利珠单抗单药的 PFS 和 OS 明显优于标准含铂两药方案化疗<sup>[60]</sup>。2019 年 9 月 30 日, NMPA 批准帕博利珠单抗单药用于 PD-L1 TPS  $\geq$

1%、且 EGFR 基因敏感突变阴性和 ALK 融合基因阴性的局部晚期或转移性 NSCLC 的一线治疗。

(2) NSCLC 的一线免疫联合治疗: KEYNOTE-189<sup>[61]</sup> 和 KEYNOTE-407<sup>[62]</sup> 研究结果显示,无论是鳞状 NSCLC 还是非鳞 NSCLC,帕博利珠单抗联合化疗较单纯化疗组均获益,且与 PD-L1 表达无关。2019 年 4 月 2 日, NMPA 批准帕博利珠单抗联合培美曲塞和顺铂方案化疗用于 EGFR 基因敏感突变阴性和 ALK 融合基因阴性的转移性非鳞 NSCLC 的一线治疗。2019 年 11 月 25 日 NMPA 批准帕博利珠单抗联合紫杉醇或紫杉醇(白蛋白结合型)和卡铂方案化疗用于转移性鳞状 NSCLC 的一线治疗。

在晚期 NSCLC 一线免疫治疗中, PD-L1 抑制剂阿特珠单抗也显示出良好的疗效。2018 年 12 月 6 日, 美国 FDA 基于 IMpower150 研究结果, 批准阿特珠单抗+贝伐珠单抗+紫杉醇+卡铂用于 EGFR 基因敏感突变阴性及 ALK 融合基因阴性的晚期非鳞 NSCLC 患者的一线治疗<sup>[63]</sup>, 但阿特珠单抗目前尚未获得中国 NMPA 批准上市。

(3) NSCLC 的二线免疫治疗: 对于免疫检查点抑制剂在晚期 NSCLC 二线治疗中的应用, CheckMate017 和 CheckMate057 研究结果显示, 无论晚期鳞状 NSCLC 还是非鳞 NSCLC, 纳武利尤单抗二线治疗均较多西他赛显著延长患者的 OS<sup>[64]</sup>。美国 FDA 于 2015 年 3 月 4 日批准纳武利尤单抗单药用于既往含铂方案化疗后进展的转移性鳞状 NSCLC 的治疗, 于 2015 年 10 月 9 日批准纳武利尤单抗用于既往含铂方案化疗后进展的转移性非鳞 NSCLC 的治疗。CheckMate078 研究结果显示, 与多西他赛相比, 纳武利尤单抗二线治疗中国晚期 NSCLC 患者的 OS 和 ORR 显著提高<sup>[65]</sup>。2018 年 6 月 15 日, CFDA 批准纳武利尤单抗单药用于治疗 EGFR 基因敏感突变阴性和 ALK 融合基因阴性、既往接受过含铂方案化疗后疾病进展或不可耐受的局部晚期或转移性 NSCLC 成人患者的治疗。

KEYNOTE-001 研究结果显示, 帕博利珠单抗单药治疗既往治疗失败的晚期 NSCLC 具有良好的疗效<sup>[66]</sup>。2015 年 10 月 2 日, 美国 FDA 加速批准帕博利珠单抗用于既往含铂方案化疗后进展且 PD-L1 表达阳性的转移性 NSCLC 患者。OAK 研究结果显示, 与多西他赛比较, 阿特珠单抗二线治疗晚期 NSCLC 患者的中位 OS 显著延长<sup>[67]</sup>。基于 OAK 研究结果, 2016 年 10 月 18 日, 美国 FDA 批准阿特珠单抗单药用于晚期 NSCLC 患者的二线治疗。

另外, 多项中国原研 PD-1/PD-L1 抑制剂在晚期 NSCLC 患者一线和二线治疗的临床试验正在进行中。

(4) 广泛期 SCLC 的免疫治疗: 免疫治疗在广泛期 SCLC 一线治疗中取得了突破性的进展。IMpower133 研究结果显示, 与卡铂联合依托泊苷一线治疗广泛期 SCLC 比较, 联合阿特珠单抗后, 患者的中位 OS 和 PFS 显著延长<sup>[68]</sup>。2019 年 3 月 18 日, 美国 FDA 批准阿特珠单抗联合卡铂和依托泊苷用于广泛期 SCLC 患者的一线治疗。CASPIAN 研究结果显示, 与传统化疗(依托泊苷+铂类)一线治疗 SCLC 相比, 德瓦鲁单抗联合化疗延长了中位 OS<sup>[69]</sup>。基于此研究, 德瓦鲁单抗联合化疗一线治疗 SCLC 的适应症获美国 FDA 优先评审资格。

免疫治疗在广泛期 SCLC 的二、三线治疗领域也进行了一些探索。基于 CheckMate032 研究<sup>[70]</sup>, 2018 年 8 月 17 日美国 FDA 批准纳武利尤单抗单药用于治疗经过铂类化疗和至少一种其他疗法治疗过的转移性 SCLC。

(5) 免疫治疗中应注意的问题: 帕博利珠单抗的推荐给药方案为 2 mg/kg 或 200 mg 固定剂量, 静脉输注 >30 min, 每 3 周给药 1 次, 直至出现疾病进展或不可耐受的毒性。

纳武利尤单抗推荐给药剂量为 3 mg/kg, 静脉注射, 持续 60 min, 每 2 周给药 1 次, 直至出现疾病进展或产生不可耐受的毒性。

患者在接受免疫治疗时可能出现免疫相关不良反应, 这些不良反应的发生率和严重程度总体低于常规化疗, 但有时不良反应比较危重, 如免疫相关的肺毒性、心脏毒性和肝脏毒性等。所以使用免疫检查点抑制剂全程治疗过程中都应注意对免疫相关不良反应的管控, 具体可参照癌症免疫治疗学会(SITC)、欧洲肿瘤内科学会(ESMO)或美国临床肿瘤学(ASCO)联合美国国立综合癌症网络(NCCN)发布的相关指南<sup>[71-73]</sup>。

免疫治疗不断更新肺癌治疗的策略和理念, 但同时也存在诸多挑战, 如疗效标志物的选择、不同免疫检查点抑制剂药物的选择、治疗方案的选择、治疗时机和顺序的安排、假性进展和超进展的判断、不良反应的防控以及如何克服耐药等都需要不断探索和研究。

### (三) 外科治疗

IV 期 NSCLC 化疗、靶向治疗和免疫治疗效果好的患者, 残存病灶可考虑手术切除。对于孤立性转

移的Ⅳ期 NSCLC 患者,应采取适当的有针对性的治疗措施。部分有单发对侧肺转移、单发脑或肾上腺转移的Ⅳ期 NSCLC 患者也可行手术治疗。单发性脑转移的患者可能会从手术治疗中获益,术后可以给予全脑放疗(whole brain radiotherapy, WBRT)或立体定向放射外科(stereotactic radiosurgery, SRS)治疗。对于有孤立性肾上腺转移而肺部病变又可切除的 NSCLC 患者,肾上腺病变也可以考虑切除。

#### (四)放射治疗

Ⅳ期肺癌放射治疗主要包括姑息性放疗、预防性放疗和潜在根治性放疗等。适应证包括:化疗后的局部放疗(SCLC 和 NSCLC);转移病灶的局部姑息性放疗[脑转移、骨转移和(或)肾上腺转移等];化疗、靶向治疗或免疫治疗进展后的局部放疗;特别是出现寡转移的患者,可以进行原发病灶和(或)寡转移灶根治性放疗。姑息性放疗适用于对Ⅳ期肺癌原发灶和转移灶的减症治疗,以减轻局部压迫症状、骨转移导致的疼痛以及脑转移导致的神经症状等。预防性放疗适用于全身治疗有效的 SCLC 患者的全脑放疗,PCI 可降低广泛期 SCLC 脑转移发生的风险。对于有广泛转移的Ⅳ期 NSCLC 患者,当患者全身治疗获益明显时,可以考虑采用 SRS 治疗残存的原发灶和(或)寡转移灶,争取获得潜在根治效果。广泛期 SCLC 患者,远处转移灶经化疗控制后加用胸部放疗可以提高肿瘤控制率,延长患者生存期。

#### (五)支持和姑息治疗

支持和姑息治疗的目的是缓解症状、减轻痛苦、改善生活质量、提高抗肿瘤治疗的耐受性并延长生存期。所有肺癌患者都应全程接受姑息医学的症状筛查、评估和治疗。筛查的症状既包括疼痛、呼吸困难和乏力等常见躯体症状,也应包括睡眠障碍和焦虑抑郁等心理问题。

生活质量评价应纳入肺癌患者的整体评价体系和姑息治疗的疗效评价中。推荐采用生命质量测定量表 EORTC QLQ-C30(V3.0)中文版进行整体评估,还可采用生命质量测定量表 EORTC QLQ-LC13 筛查和评估肺癌患者的常见症状。

疼痛和呼吸困难是影响Ⅳ期肺癌患者生活质量的最常见症状。

##### 1. 疼痛

(1)评估:患者的主诉是疼痛评估的金标准,镇痛治疗前必须评估患者的疼痛强度。首选数字疼痛分级法,有认知障碍的患者可用脸谱法。疼痛强度分为 3 度,即轻度、中度和重度疼痛。疼痛评估的内

容还包括病因、性质、特点以及加重和缓解因素等,简明疼痛量表用于评估疼痛对患者日常生活的影响。

镇痛治疗前还要明确有无肿瘤急症所致的疼痛,以便立即进行有关治疗。常见的肿瘤急症包括病理性骨折或先兆骨折、脑实质和硬脑膜或软脑膜转移癌所致的脑水肿和颅压增高、感染相关疾病、内脏梗阻或穿孔等。

(2)治疗:疼痛治疗的目标是将疼痛强度降至轻度以下,甚至无痛,同时要尽可能实现镇痛效果和副作用间的最佳平衡。WHO 按阶梯镇痛原则仍是临床镇痛治疗应遵循的最基本原则,阿片类药物是癌痛治疗的基石,对乙酰氨基酚和非甾体类抗炎镇痛药物是重要的辅助镇痛药物。

提倡多学科协作改进难治性疼痛的诊疗策略。重视放疗、射频消融、姑息性手术等局部治疗的作用,避免忽视病因评估和对因治疗、片面强调全身性镇痛药物治疗的弊端。

(3)患者及其亲属的宣教:应告诉患者及亲属镇痛治疗是肿瘤整体治疗的重要内容,忍痛对患者百害无益。吗啡及其同类药物是癌痛治疗的常用药物,罕见成瘾;要在医务人员指导下进行镇痛治疗,患者不能自行调整治疗方案和药物剂量;要密切观察疗效和药物的副作用,随时与医务人员沟通,定期复诊。

2. 呼吸困难:Ⅳ期肺癌患者约 70% 伴有呼吸困难,离世前呼吸困难的发生率高达 90%。

呼吸困难是主观的呼吸不适感,患者主诉是诊断的金标准。呼吸困难的临床表现为呼吸频率、节律和幅度的改变,严重者还有濒死感,恐惧和焦虑均会加重呼吸困难。

应充分认识到Ⅳ期肺癌患者呼吸困难的复杂性,尽可能祛除可逆病因。可有针对性地给予抗肿瘤、抗感染治疗;慢性阻塞性肺部疾病给予支气管扩张剂、糖皮质激素;上腔静脉和支气管阻塞者应用糖皮质激素、放疗或置入支架等;胸腔积液时给予胸腔穿刺引流术等。

#### (六)主要特殊转移部位的治疗

1. 脑转移的治疗:肺癌最常见的远处转移部位之一是脑部,约 20%~65% 的肺癌患者会发生脑部转移,是脑转移性肿瘤中最常见的类型<sup>[74-76]</sup>。肺癌脑转移患者预后差,自然平均生存时间仅 1~2 个月<sup>[77]</sup>。目前的治疗方式主要有手术、WBRT、SRS、化疗以及分子靶向治疗等。

(1)手术治疗:手术切除可解除肿瘤对脑组织

的压迫、降低颅内压,从而缓解患者症状、改善神经机能状态、提高生活质量并为后续治疗创造条件,以延长患者生存期。尤其是占位效应明显、引起颅内压增高或梗阻性脑积水的单发 NSCLC 脑转移患者可以从手术治疗中获益。手术治疗适用于下列患者:颅内为孤立性病灶或相互靠近的多个病灶;病灶位置较表浅、位于非重要功能区;患者全身状态良好;肺部病灶控制良好,无其他远处转移灶。

(2)放射治疗:WBRT 可以缓解Ⅳ期肺癌脑转移患者的神经系统症状,改善肿瘤局部控制情况。WBRT 用于单发病灶的术后放疗、不宜手术的单个病灶的放疗以及多发病灶的放疗等。虽然 WBRT 在一定程度上提高了肿瘤的局部控制率,治疗总有效率为 60%~80%,但患者中位生存期仅为 3~6 个月<sup>[78]</sup>。

SRS 具有定位精确、剂量集中以及损伤相对较小等优点,能够很好地保护周围正常组织,控制局部肿瘤进展,缓解神经系统症状,逐渐成为肺癌脑转移瘤的重要治疗手段。SRS 适用于转移瘤直径<3 cm、数目相对较少、位置较深以及全身情况差不适合手术的患者,可与 WBRT 联合应用。

(3)化疗:化疗是肺癌脑转移不可或缺的治疗手段。以铂类药物为基础,联合培美曲塞、长春瑞滨等药物可给 NSCLC 脑转移患者带来生存获益<sup>[79-82]</sup>。SCLC 脑转移患者也可以从全身化疗中获益<sup>[79,82-83]</sup>。

(4)分子靶向治疗:分子靶向药物为 NSCLC 脑转移患者提供了新的治疗选择。对于 EGFR 基因敏感突变的 NSCLC 脑转移患者,EGFR-TKIs 治疗的客观缓解率较高<sup>[84-87]</sup>。BRAIN 研究结果显示,对于伴有脑转移的 EGFR 基因敏感突变的 NSCLC 患者,与局部放疗联合或不联合化疗比较,埃克替尼的颅内 PFS 显著延长<sup>[87]</sup>。EGFR-TKIs 联合 WBRT 治疗 NSCLC 脑转移患者具有一定疗效<sup>[88]</sup>。EGFR 基因敏感突变的 NSCLC 患者出现无症状脑转移时建议首选 EGFR-TKIs 治疗。

对于 ALK 融合基因阳性的 NSCLC 脑转移患者,ALK-TKIs 治疗可使患者获益。与培美曲塞联合铂类药物化疗比较,克唑替尼对 ALK 融合基因阳性的 NSCLC 脑转移患者的颅内转移瘤控制率更高<sup>[89]</sup>。克唑替尼治疗后脑转移发生率高<sup>[90]</sup>,使用克唑替尼治疗时,建议针对脑转移灶同时进行放疗。另外,阿来替尼和塞瑞替尼等第二代 ALK-TKIs 对颅内病灶也显示出良好的疗效<sup>[53, 90-92]</sup>。

2. 骨转移的治疗:肺癌骨转移可引起骨痛、骨痛加剧或出现新的骨痛、病理性骨折(椎体或非椎

体骨折)、椎体压缩或变形、脊髓压迫、骨放疗(因骨痛或防治病理性骨折或脊髓压迫)、骨转移病灶进展(出现新发、多发骨转移或原有骨转移灶扩大)和高钙血症等骨相关事件(skeletal related events, SRE)的发生,严重影响患者的生活质量,预示患者生存期缩短,肺癌骨转移后患者的中位生存期仅 6~10 个月<sup>[93]</sup>。肺癌骨转移应采用以全身治疗为主的综合治疗,包括化疗、分子靶向治疗、免疫治疗、手术、放疗和双膦酸盐治疗。在控制原发疾病的同时,积极预防和治疗 SRE 尤为重要。合理的局部治疗可以更好地控制 SRE,双膦酸盐可以预防和延缓 SRE 的发生。

(1)放射治疗:放射治疗能够减轻或消除骨痛症状、预防病理性骨折和脊髓压迫的发生、缓解脊髓压迫症状并改善患者生活质量。放射治疗适用于有疼痛症状的全身各处骨转移灶,以缓解疼痛并恢复功能。出现椎体转移有脊髓压迫时首选放疗,姑息性放疗可用于脊柱或股骨等负重部位发生的骨转移的治疗<sup>[94]</sup>,治疗剂量通常为处方剂量 10 次,共 30 Gy,即 3 Gy/次。

(2)手术治疗:手术可缓解肺癌患者骨转移导致的疼痛、防止或固定骨折、恢复或维持肢体的运动功能、减少或避免运动系统功能受损或脊髓压迫症所引发的并发症并提高生活质量。对于诊断不明患者亦可通过手术获得骨转移病灶的组织学诊断。

(3)双膦酸盐治疗:双膦酸盐是治疗肺癌骨转移的基础用药,可与化疗、靶向治疗、免疫治疗、放疗和手术治疗联合使用。肺癌患者明确诊断骨转移后,如无双膦酸盐应用禁忌证,推荐应用双膦酸盐治疗。第一代双膦酸盐药物(羟乙膦酸、氯膦酸)、第二代双膦酸盐药物(帕米膦酸)及第三代双膦酸盐药物(伊班膦酸钠、唑来膦酸)均能改善肺癌骨转移患者的疼痛、控制病情、预防骨转移并发症并提高患者生活质量。在应用双膦酸盐药物过程中,应密切关注其毒副作用。

## 七、Ⅳ期肺癌患者的随访

初次确诊的Ⅳ期肺癌患者接受治疗后应定期随访并进行相应的检查。检查项目包括采集病史、体格检查、血常规、肝肾功能和肿瘤标志物等实验室检查以及影像检查和内镜检查等,随访频率为治疗后每 3 个月随访 1 次,若有病情变化,随时就诊。

随着Ⅳ期肺癌患者治疗效果不断改善和生存期持续延长,对治疗药物给患者造成的远期毒副作用应该给予越来越多的重视。

本指南参考了国际和中国权威的肺癌诊疗指南和规范<sup>[4, 8, 95-97]</sup>以及国内外最新研究进展。由于临床实践中患者的具体情况存在较大的个体差异以及我们的水平有限,本指南仅作参考。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**专家组顾问** 孙燕(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)、于金明(山东省肿瘤医院放疗科)

**专家组组长** 石远凯(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)

**专家组成员(按姓氏汉语拼音字母排序)** 艾斌(卫生部北京医院肿瘤内科)、陈公琰(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院呼吸肿瘤内科)、陈骏(大连医科大学附属二院肿瘤内科)、陈正堂(第三军医大学新桥医院肿瘤科)、常建华(复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、丁翠敏(河北医科大学第四医院呼吸内科)、方健(北京大学肿瘤医院胸部肿瘤内科)、冯继锋(江苏省肿瘤医院肿瘤内科,南京医科大学附属肿瘤医院,江苏省肿瘤防治研究所)、郭其森(山东省肿瘤医院肿瘤内科)、黄诚(福建省肿瘤医院胸部肿瘤内科)、胡成平(中南大学湘雅医院呼吸内科)、胡兴胜(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)、胡毅(中国人民解放军总医院肿瘤内科)、韩晓红(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院检验科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)、李宝兰(首都医科大学附属北京胸科医院肿瘤内科)、李恩孝(西安交通大学第一附属医院肿瘤内科)、李凯(天津医科大学附属肿瘤医院肺部肿瘤内科)、李薇(吉林大学第一医院肿瘤中心)、李小梅(中国人民解放军总医院肿瘤内科)、李学记(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院神经外科)、林冬梅(北京大学肿瘤医院分子诊断中心病理科)、罗荣城(南方医科大学中西医结合医院肿瘤中心)、刘晓晴(中国人民解放军总医院第五医学中心肿瘤科)、刘云鹏(中国医科大学附属第一医院肿瘤内科)、刘巍(北京大学肿瘤医院姑息治疗中心)、卢铀(四川大学华西医院肿瘤科)、单莉(新疆医科大学附属肿瘤医院肺内科)、宋霞(山西省肿瘤医院呼吸二病区)、石远凯(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)、伍钢(华中科技大学附属协和医院肿瘤科)、吴宇(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院 PET-CT 中心)、吴密璐(青海大学附属医院肿瘤内科)、王存德(云南省肿瘤医院姑息医学科)、王长利(天津医科大学附属肿瘤医院肺部肿瘤科)、王东(第三军医大学大坪医院肿瘤科)、王孟昭(北京协和医院呼吸内科)、王子平(北京大学肿瘤医院胸部肿瘤内科)、王征(卫生部北京医院病理科)、肖文华(中国人民解放军总医院第四医学中心肿瘤内一科)、余萍(四川省肿瘤医院肿瘤内科)、杨树军(河南省肿瘤医院肿瘤内科)、张力(中山大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、张力(北京协和医院呼吸内科)、张树才(首都医科大学附属北京胸科医院肿瘤内科)、张沂平(浙江省肿瘤医院胸部肿瘤内科)、支修益(首都医科大学宣武医院胸外科)、赵琼(杭州树兰医院胸部肿瘤中心)、曾瑄(北京协和医院病理科)、周宗政(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和

医学院肿瘤医院放射治疗科)

**学术秘书(按姓氏汉语拼音字母排序)** 陈海珠、黄莉玲、姜时雨、陶云霞、钟巧凤、赵凤仪、周钰(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)

## 参 考 文 献

- [1] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1):19-28. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.005.  
Zheng RS, Sun KX, Zhang SW, et al. Report of cancer epidemiology in China, 2015[J]. Chin J Oncol, 2019, 41(1):19-28. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.005.
- [2] Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012, National Cancer Institute, 2015 [EB/OL]. [https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975\\_2012/#citation](https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2012/#citation).
- [3] Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 world health organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification[J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(9):1243-1260. DOI:10.1097/JTO.0000000000000630.
- [4] 石远凯, 孙燕, 于金明, 等. 中国晚期原发性肺癌诊治专家共识(2016年版)[J]. 中国肺癌杂志, 2016, 19(1):1-15. DOI:10.3779/j.issn.1009-3419.2016.01.01.  
Shi YK, Sun Y, Yu JM, et al. China experts consensus on the diagnosis and treatment of advanced stage primary lung cancer (2016 Version)[J]. Chin J Lung Cancer, 2016, 19(1):1-15. DOI:10.3779/j.issn.1009-3419.2016.01.01.
- [5] Han B, Tjulandin S, Hagiwara K, et al. EGFR mutation prevalence in Asia-Pacific and Russian patients with advanced NSCLC of adenocarcinoma and non-adenocarcinoma histology: the IGNITE study[J]. Lung Cancer, 2017, 113:37-44. DOI:10.1016/j.lungcan.2017.08.021.
- [6] Goto K, Ichinose Y, Ohe Y, et al. Epidermal growth factor receptor mutation status in circulating free DNA in serum: from IPASS, a phase III study of gefitinib or carboplatin/paclitaxel in non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2012, 7(1):115-121. DOI:10.1097/JTO.0b013e3182307f98.
- [7] Douillard JY, Ostoros G, Cobo M, et al. Gefitinib treatment in EGFR mutated caucasian NSCLC: circulating-free tumor DNA as a surrogate for determination of EGFR status[J]. J Thorac Oncol, 2014, 9(9):1345-1353. DOI:10.1097/JTO.0000000000000263.
- [8] 中国医师协会肿瘤医师分会中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会. 中国表皮生长因子受体基因敏感性突变和间变淋巴瘤激酶融合基因阳性非小细胞肺癌诊断治疗指南(2015版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37(10):796-799. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2015.10.018.  
Chinese association for clinical oncologists, the council of cancer chemotherapy of chinese anti-cancer association. The diagnosis and treatment guideline of Chinese patients with EGFR gene active mutation and ALK fusion gene-positive non-small cell lung cancer (2015 version)[J]. Chin J Oncol, 2015, 37(10):796-799. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2015.10.018.
- [9] 中国抗癌协会病理专业委员会肺癌学组. ROS1 阳性非小细胞肺癌诊断病理专家共识[J]. 中华病理学杂志, 2018, 47(4):248-251. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2018.04.004.  
Lung cancer professional group of chineses anti-cancer association pathology specialized committee. Expert consensus on diagnosis of Ros1 gene fusion-positive non-small cell lung cancer[J]. Chin J Pathol, 2018, 47(4):248-251. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529?5807.2018.04.004.
- [10] Eberhardt WE, Mitchell A, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revision of the M descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification of lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(11):1515-1522. DOI:10.1097/JTO.0000000000000673.

- [11] Argiris A, Murren JR. Staging and clinical prognostic factors for small-cell lung cancer[J]. *Cancer J*, 2001, 7(5):437-447.
- [12] Xue C, Hu Z, Jiang W, et al. National survey of the medical treatment status for non-small cell lung cancer (NSCLC) in China [J]. *Lung Cancer*, 2012, 77(2):371-375. DOI:10.1016/j.lungcan.2012.04.014.
- [13] 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]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(17):2055-2062. DOI:10.1200/JCO.2011.39.5848.
- [14] 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[J]. *Lancet*, 2009, 374(9699):1432-1440. DOI:10.1016/S0140-6736(09)61497-5.
- [15] 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]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(4):591-598. DOI:10.1200/JCO.2008.17.1405.
- [16] Shi YK, Hu Y, Hu XS, et al. Cisplatin combined with irinotecan or etoposide for untreated extensive-stage small cell lung cancer: A multicenter randomized controlled clinical trial [J]. *Thoracic Cancer*, 2015, 6(6):785-791. DOI:10.1111/1759-7714.12303.
- [17] 王金万, 孙燕, 刘永煜, 等. 重组人血管内皮抑制素联合 NP 方案治疗晚期 NSCLC 随机、双盲、对照、多中心 III 期临床研究 [J]. *中国肺癌杂志*, 2005, 8(4):283-290. DOI:10.3779/cjlc.v8i4.1926.  
Wang JW, Sun Y, Liu YY, et al. Results of randomized, multicenter, double-blind phase III trial of rh-endostatin (YH-16) in treatment of advanced non-small cell lung cancer patients[J]. *Chin J Lung Cancer*, 2005, 8(4):283-290. DOI:10.3779/cjlc.v8i4.1926.
- [18] Lopez-Chavez A, Young T, Fages S, et al. Bevacizumab maintenance in patients with advanced non-small-cell lung cancer, clinical patterns, and outcomes in the Eastern Cooperative Oncology Group 4599 Study: results of an exploratory analysis[J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(11):1707-1712. DOI:10.1097/JTO.0b013e318265b500.
- [19] Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. BEYOND: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, phase iii study of first-line carboplatin/paclitaxel plus bevacizumab or placebo in chinese patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(19):2197-2204. DOI:10.1200/JCO.2014.59.4424.
- [20] 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]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(24):3004-3011. DOI:10.1200/JCO.2012.42.3749.
- [21] Han B, Li K, Wang Q, et al. Effect of anlotinib as a third-line or further treatment on overall survival of patients with advanced non-small cell lung cancer: the alter 0303 phase 3 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(11):1569-1575. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.3039.
- [22] Cheng Y, Wang Q, Li K, et al. Anlotinib as Third-Line or Further-Line Treatment in Relapsed SCLC: A Multicentre, Randomized, Double-Blind Phase 2 Trial [J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(10):S351-S352. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.08.308>.
- [23] D'Angelo SP, Pietanza MC, Johnson ML, et al. Incidence of EGFR exon 19 deletions and L858R in tumor specimens from men and cigarette smokers with lung adenocarcinomas[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15):2066-2070. DOI:10.1200/JCO.2010.32.6181.
- [24] Shi YK, Au JS, Thongprasert S, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER) [J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(2):154-162. DOI:10.1097/JTO.0000000000000033.
- [25] Shi YK, Li J, Zhang S, et al. Molecular epidemiology of egfr mutations in asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology-mainland china subset analysis of the PIONEER study [J]. *PLoS ONE*, 2015, 10(11):e0143515. DOI:10.1371/journal.pone.0143515.
- [26] Hong S, Gao F, Fu S, et al. Concomitant genetic alterations with response to treatment and epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with EGFR-Mutant advanced non-small cell lung cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(5):739-742. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.0049.
- [27] Han JY, Park K, Kim SW, et al. First-SIGNAL: first-line single-agent irecta versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(10):1122-1128. DOI:10.1200/JCO.2011.36.8456.
- [28] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(10):947-957. DOI:10.1056/NEJMoa0810699.
- [29] 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 [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(8):735-742. DOI:10.1016/S1470-2045(11)70184-X.
- [30] 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]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(27):3327-3334. DOI:10.1200/JCO.2012.44.2806.
- [31] 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 [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(3):239-246. DOI:10.1016/S1470-2045(11)70393-X.
- [32] Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(25):2380-2388. DOI:10.1056/NEJMoa0909530.
- [33] 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 [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(2):121-128. DOI:10.1016/S1470-2045(09)70364-X.
- [34] Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(2):213-222. DOI:10.1016/S1470-2045(13)70604-1.
- [35] Shi YK, Wang L, Han BH, et al. First-line icotinib versus cisplatin/pemetrexed plus pemetrexed maintenance therapy for patients with advanced EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (CONVINCE): a phase 3, open-label, randomized study [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(10):2443-2450. DOI:10.1093/annonc/mdx359.
- [36] Wu YL, Cheng Y, Zhou X, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(11):1454-1466. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30608-3.
- [37] Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-Mutated advanced non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2):113-125. DOI:10.1056/NEJMoa1713137.
- [38] 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 [J].

- Lancet Oncol, 2010, 11(6):521-529. DOI:10.1016/S1470-2045(10)70112-1.
- [39] Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2005, 353(2):123-132. DOI:10.1056/NEJMoa050753.
- [40] Kim ES, Hirsh V, Mok T, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial [J]. Lancet, 2008, 372(9652):1809-1818. DOI:10.1016/S0140-6736(08)61758-4.
- [41] Shi YK, Zhang L, Liu X, et al. Icotinib versus gefitinib in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (ICOGEN): a randomised, double-blind phase 3 non-inferiority trial [J]. Lancet Oncol, 2013, 14(10):953-961. DOI:10.1016/S1470-2045(13)70355-3.
- [42] Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors [J]. Sci Transl Med, 2011, 3(75):75ra26. DOI:10.1126/scitranslmed.3002003.
- [43] 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]. J Clin Oncol, 2009, 27(26):4247-53. DOI:10.1200/JCO.2009.22.6993.
- [44] Li H, Pan Y, Li Y, et al. Frequency of well-identified oncogenic driver mutations in lung adenocarcinoma of smokers varies with histological subtypes and graduated smoking dose [J]. Lung Cancer, 2013, 79(1):8-13. DOI:10.1016/j.lungcan.2012.09.018.
- [45] 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 [J]. Cancer, 2009, 115(8):1723-33. DOI:10.1002/cncr.24181.
- [46] 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 [J]. Lancet Oncol, 2012, 13(10):1011-1019. DOI:10.1016/S1470-2045(12)70344-3.
- [47] Blackhall F, Ross Camidge D, Shaw AT, et al. Final results of the large-scale multinational trial PROFILE 1005: efficacy and safety of crizotinib in previously treated patients with advanced/metastatic ALK-positive non-small-cell lung cancer [J]. ESMO Open, 2017, 2(3):e000219. DOI:10.1136/esmoopen-2017-000219.
- [48] Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer [J]. N Engl J Med, 2013, 368(25):2385-2394. DOI:10.1056/NEJMoa1214886.
- [49] Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer [J]. N Engl J Med, 2014, 371(23):2167-2177. DOI:10.1056/NEJMoa1408440.
- [50] Wu YL, Lu S, Lu Y, et al. Results of PROFILE 1029, a phase III comparison of first-line crizotinib versus chemotherapy in East Asian patients with ALK-positive advanced non-small cell lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2018, 13(10):1539-1548. DOI:10.1016/j.jtho.2018.06.012.
- [51] Camidge DR, Dziadziuszko R, Peters S, et al. Updated efficacy and safety data and impact of the EML4-ALK fusion variant on the efficacy of alectinib in untreated ALK-positive advanced non-small cell lung cancer in the global phase III ALEX Study [J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(7):1233-1243. DOI:10.1016/j.jtho.2019.03.007.
- [52] Zhou C1, Kim SW2, Reungwetwattana T, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated Asian patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer (ALESIA): a randomised phase 3 study [J]. Lancet Respir Med, 2019, 7(5):437-446. DOI:10.1016/S2213-2600(19)30053-0.
- [53] Crinò L, Ahn MJ, De Marinis F, et al. Multicenter phase II study of whole-body and intracranial activity with ceritinib in patients with alk-rearranged non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy and crizotinib; results from ASCEND-2 [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(24):2866-73. DOI:10.1200/JCO.2015.65.5936.
- [54] Shaw AT, Kim TM, Crinò L, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2017, 18(7):874-886. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30339-X.
- [55] Novello S, Mazières J, Oh IJ, et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study [J]. Ann Oncol, 2018, 29(6):1409-1416. DOI:10.1093/annonc/mdy121.
- [56] Yang JC, Ou SI, De Petris L, et al. Pooled systemic efficacy and safety data from the pivotal phase II studies (NP28673 and NP28761) of alectinib in ALK-positive non-small cell lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2017, 12(10):1552-1560. DOI:10.1016/j.jtho.2017.06.070.
- [57] Wu YL, Yang JC, Kim DW, et al. Phase II study of crizotinib in East Asian patients with ROS1-positive advanced non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2018, 36(14):1405-1411. DOI:10.1200/JCO.2017.75.5587.
- [58] Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001 [J]. Ann Oncol. 2019, 30(7):1121-1126. DOI:10.1093/annonc/mdz131.
- [59] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer [J]. N Engl J Med, 2016, 375(19):1823-1833. DOI:10.1056/NEJMoa1606774.
- [60] Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial [J]. Lancet, 2019, 393(10183):1819-1830. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32409-7.
- [61] Gandhi L, Rodríguez-Abreu D1, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2018, 378(22):2078-2092. DOI:10.1056/NEJMoa1801005.
- [62] Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2018, 379(21):2040-2051. DOI:10.1056/NEJMoa1810865.
- [63] Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC [J]. N Engl J Med, 2018, 378(24):2288-2301. DOI:10.1056/NEJMoa1716948.
- [64] Vokes EE, Ready N, Felip E, et al. Nivolumab versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 017 and CheckMate 057): 3-year update and outcomes in patients with liver metastases [J]. Ann Oncol, 2018, 29(4):959-965. DOI:10.1093/annonc/mdy041.
- [65] Wu YL, Lu S, Cheng Y, et al. Nivolumab versus docetaxel in a predominantly chinese patient population with previously treated advanced nscl: checkmate 078 randomized phase iii clinical trial [J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(5):867-875. DOI:10.1016/j.jtho.2019.01.006.
- [66] Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2015, 372(21):2018-2028. DOI:10.1056/NEJMoa1501824.
- [67] Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial [J]. Lancet, 2017, 389(10066):255-265. DOI:10.1016/S0140-6736(16)32517-X.
- [68] Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2018, 379(23):2220-2229. DOI:10.1056/NEJMoa1809064.
- [69] Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a

- randomised, controlled, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2019, 394(10212):1929-1939. DOI:10.1016/S0140-6736(19)32222-6.
- [70] Ready N, Farago AF, de Braud F, et al. Third-Line Nivolumab Monotherapy in Recurrent SCLC: CheckMate 032 [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(2):237-244. DOI:10.1016/j.jtho.2018.10.003.
- [71] Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group [J]. *J Immunother Cancer*, 2017, 5(1):95. DOI:10.1186/s40425-017-0300-z.
- [72] Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29 (Suppl 4): iv264-iv266. DOI:10.1093/annonc/mdy162.
- [73] Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36 (17):1714-1768. DOI:10.1200/JCO.2017.77.6385.
- [74] Olmez I, Donahue BR, Butler JS, et al. Clinical outcomes in extracranial tumor sites and unusual toxicities with concurrent whole brain radiation (WBRT) and Erlotinib treatment in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) with brain metastasis [J]. *Lung Cancer*, 2010, 70(2):174-9. DOI:10.1016/j.lungcan.2010.01.018.
- [75] Preusser M, Capper D, Ilhan-Mutlu A, et al. Brain metastases: pathobiology and emerging targeted therapies [J]. *Acta Neuropathol*, 2012, 123(2):205-222. DOI:10.1007/s00401-011-0933-9.
- [76] Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, et al. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(14):2865-2772. DOI:10.1200/JCO.2004.12.149.
- [77] Sajama C, Lorenzoni J, Tagle P. Diagnosis and treatment of brain metastasis [J]. *Rev Med Chil*, 2008, 136(10):1321-1326. DOI:10.30034-98872008001000014.
- [78] Mahmood U, Kwok Y, Regine WF, et al. Whole-brain irradiation for patients with brain metastases: still the standard of care [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(3):221-222. DOI:10.1016/S1470-2045(09)70389-4.
- [79] 石远凯, 孙燕, 于金明, 等. 中国肺癌脑转移诊治专家共识 (2017 年版) [J]. *中国肺癌杂志*, 2017, 20(1):1-13. DOI:10.3779/j.issn.1009-3419.2017.01.01.  
Shi YK, Sun Y, Yu JM, et al. China experts consensus on the diagnosis and treatment of brain metastases of lung cancer (2017 version) [J]. *Chin J Lung Cancer*, 2017, 20(1):1-13. DOI:10.3779/j.issn.1009-3419.2017.01.01.
- [80] Barlesi F, Gervais R, Lena H, et al. Pemetrexed and cisplatin as first-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) with asymptomatic inoperable brain metastases: a multicenter phase II trial (GFPC 07-01) [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(11):2466-2470. DOI:10.1093/annonc/mdr003.
- [81] Dinglin XX, Huang Y, Liu H, et al. Pemetrexed and cisplatin combination with concurrent whole brain radiotherapy in patients with brain metastases of lung adenocarcinoma: a single-arm phase II clinical trial [J]. *J Neurooncol*, 2013, 112(3):461-466. DOI:10.1007/s11060-013-1079-5.
- [82] 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]. *J Neurooncol*, 2010, 96(1):71-83. DOI:10.1007/s11060-009-0062-7.
- [83] Postnus PE, Haaxma-Reiche H, Smit EF, et al. Treatment of brain metastases of small-cell lung cancer: comparing teniposide and teniposide with whole-brain radiotherapy—a phase III study of the european organization for the research and treatment of cancer lung cancer cooperative group [J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(19):3400-3408. DOI:10.1200/JCO.2000.18.19.3400.
- [84] Park SJ, Kim HT, Lee DH, et al. Efficacy of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for brain metastasis in non-small cell lung cancer patients harboring either exon 19 or 21 mutation [J]. *Lung Cancer*, 2012, 77(3):556-560. DOI:10.1016/j.lungcan.2012.05.092.
- [85] Iuchi T, Shingyoji M, Sakaida T, et al. Phase II trial of gefitinib alone without radiation therapy for Japanese patients with brain metastases from EGFR-mutant lung adenocarcinoma [J]. *Lung Cancer*, 2013, 82(2):282-287. DOI:10.1016/j.lungcan.2013.08.016.
- [86] Heon S, Yeap BY, Britt GJ, et al. Development of central nervous system metastases in patients with advanced non-small cell lung cancer and somatic EGFR mutations treated with gefitinib or erlotinib [J]. *Clin Cancer Res*. 2010, 16(23):5873-5882. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-10-1588.
- [87] Yang JJ, Zhou C, Huang Y, et al. Icotinib versus whole-brain irradiation in patients with EGFR-mutant non-small-cell lung cancer and multiple brain metastases (BRAIN): a multicentre, phase 3, open-label, parallel, randomised controlled trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(9):707-716. DOI:10.1016/S2213-2600(17)30262-X.
- [88] Welsh JW, Komaki R, Amini A, et al. Phase II trial of erlotinib plus concurrent whole-brain radiation therapy for patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(7):895-902. DOI:10.1200/JCO.2011.40.1174.
- [89] Solomon B J, Cappuzzo F, Felip E, et al. Intracranial efficacy of crizotinib versus chemotherapy in patients with advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from PROFILE 1014 [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(24):2858-2865. DOI:10.1200/JCO.2015.63.5888.
- [90] Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(9):829-838. DOI:10.1056/NEJMoA1704795.
- [91] Gourd E. Alectinib shows CNS efficacy in ALK-positive NSCLC [J]. *Lancet Oncol*, 2018 Oct;19(10):e520.
- [92] Soria JC, Tan DSW, Chiari R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study [J]. *Lancet*, 2017, 389(10072):917-929. DOI:10.1016/S0140-6736(17)30123-X.
- [93] Tsuya A, Kurata T, Tamura K, et al. Skeletal metastases in non-small cell lung cancer: a retrospective study [J]. *Lung Cancer*, 2007, 57(2):229-232. DOI:10.1016/j.lungcan.2007.03.013.
- [94] Lutz S, Berk L, Chang E, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 79(4):965-976. DOI:10.1016/j.ijrobp.2010.11.026.
- [95] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肺癌诊疗规范 (2018 年版) [J]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2019, 5(3):100-120. DOI:10.12151/JMCM.2019.03-16.  
National Health Commission of the people's Republic of China. Standard for diagnosis and treatment of primary lung cancer (2018 version) [J]. *Journal of Multidisciplinary Cancer Management (Electronic Version)*, 2019, 5(3):100-120. DOI:10.12151/JMCM.2019.03-16.
- [96] Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29 (Suppl 4):iv192-iv237. DOI:10.1093/annonc/mdy275.
- [97] Hanna N, Johnson D, Temin S, et al. Systemic therapy for stage IV non-small-cell lung cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(30):3484-3515. DOI:10.1200/JCO.2017.74.6065.