

Ⅲ期非小细胞肺癌多学科诊疗专家共识 (2019 版)



中国抗癌协会肺癌专业委员会 中华医学会肿瘤学分会肺癌学组
通信作者: 陆舜, 上海交通大学附属胸科医院 上海市肺部肿瘤临床医学中心,
上海 200030, Email: shun_lu@hotmail.com

【摘要】 肺癌是我国发病率和死亡率最高的肿瘤,2015 年我国新发肺癌病例约为 73 万,因肺癌死亡病例约为 61 万。在肺癌的病理类型中,非小细胞肺癌(NSCLC)占 80%~85%,其中约 30%的 NSCLC 患者在就诊时已达到Ⅲ期,大多失去最佳手术治疗时机。Ⅲ期 NSCLC 具有高度异质性,ⅢA 期、ⅢB 期和ⅢC 期 NSCLC 的 5 年生存率分别为 36%、26%和 13%。Ⅲ期 NSCLC 患者在临床治疗方案的选择方面具有复杂性,因此本共识专家组结合最新的临床研究结果和前沿的多学科诊疗理念,针对Ⅲ期 NSCLC 诊断、治疗和随访监测等多个方面的热点问题和争议内容进行了深入细致的探讨,中国抗癌协会肺癌专业委员会和中华医学会肿瘤学分会肺癌学组联合发布本共识,旨在为中国临床医师对 NSCLC 的临床实践提供指导。

【主题词】 肺肿瘤; 诊断; 治疗; 专家共识
DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.12.001

Chinese expert consensus on the multidisciplinary clinical diagnosis and treatment of stage Ⅲ non-small cell lung cancer (2019)
Chinese Anti-Cancer Association, Committee of Lung Cancer Society; Lung Cancer Group of Oncology Branch, Chinese Medical Association
Corresponding author: Lu Shun, Shanghai Jiao Tong University Affiliated Chest Hospital, Shanghai Lung Cancer Clinical Medical Center, Shanghai 200030, Email: shun_lu@hotmail.com

【Abstract】 Lung cancer is the most common cancer and the leading cause of cancer death in China, with 733 thousands estimated new lung cancer cases and 610 thousands deaths in 2015. In the pathological type of lung cancer, non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for 80%~85%, and 30% of NSCLC patients have already reached stage Ⅲ at diagnosis, who have lost the optimal opportunity for surgical treatment. Stage Ⅲ NSCLC is highly heterogeneous, the 5-year survival rates of stage Ⅲ A, Ⅲ B and Ⅲ C NSCLC are 36%, 26% and 13%, respectively. For the great complexity of making decisions in the clinical practice of stage Ⅲ NSCLC, the experts of this consensus group combine the latest clinical research results and cutting-edge multidisciplinary concepts, conduct in-depth and detailed discussions on the hot issues and controversies in the diagnosis, treatment and follow-up surveillance of stage Ⅲ NSCLC. Chinese Anti-Cancer Association and Committee of Lung Cancer Society jointly publish this consensus to provide guidance for Chinese clinicians.

【Subject words】 Lung neoplasms; Diagnosis; Treatment; Expert consensus
DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.12.001

在所有类型的肿瘤中,我国肺癌的发病率和死亡率均居首位。据统计,2015 年我国新发肺癌病例约为 73 万,肺癌死亡病例约为 61 万^[1]。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是除小细胞肺癌之外的任何类型的上皮细胞肺癌。在肺癌病理类型中,NSCLC 占 80%~85%,其中约 30%的 NSCLC 患者在就诊时已达到Ⅲ期,也就是局部晚期^[2],此类患者大多失去了手术治疗的最佳时机。

Ⅲ期 NSCLC 是高度异质性的一组疾病,根据 TNM 分期可进一步分为ⅢA 期、ⅢB 期和ⅢC 期。ⅢA 期、ⅢB 期和ⅢC 期 NSCLC 的 5 年生存率分别为 36%、26%和 13%^[3]。ⅢA 期和少部分ⅢB 期 NSCLC 的治疗模式分为不可切除和可切除,ⅢC 期和绝大部分ⅢB 期归类为不可切除的Ⅲ期 NSCLC。由于Ⅲ期 NSCLC 具有高度的临床和病理异质性,其临床治疗选择仍存在争议,多学科共同参与和制订

临床诊疗方案是必不可少的。2002 年,中国抗癌协会肺癌专业委员会发布了《局部晚期非小细胞肺癌诊断治疗之共识》^[4],迄今已 17 载,随着新的循证医学数据不断充实,其已无法适应当前治疗理念的更新和临床实践的进展。在此背景下,我们针对Ⅲ期 NSCLC 多学科诊疗的目标、诊疗方式、随访监测等方面的热点问题和争议进行了深入研讨,中国抗癌协会肺癌专业委员会和中华医学会肿瘤学分会肺癌学组联合发布本共识,旨在更好地指导临床医师进行 NSCLC 多学科诊疗的临床实践。

一、方法学

1. 专家小组的构成:专家组成员来自全国多个省市自治区,包括内科、外科、放疗科、肿瘤科和呼吸科等多科室专家。

2. 声明:本共识项目组预先设定了 100 个 NSCLC 分期、诊断、治疗相关的一系列问题,发给 42 位中华医学会肿瘤学分会肺癌学组的专家代表进行第一轮投票,收集了他们对每个问题的投票结果,并请每位专家提供支持问题答案的证据和相关资料。在随后进行的共识研讨会上,参会专家又对上述问题和相关循证医学证据进行了充分的讨论,并进行了第二轮投票。

3. 共识一致性级别:(1)投票 100%一致:所有专家完全达成共识,一致推荐。(2)投票 75%~99%一致:绝大多数专家达成共识,推荐。(3)投票 50%~74%一致:多数专家达成共识,少数专家存在分歧但推荐。(4)投票<50%一致:不推荐。

二、Ⅲ期 NSCLC 可切除性的定义、多学科治疗策略和治疗目标

1. Ⅲ期 NSCLC 可切除性的定义和多学科治疗策略:根据世界肺癌研究会 TNM 分期第 8 版^[3],Ⅲ期 NSCLC 分为ⅢA、ⅢB 和ⅢC 期,包括在初始诊断时确定的Ⅲ期 NSCLC 以及在手术后病理学发现的Ⅲ期 NSCLC。根据肿瘤是否具有手术切除的可能性,Ⅲ期 NSCLC 分为可切除、不可切除和潜在可切除 3 类。可手术切除的Ⅲ期 NSCLC 包括ⅢAN0~1、部分单站纵隔淋巴结转移且淋巴结短径<2 cm 的 N2 和部分 T4(相同肺叶内存在卫星结节)N1。不可手术切除的Ⅲ期 NSCLC 包括部分ⅢA、ⅢB 和全部ⅢC 期,通常包括单站 N2 纵隔淋巴结短径≥3 cm 或多站以及多站淋巴结融合成团(CT 上淋巴结短径≥2 cm)的 N2 患者,侵犯食管、心脏、主动脉、肺静脉的 T4 和全部 N3 患者。潜在可切除的Ⅲ期 NSCLC 包括部分ⅢA 和ⅢB 期,包括单站 N2 纵隔

淋巴结短径<3 cm 的ⅢA 期 NSCLC、潜在可切除的肺上沟瘤和潜在可切除的 T3 或 T4 中央型肿瘤。

Ⅲ期 NSCLC 是一类异质性明显的疾病,如何选择有效的治疗方案是临床医师面临的挑战。不同于Ⅳ期 NSCLC,Ⅲ期 NSCLC 是有治愈希望的,应采取积极的综合治疗手段。本共识专家建议开展多学科诊疗模式,进行有针对性的个体化治疗。患者的治疗策略应由胸外科、肿瘤放疗科、肿瘤内科、呼吸内科、病理科和影像科等多学科医师组成的专家团队讨论决定。

2. Ⅲ期 NSCLC 的治疗目标:专家一致认为,对于可切除的Ⅲ期 NSCLC,最佳手术目标是完全性切除并且尽可能多的保留未受累实质。绝大多数专家(90%)认为,不可手术切除的Ⅲ期 NSCLC 患者仍然存在治愈的希望,此类患者应采取根治性放化疗;ⅢA期两站 N2 纵隔淋巴结转移没有融合的患者应当采取新辅助化疗+手术治疗。对于潜在可切除的Ⅲ期 NSCLC 患者,若可以进行手术,应当行以手术为主的综合性治疗,否则应采取同步放化疗。潜在可切除的肺上沟瘤、T3 或 T4 中央型肿瘤可采用新辅助化疗或新辅助放化疗+手术治疗。

三、诊断分期和治疗前评估

1. 诊断分期:绝大多数专家(95.0%)认为,NSCLC 患者临床分期应通过影像学检查(如全身 PET-CT、颅脑磁共振、胸部 CT、全身骨扫描、上腹部 CT 或腹部超声等)、气管镜、纵隔镜、经支气管超声引导针吸活检(endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration, EBUS-TBNA)、超声内镜(endoscopic ultrasound, EUS)等检查手段进行综合评估。专家一致推荐Ⅲ期 NSCLC 患者应采用高分辨率增强 CT 作为分期基础,并一致推荐纵隔淋巴结短径≥1 cm 为淋巴结阳性的标准。

当纵隔淋巴结是否转移影响治疗决策,而其他分期手段难以确定时,推荐采用纵隔镜或超声支气管镜等有创检查手段来明确纵隔淋巴结的状态。CT 和 PET-CT 对纵隔淋巴结的检测存在假阳性和假阴性,但 CT 在广泛性纵隔淋巴结增大情况下诊断为淋巴结转移标准已被广泛接受^[5]。

对于 CT 显示孤立纵隔淋巴结肿大且无远处转移,绝大多数专家(87.1%)认为应直接进行 EBUS、EUS、TBNA 或纵隔镜等有创检查。即使 PET-CT 显示该孤立淋巴结阳性,绝大多数专家(89.3%)认为仍有必要再进行 EBUS、EUS、TBNA 或纵隔镜等有创检查。对于高度怀疑纵隔淋巴结受累的患者,即

使 PET-CT 结果为阴性,绝大多数专家(96.3%)仍推荐行有创纵隔分期检查(包括 EBUS、EUS、TBNA 或纵隔镜)。对于广泛性纵隔淋巴结增大,绝大多数专家(93.8%)认为可以依靠 CT 进行诊断,不再推荐应用有创性检查。

专家一致推荐Ⅲ期 NSCLC 患者在开始治疗前 4 周内进行诊断分期;Ⅲ期 NSCLC 患者,在初始诊断分期时,均应接受脑 MRI 检查,排除颅内转移灶;对于有 MRI 检查禁忌证或不可用时,推荐使用增强脑 CT 作为替代方法。

2. 治疗前评估:所有专家一致认为,Ⅲ期患者的治疗策略应多学科综合制定,根据患者个体化情况综合考虑年龄、一般情况、治疗前有无明显体重下降、肿瘤分期、病理类型和分子分型等。而Ⅲ期 NSCLC 的病理分型(如鳞癌、腺癌、混合癌)对预后和临床治疗方案的制定有指导价值。

绝大多数专家(97%)推荐Ⅲ期 NSCLC 患者行表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因突变、间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)基因融合、ROS1 受体酪氨酸激酶基因重排分子标志物检测。所有专家一致推荐Ⅲ期 NSCLC 患者在制定治疗方案时(如根治性手术或根治性放疗前),应充分评估患者合并疾病,如近期的心脑血管事件、肝肾心肺功能状态、是否高凝状态等,在得到有效治疗后再进行肺癌治疗;体力评分状态(performance status, PS)影响患者预后和治疗方案的选择。PS 0~2 分、器官功能状态正常的患者应以治愈为目标,选择根治性手术或根治性放疗。对存在超声引导下可抽的少量胸腔积液患者,

绝大多数专家(97.1%)建议行胸腔积液细胞学和生化检查以判定胸腔积液性质,排除播散。

四、可手术切除的Ⅲ期 NSCLC 患者的治疗(图 1)

1. 可手术切除患者的手术方案:所有专家一致推荐,可切除的Ⅲ期 NSCLC 患者最佳手术方式是肺叶切除术(包括解剖性肺叶或联合肺叶切除)+系统性纵隔淋巴结清扫;当肿瘤累及支气管时,最佳手术方式是在保证切缘阴性的前提下行袖状切除术,应尽可能地避免全肺切除;ⅢA 期 T4、N0~1 患者若术中切缘阳性(R1、R2),建议进行再切除手术或放疗。绝大多数专家(93.3%)推荐,如果术前淋巴结病理检查可证实单站 N2,建议诱导化疗后手术。

由于单站 N2 的 NSCLC 异质性很强,小部分专家建议如能手术切除,先手术切除后进行术后辅助治疗。但绝大多数专家(93.3%)推荐诱导化疗后再进行手术切除。一项 Meta 分析的研究结果显示,对于Ⅲ期 NSCLC 患者,与单纯手术组比较,新辅助化疗组的总生存时间显著延长($HR=0.84, 95\% CI$ 为 $0.75\sim0.95; P=0.005$)^[6]。我国的一项前瞻性随机对照试验共纳入了 624 例Ⅲ期 NSCLC 患者,随机分为术前新辅助化疗组(试验组)和对照组。结果显示,新辅助化疗组术后 1、3、5、10 年生存率分别为 89.4%、67.5%、34.4%和 29.3%,对照组分别为 87.5%、51.5%、24.2%和 21.6%,试验组术后生存率显著高于对照组($P<0.01$)^[7]。但也有研究显示,确诊ⅢA-N2 期 NSCLC 患者诱导化疗后,与放疗比较,手术切除并未显著改善患者的总生存时间(overall survival, OS)和无进展生存时间(progression-free survival, PFS),其中位 OS 分别为 16.4 和 17.5 个月,5 年生存率分

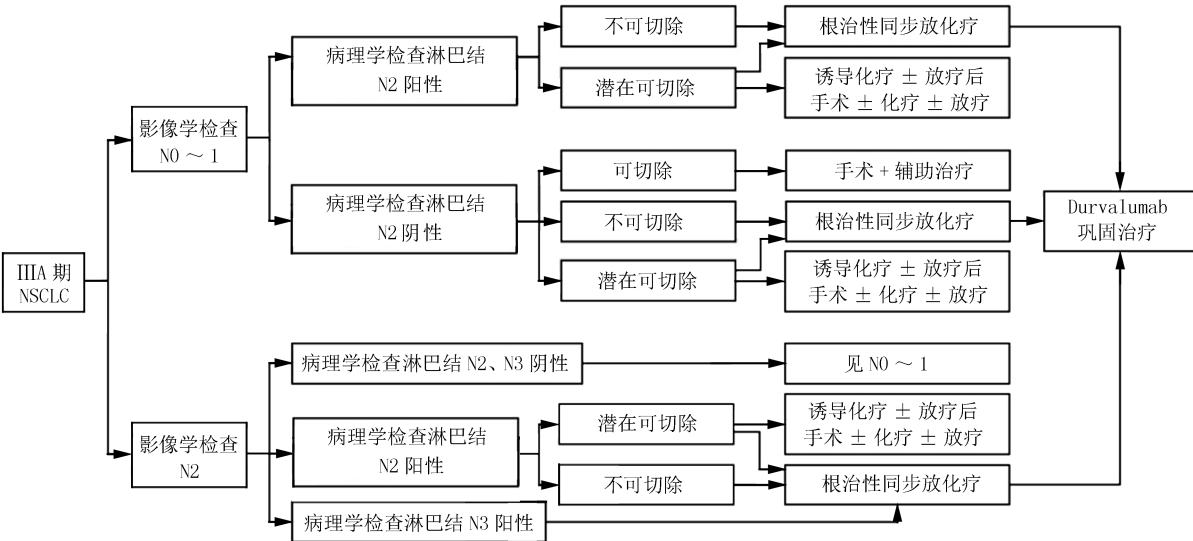


图 1 ⅢA 期非小细胞肺癌(NSCLC)患者诊疗路径

别为 15.7% 和 14%, 中位 PFS 分别为 9 和 11.3 个月, 2 年无进展生存率分别为 27% 和 24%^[8]。

如果术前淋巴结对病理分析证实单站 N2, 专家组对是否建议诱导放化疗后再行手术治疗存在意见分歧, 可根据患者一般状况决定是否诱导放化疗或诱导化疗。对于此类患者, 外科专家认为, 不排除全肺切除的可能, 但原则上尽可能不行全肺切除。

2. 可手术切除患者的放化疗方案: 如果术前淋巴结对病理分析证实单站 N2, 绝大多数专家 (82.4%) 推荐, 如果术后同一肺叶内存在多个 T3 病灶和同侧肺不同肺叶内多个 T4 病灶, 建议辅助化疗。如果行全肺切除, 理论上不建议行术后辅助化疗, 但一般状况好的患者可以考虑术后辅助化疗。所有专家一致推荐, 对术中可疑的阳性切缘或纵隔阳性淋巴结进行钛夹标记, 用于术后辅助放疗定位。

所有专家一致推荐, 手术切除的Ⅲ期 NSCLC 患者术后应当常规进行辅助化疗, 推荐含铂的双药化疗为首选方案, 应优先考虑顺铂为基础的双药化疗。如存在基因突变的患者, 或可接受靶向治疗; 若进行术后辅助化疗, 化疗药物应选择长春瑞滨或紫杉醇或多西他赛或吉西他滨或培美曲塞 (非鳞癌) + 铂类。

LACE 协作组的一项研究结果显示, 术后顺铂化疗可显著提高 NSCLC 患者的生存率 ($HR = 0.89$, 95% CI 为 $0.82 \sim 0.96$, $P = 0.005$), 化疗后 5 年的绝对获益率为 5.4%^[9]。亚组分析显示, 与观察组比较, 术后长春瑞滨+顺铂方案化疗的Ⅲ期 NSCLC 患者获益最大, 5 年生存率提高 14.7%^[10]。另一项研究显示, 与对照组比较, 完全切除的ⅢA-N2 期 NSCLC 患者接受长春瑞滨+卡铂或紫杉醇+卡铂治疗后, 可显著延长 OS (24 和 33 个月, $P = 0.037$) 和无病生存时间 (disease-free survival, DFS; 20 和 32 个月, $P = 0.020$)^[11]。一项 Meta 分析结果显示, 基于卡铂或顺铂的化疗方案在治疗晚期 NSCLC 患者的 OS ($HR = 1.00$, 95% CI 为 $0.51 \sim 1.97$, $I^2 = 0\%$) 和 1 年生存率 ($RR = 0.98$, 95% CI 为 $0.88 \sim 1.09$, $I^2 = 24\%$) 差异无统计学意义, 顺铂的缓解率较高 ($RR = 0.88$, 95% CI 为 $0.79 \sim 0.99$, $I^2 = 3\%$)。安全性方面, 顺铂组的恶心或 (和) 呕吐发生率较高 ($RR = 0.46$, 95% CI 为 $0.32 \sim 0.67$, $I^2 = 53\%$), 卡铂组的血小板减少 ($RR = 2.00$, 95% CI 为 $1.37 \sim 2.91$, $I^2 = 21\%$) 和神经毒性 ($RR = 1.55$, 95% CI 为 $1.06 \sim 2.27$, $I^2 = 0\%$) 事件较多^[12]。

关于ⅢA 期 (T4N0~1) 患者, 若病灶累及胸壁、

近端气道或纵隔, 绝大多数专家 (77.0%) 推荐诱导化 (放) 疗+手术治疗, 专家组一致推荐术后接受辅助化疗。在完全切除的情况下, 绝大多数专家 (96.7%) 不建议术后放疗; 但对于多站 N2 的ⅢA 期患者, 多数专家 (72.7%) 推荐术中放疗。术后是否需要放疗, 仍存在争议, 相关的多项临床研究结果不一致。Corso 等^[13] 回顾性分析了 1998—2006 年美国国家癌症数据库 (National Cancer Database, NCDB) 中行 R0 切除的 30 552 例Ⅱ~ⅢA 期 NSCLC 患者, 与术后未接受放疗者比较, 术后放疗降低了 N0 期 (48% 和 37.7%, $P < 0.001$) 和 N1 期 (39.4% 和 34.8%, $P < 0.001$) 患者的 5 年生存率, 而 N2 期患者在接受术后放疗后 5 年生存率得到提高 (27.8% 和 34.1%, $P < 0.001$)。2014 年的一项 Meta 分析显示, 与对照组比较, 无论是术后给予⁶⁰Co 放疗、直线加速器放疗, 还是⁶⁰Co 放疗联合直线加速器放疗, 均能够降低 NSCLC 局部复发。而只有当术后给予直线加速器放疗的时候才能提高总生存率 ($RR = 0.76$, 95% CI 为 $0.61 \sim 0.95$, $P = 0.02$)^[14]。2013 年术后放疗 Meta 分析研究组更新了 Meta 分析结果, 与之前报道一致, 手术联合放疗组的 OS ($HR = 1.18$, 95% CI 为 $1.07 \sim 1.31$, $P = 0.001$)、局部无复发生存时间 ($HR = 1.12$, 95% CI 为 $1.02 \sim 1.24$, $P = 0.02$) 和远处无复发生存时间 ($HR = 1.13$, 95% CI 为 $1.02 \sim 1.25$, $P = 0.02$) 均低于单纯手术组^[15]。一项回顾性研究对完全切除的ⅢA-N2 期 NSCLC 患者术后辅助放疗的疗效进行了比较, 结果显示, 单站 N2 亚组患者行术后放疗与未行术后放疗的生存差异无统计学意义; 而多站 N2 患者中, 术后放疗组的 5 年无病生存率明显优于对照组 (41.7% 和 5.9%, $P = 0.02$)^[16]。2015 年, 一项来自于 NCDB 的大样本量回顾性研究评估了术后放疗对 N2 期完全手术切除术后接受辅助化疗患者总体生存的影响, 结果显示, 与未行术后放疗比较, 术后放疗 (≥ 45 Gy) 能够显著提高患者的 5 年总生存率 (34.8% 和 39.3%, $P = 0.014$), 经预后因素校正后仍显示, 术后放疗能够提高患者 OS, 差异有统计学意义 (5 年生存率分别为 34.6% 和 38.4%, $P = 0.027$)^[17]。该研究结果提示, 手术完全切除、术后病理为 N2 者, 在完成了辅助化疗后, 术后辅助放疗能提高 OS。

3. 可手术切除患者的靶向治疗方案: 对于Ⅲ期 EGFR 突变阳性患者, 虽然存在争议, 但专家组仍建议患者接受术后辅助 EGFR-TKI 靶向治疗 (51.9% 专家同意)。绝大多数专家 (92.3%) 推荐, 若进行辅

助 EGFR-TKI 靶向治疗,用药时间不少于 2 年。

ADJUVANT/CTONG1104 研究头对头比较了Ⅱ期~ⅢA期 EGFR 阳性 NSCLC 患者术后辅助靶向治疗和辅助化疗的疗效和安全性。结果显示,与辅助化疗组比较,辅助吉非替尼组显著提高患者中位 DFS(18.0 和 28.7 个月; $HR=0.60$,95% CI 为 0.42~0.87, $P=0.0054$)。亚组分析显示,DFS 获益人群为 N2 期患者($HR=0.52$,95% CI 为 0.34~0.80, $P=0.0032$)。在安全性方面,吉非替尼组最常见的 ≥ 3 级不良事件为肝功能损伤(丙氨酸氨基转移酶和天冬氨酸氨基转移酶水平升高)。长春瑞滨+顺铂组最常见的 ≥ 3 级不良事件为中性粒细胞减少、白细胞减少和呕吐^[18]。EVAN 研究头对头比较了ⅢA期 EGFR 阳性 NSCLC 患者术后辅助靶向治疗和辅助化疗的疗效和安全性。与化疗组比较,厄洛替尼组的 2 年无病生存率显著提高(44.6%和 81.4%, $P=0.0054$),中位 DFS 显著提高(21.0 和 42.4 个月, $HR=0.27$,95% CI 为 0.14~0.53, $P<0.0001$)。厄洛替尼组安全性更好。OS 数据虽然尚未成熟,但厄洛替尼组有获益趋势^[19]。

关于辅助 EGFR-TKI 靶向治疗的疗程,ADJUVANT 研究显示,吉非替尼组最长用药至 2 年,其中位 DFS 显著长于化疗组(28.7 和 18.0 个月; $HR=0.60$,95% CI 为 0.42~0.87, $P=0.0054$)^[18]。EVAN 研究显示,厄洛替尼组的 2 年无病生存率为 81.4%,显著高于化疗组(44.6%, $RR=1.823$,95% CI 为 1.194~2.784, $P=0.0054$)^[19]。

对于 EGFR 突变阳性的Ⅲ期患者是否应当进行新辅助靶向治疗,绝大多数专家(90.6%)推荐考虑 EGFR-TKI 新辅助靶向治疗。

我国开展的 EMERGING-CTONG 1103 研究纳入了 72 例 EGFR 突变的ⅢA-N2 期 NSCLC 患者,随机分为厄洛替尼组(新辅助靶向治疗 42 d,辅助

靶向治疗最多 12 个月)和吉西他滨+顺铂组(新辅助治疗 2 个周期,辅助治疗最多 2 个周期)。本研究未达到主要终点,厄洛替尼组与吉西他滨+顺铂组的客观缓解率差异无统计学意义(54.1%和 34.3%, $OR=2.26$,95% CI 为 0.87~5.84, $P=0.092$)。但厄洛替尼组的中位 PFS 显著优于吉西他滨+顺铂组(21.5 和 11.4 个月, $HR=0.39$,95% CI 为 0.23~0.67, $P<0.001$)^[20]。

五、不可手术切除的Ⅲ期 NSCLC 患者的治疗(图 1、2)

1. 不可手术切除患者的放化疗方案:所有专家一致推荐不可手术切除的Ⅲ期 NSCLC 以根治性放化疗作为标准治疗方案。推荐首选同步放化疗,对于高龄、PS 为 2 分、有合并症或无法耐受同步放化疗者,序贯放化疗可作为替代方案。

RTOG9410 是一项Ⅲ期随机对照研究,纳入 610 例Ⅲ期 NSCLC 患者,随机分为 3 组:第 1 组为序贯放化疗(34 次共 63 Gy),第 2 组为每天放疗 1 次(34 次共 63 Gy)的同步放化疗,第 3 组为每天放疗 2 次(1.2 Gy/次,58 次,共 69.6 Gy)的同步放化疗。第 1、2、3 组的中位 OS 分别为 14.6、17.0 和 15.6 个月,5 年生存率分别为 10%、16%和 13%。这一临床研究证实,与序贯放化疗比较,同步放化疗明显改善患者生存^[21]。2010 年,NSCLC 协助组的一项 Meta 分析共纳入了 6 个对比序贯与同步放化疗在Ⅲ期 NSCLC 疗效的临床研究,结果显示,与序贯放化疗比较,同步放化疗显著改善患者的 OS,3 年生存率从 18.1%提高至 23.8%,5 年生存率从 10.6%提高至 15.1%。同步放化疗也显著改善了患者的 PFS,并显著降低局部进展风险^[22]。

Sause 等^[23]在一项Ⅲ期临床研究中,纳入 458 例不可切除的Ⅱ、ⅢA 和ⅢB 期 NSCLC 患者,分为 3 组,分别为序贯放化疗组、超分割放疗组和常规放疗

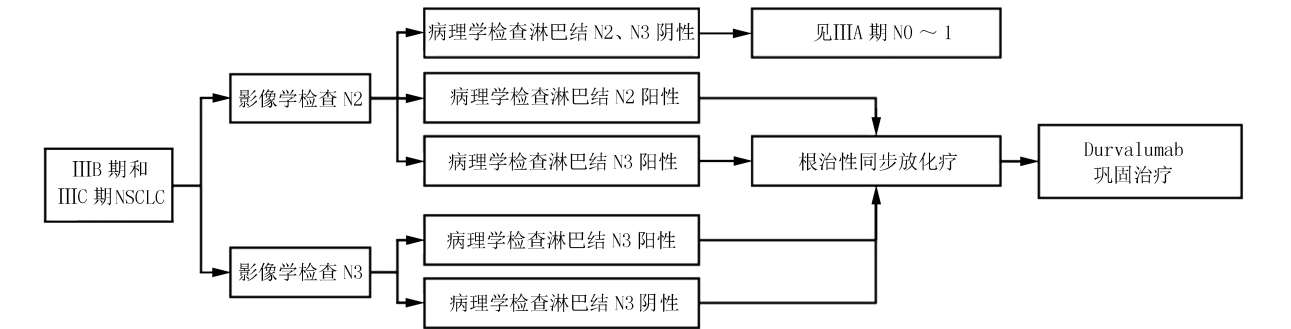


图 2 ⅢB 和ⅢC 期非小细胞肺癌(NSCLC)患者诊疗路径

组。结果显示,序贯放化疗组的 OS 明显优于超分割放疗组和常规放疗组,序贯放化疗组、超分割放疗组和常规放疗组的中位 OS 分别为 13.2、12 和 11.4 个月,5 年生存率分别为 8%、6% 和 5%。Miller 等^[24]对比了美国国家癌症数据库中 ≥ 70 岁、未行手术的 III 期 NSCLC 患者的疗效,其中 5 023 例患者只接受放疗,18 206 例患者接受同步或序贯的根治性放化疗。结果显示,与单纯放疗比较,根治性放化疗可显著改善 OS。与同步放化疗比较,序贯放化疗可降低 9% 的死亡风险。

对于合并系统性疾病的患者,专家组指出,需综合患者的 PS 评分、具体系统性疾病的种类及严重程度判断是否行序贯放化疗。对于 PS 为 2 分的患者,绝大多数专家(88.5%)推荐行序贯放化疗。对于 PS ≥ 3 分的患者,需要进行更多临床评估,一般可以通过局部放疗达到姑息治疗的目的;对于病变范围广泛、预计放疗后容易出现心肺功能损伤的患者,绝大多数专家(83%)推荐可考虑行系统治疗,治疗过程中若肿瘤缩小明显,建议再次评估能否进行放疗。特别是 PS ≥ 2 分、EGFR 突变阳性、不能耐受根治性放化疗(包括序贯或同步或单纯放疗)的患者,基于晚期 EGFR 突变阳性 NSCLC 使用 TKI 治疗的数据,所有专家一致推荐行 EGFR-TKI 靶向治疗,靶向治疗有效、肿瘤退缩明显患者在一般情况改善下,再次评估能否进行放疗。

所有专家一致推荐,同步放化疗的化疗方案,首选以顺铂为基础的联合化疗,化疗方案可选顺铂+依托泊苷,或顺铂+长春碱(通常为顺铂+长春瑞滨)或顺铂+多西他赛,或顺铂+培美曲塞(非鳞癌),对肾功能不全或胃肠道反应太大无法耐受顺铂者,可考虑基于卡铂的方案,包括紫杉醇+卡铂的周方案。同步放化疗建议 2~4 个化疗周期,同步放化疗后不需要进行巩固化疗。所有专家一致推荐根治性放疗的总剂量为 60~66 Gy,1.8~2 Gy/d,30~33 次。对于同步放化疗,最大总治疗时间不应超过 7 周,序贯放化疗应尽量缩短放疗的总时间。

Liang 等^[25]进行了一项多中心 III 期随机对照研究,纳入 191 例不可切除的 III 期 NSCLC 患者,一组患者接受依托泊苷+顺铂(EP)同步化疗,另一组接受卡铂+紫杉醇(PC)同步化疗,结果显示,EP 组和 PC 组的 3 年生存率分别为 41.1% 和 26%,EP 组显著优于 PC 组($P=0.024$)。该研究表明,对于不可切除的 III 期 NSCLC 的同步放化疗,EP 方案在总生存方面可能优于 PC 方案。PROCLAIM 研究纳入了

598 例不可切除的 III A、III B 期非鳞癌 NSCLC 患者,所有患者均接受同步放化疗(胸部放疗剂量 60~66 Gy),其中一组患者接受培美曲塞+顺铂方案同步化疗后再行培美曲塞巩固治疗 4 个周期,另一组接受依托泊苷+顺铂方案同步化疗后再行含铂双药联合化疗巩固治疗 2 个周期。结果显示,培美曲塞+顺铂组的 OS 不优于依托泊苷+顺铂组^[26]。KCSG-LU05-04 研究共纳入了 437 例不可切的 III 期 NSCLC,均接受同步放化疗(胸部放疗总剂量为 66 Gy,分 33 次完成;多西他赛 20 mg/m²+顺铂 20 mg/m²,1 次/周,共 6 个周期),之后随机分为 2 组,其中一组接受多西他赛+顺铂方案巩固治疗 3 个周期,另一组为观察组。结果显示,观察组和巩固治疗组的中位 PFS 分别为 8.1 个月和 9.1 个月,中位 OS 分别为 20.6 个月和 21.8 个月,与观察组比较,巩固治疗组并未显示生存获益^[27]。

RTOG 0617 是一项多中心随机对照 III 期临床研究,共纳入 544 例 III A 和 III B 期患者,均给予同步放化疗,按 1:1:1:1 随机分为 4 组,其中标准剂量组 166 例(放疗 60 Gy),高剂量组 121 例(放疗 74 Gy),标准剂量+西妥昔单抗组 147 例,高剂量+西妥昔单抗组 110 例。结果显示,标准剂量组的中位 OS 为 28.7 个月,高剂量组的中位 OS 为 20.3 个月。将放疗剂量提高至 74 Gy 并不能给患者带来生存获益^[28]。Mauguen 等^[29]进行的一项 Meta 分析评估了非转移性肺癌患者接受超分割或加速超分割放疗与常规放疗的有效性和安全性。结果表明,在 10 项临床试验共 2 000 例 NSCLC 患者中,与常规放疗比较,超分割或加速超分割放疗可改善患者的 OS,5 年绝对效益为 2.5%(由 8.3% 提高到 10.8%),减少了肺癌导致的死亡风险,但增加急性放射性食管炎的发生风险。

所有专家一致认为,放射性食管炎通常在放疗后期出现,放疗结束后 4 周内基本完全恢复。放射性肺炎在放疗结束后 3~6 个月内均有可能出现,但通常安全可控。对于放化疗后的疗效评估,92.5% 的专家认为应在最后 1 次治疗结束后的 8 周内进行 CT 等影像学评估。

2. 不可手术切除患者的巩固治疗方案:放化疗(包括同步及序贯)后 4~8 周无进展的患者,绝大多数专家(80%)推荐使用 Durvalumab 巩固治疗,治疗时间为 1 年。

PACIFIC 研究是一项针对不可手术切除的 III 期 NSCLC 根治性放化疗后使用 Durvalumab 巩固治疗

对比安慰剂的多中心、随机、双盲Ⅲ期临床试验。该研究一共纳入了 713 例不可切除的Ⅲ期 NSCLC 患者,这些患者在根治性放化疗结束后 1~42 d 内,以 2:1 随机分为 Durvalumab 组(476 例,10 mg/kg)和安慰剂组(237 例),每 2 周 1 次,最长 12 个月。结果显示,Durvalumab 组和安慰剂组患者的中位 PFS 分别为 17.2 和 5.6 个月;Durvalumab 组患者的中位 OS 未达到,安慰剂组的中位 OS 为 29.1 个月。与安慰剂组比较,Durvalumab 组显著延长 PFS ($HR=0.51, P<0.001$)和 OS ($HR=0.68, P=0.0025$)。在预设的所有亚组(包括 PD-L1 表达状态)中,均观察到 Durvalumab 组 PFS 的获益^[30-31]。2019 年美国临床肿瘤协会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)会议上公布了 Durvalumab 组患者的 3 年生存率为 57.0%。此外,Durvalumab 的安全性和耐受性良好,3 级以上肺炎或放射性肺炎的发生率与安慰剂组相近(3.6%和 3.0%)。全球 40 多个国家批准的 Durvalumab 适应证均不限制驱动基因表达情况。因此,绝大多数专家组成员(80%)对于放化疗(包括同步及序贯)后 4~8 周无进展的患者,推荐使用 Durvalumab 巩固治疗,治疗时间为 1 年。

PACIFIC 研究入组患者并未要求行驱动基因检测,EGFR 阳性仅 43 例患者,突变阳性亚组与整体获益趋势一致^[31]。因缺乏明确临床获益证据,多数专家(72.5%)不推荐 EGFR 突变阳性的患者放化疗后使用 Durvalumab 巩固治疗。目前,尚在进行中的 PACIFIC 5 (NCT03706690)和 LAURA (CRT-TKI, NCT03521154)研究正在对 EGFR 阳性、Ⅲ期、不可切除 NSCLC 患者放化疗后最佳治疗方案进行进一步探索,未来将提供更多的临床医学证据。

六、潜在可手术切除的Ⅲ期 NSCLC 患者的治疗(图 1)

潜在可切除的Ⅲ期 NSCLC 主要包括以下情况:单站 N2 疾病,其他淋巴结经组织活检证实为良性的患者;在 R0 切除可行的情况下,T4N0 期肿瘤并通过侵入性诊断方法排除淋巴结受累的患者;通过诱导治疗,肿瘤达到降期效果,从而避免全肺切除的患者。这些需要由一个有经验的多学科团队进行评估,对于术前确诊为ⅢA-N2 患者,专家一致推荐新辅助化疗+手术方案。对于多站 N2 患者应采用新辅助放化疗+手术治疗还是同步放化疗,专家仍存在意见分歧(42.5%的专家推荐新辅助放化疗+手术治疗,52.5%的专家推荐同步放化疗,5%的专家推荐其他方案)。

一项 Meta 分析显示,对于Ⅲ期 NSCLC 患者而言,与单纯手术组比较,新辅助化疗组的 OS 显著延长(组合 $HR=0.84$, 95% CI 为 $0.75 \sim 0.95$, $P=0.005$)^[6]。EORTC08941 研究纳入了 322 例接受 3 个周期诱导化疗后获得响应的ⅢA-N2 期 NSCLC 患者,随机接受手术切除或放疗。结果显示,手术组和放疗组的 OS (16.4 和 17.5 个月, $P=0.596$)和 PFS (9.0 和 11.3 个月, $P=0.605$) 差异均无统计学意义^[32]。INT 0139 研究中,ⅢA 期 NSCLC 患者接受了 EP 方案的同步放化疗(45 Gy、25 次)诱导治疗后,随机分配到手术组和根治性放疗组,两组患者后续均进行 2 个周期的巩固化疗。结果显示,手术组和根治性放疗组的 OS 分别为 23.6 和 22.2 个月,差异无统计学意义($P=0.24$)^[33]。SAKK 研究纳入了 2001—2012 年 23 个中心的 232 例 T1~3N2 的ⅢA-N2 期 NSCLC 患者,随机分为诱导化疗组和诱导序贯放化疗组。结果显示,诱导放化疗组和诱导化疗组接受手术切除的患者比例分别为 85%和 82%,诱导治疗有效率分别为 61%和 44%,手术完全切除率分别为 91%和 81% ($P=0.06$);但两组的病理完全缓解率和淋巴结转移率相似,术后并发症亦无差别。诱导放化疗组和诱导化疗组患者的 DFS 分别为 12.8 和 11.6 个月 ($P=0.67$),OS 分别为 37.1 和 26.2 个月^[34]。ESPATUE 研究纳入 246 例ⅢA-N2 期和特定ⅢB 期患者,其中 161 例(65.4%)在诱导治疗后评估为可切除的患者,随机分为手术组和放化疗组,比较手术和根治性放化疗的疗效。结果表明,手术组和放化疗组患者的 5 年生存率分别为 44%和 40%,无进展生存率分别为 32%和 35%,差异无统计学意义^[35]。

对于潜在可切除的肺上沟瘤,所有专家一致推荐新辅助同步放化疗后进行手术治疗。对于 T3N1 期肺上沟瘤患者,绝大多数专家(95%)建议采取新辅助同步放化疗+完全性手术治疗方案。对于潜在可切除的肺上沟瘤、潜在可切除的 T3 或 T4 中央型肿瘤,若选择同步诱导放化疗后进行手术,绝大多数专家(80%)推荐手术应在放疗结束后 3~6 周内进行。上述患者若术后病理学分期为 N2,绝大多数专家(75%)建议进行放疗;若患者切缘阳性,绝大多数专家(87.5%)推荐可以考虑化疗后进行放疗。对于潜在可切除的 T3 或 T4 中央型肿瘤,绝大多数专家(96.4%)建议在高度选择的病例和经验丰富的中心采用同步诱导放化疗后进行手术的策略。

在一项入组 T3~4、N0~1 肺上沟瘤 NSCLC 患

者的研究中,104 例(95%)患者完成了诱导治疗。95 例符合手术条件的患者中,88 例(80%)接受了胸廓切开术,2 例(1.8%)术后死亡,83 例(76%)完全切除,在 61 例(56%)切除标本中观察到病理完全缓解或镜下微小病灶。所有患者的 5 年生存率为 44%,完全切除者占 54%,T3 期和 T4 期之间无差别,病理完全缓解患者的生存时间较有任何残留病灶的患者更好($P=0.02$),疾病进展主要发生在远端^[36]。

七、Ⅲ期 NSCLC 患者的随访和监测

所有专家一致推荐,Ⅲ期 NSCLC 患者 R0 切除手术后 2 年内每 3~6 个月随访 1 次,2~5 年建议每 6 个月随访 1 次,5 年后建议每年随访 1 次。所有专家一致推荐,患者的随访应当包括病史、体格检查、胸腹部增强 CT 和吸烟情况。

所有专家一致推荐,Ⅲ期 NSCLC 放化疗后 3 年内每 3~6 个月随访 1 次,随访应当包括病史、体格检查、胸腹部增强 CT 和吸烟情况。绝大多数专家(92.5%)推荐 1 年至少进行 1 次胸部增强 CT 扫描,绝大多数专家(97.5%)推荐 3 年后每 6 个月随访 1 次,包括病史、体格检查和胸腹部增强 CT 扫描。

一项纳入 829 例 NSCLC 患者(128 例Ⅲ期 NSCLC)的研究分析并展示 NSCLC 术后的复发模式。结果表明,危险率曲线显示初始激增,在手术后约 6~8 个月达到峰值,下一个明显的高峰期在随访第 2 年末。在女性中,最高峰出现在手术后 22~24 个月,比男性高峰时间晚 16 个月^[37]。

绝大多数专家(85%)推荐,如果随访中 CT 发现异常,应进行 PET-CT 检查。绝大多数专家(96.3%)推荐,Ⅲ期 NSCLC 患者在随访 6 个月至 1 年中应进行脑 MRI 或 CT 检查。所有专家一致推荐,NSCLC 患者应该戒烟,以达到更好的治疗效果。

一项回顾性研究纳入 2005—2010 年 101 例根治术后的 NSCLC 患者,采用 PET-CT 进行随访。结果表明,18 例(18%)无症状患者出现复发肿瘤,确诊 22 个复发病灶,其中组织学检查确诊 9 个(41%),影像学检查确诊 13 个(59%)。使用 PET-CT 正确诊断出 17 例(94%)患者和 21 个(95%)复发病灶,其敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和准确率分别为 94.4%、97.6%、89.5%、98.8% 和 97.0%^[38]。该研究表明,PET-CT 在无症状的复发肿瘤诊断上具有较高的敏感度和特异度。

Wang 等^[39]回顾性分析了 223 例接受手术切除治疗的Ⅲ-N2 期 NSCLC 患者(每年接受头部 CT 或

MRI 检查),纳入淋巴结转移数量、肿瘤组织学类型、TNM 分期、辅助化疗等因素建立了预测发生脑转移风险的数学模型,并基于此模型来筛选脑转移高风险患者。结果显示,223 例患者的中位 OS 为 29.5 个月,脑转移发生率为 38.1%,1、2、3 年的单个纵隔淋巴结转移率分别为 5.6%、14.0% 和 19.0%,多个纵隔淋巴结转移发生率分别为 31.8%、60.3% 和 68.0%($P<0.001$)。纵隔淋巴结转移数 <4 枚、4~6 枚和 >6 枚的脑转移率差异有统计学意义($P<0.001$)。完全切除和非完全切除患者($P=0.001$)、鳞状和非鳞状肺癌患者($P=0.029$)、辅助化疗和非辅助化疗患者($P=0.032$)的脑转移率差异均有统计学意义。

一项 Meta 分析评估了肺癌诊断后戒烟对预后的影响。结果显示,继续吸烟与早期 NSCLC 全因死亡率($HR=2.94$,95% CI 为 1.15~7.54)和复发率($HR=1.86$,95% CI 为 1.01~3.41)增加有关。基于这些数据的生命表建模估计,65 岁、持续吸烟的早期 NSCLC 患者的 5 年生存率为 33%,而戒烟者为 70%^[40]。研究结果表明,早期肺癌患者接受戒烟治疗可能是有益的。

八、结论

在本次共识制定的过程中,仍有一些临床上的关键问题专家组存在分歧,争议问题涉及了可切除 NSCLC 患者的手术、放化疗和靶向治疗方案选择、EGFR 阳性不可切除 NSCLC 患者放化疗后巩固治疗方案选择、多站 N2 患者的治疗方案选择等多方面。上述问题在临床实践中的选择仍然是多元化的,专家组期待目前和未来开展的临床研究能够提供更多有力的临床证据支持,使Ⅲ期 NSCLC 患者得到更多临床获益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

执笔专家(按姓氏汉语拼音排序)

程颖(吉林省肿瘤医院内科)、傅小龙(上海交通大学附属胸科医院放疗科)、黄诚(福建省肿瘤医院胸部肿瘤内科)、陆舜(上海交通大学附属胸科医院肿瘤内科)、马胜林(浙江大学附属杭州市第一人民医院肿瘤科)、毛伟敏(浙江省肿瘤医院胸部肿瘤外科)、宋启斌(武汉大学人民医院放疗科)、王洁(中国医学科学院肿瘤医院内科)、王长利(天津市肿瘤医院肺部肿瘤科)、吴一龙(广东省人民医院肿瘤外科)

投票专家(按姓氏汉语拼音排序)

白冲(上海长海医院呼吸科)、陈椿(福建医科大学附属协和医院胸外科)、陈公琰(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、陈良安(解放军总医院呼吸科)、陈元(华中科技大学同济医学院附属同济医院肿瘤科)、程颖(吉林省肿瘤医院内科)、崔久鬼(吉林大学第一医院肿瘤中心)、葛棣(复旦大学附属中山医院胸外科)、巩平(石河

子大学医学院第一附属医院肿瘤内科)、郭昌莹(江西省肿瘤医院胸外科)、郭其森(山东省肿瘤医院肺癌科)、黄诚(福建省肿瘤医院胸部肿瘤内科)、黄云超(云南省肿瘤医院胸外科)、姜杰(厦门大学附属第一医院胸外科)、李敏(中南大学湘雅医院呼吸内科)、李强(四川大学华西医院呼吸科)、李晓玲(辽宁省肿瘤医院肿瘤内科)、林根(福建省肿瘤医院胸部肿瘤内科)、刘伦旭(四川大学华西医院胸外科)、卢冰(贵州省肿瘤医院放疗科)、卢钊(四川大学华西医院肿瘤科)、陆舜(上海交通大学附属胸科医院肿瘤内科)、马胜林(浙江大学附属杭州市第一人民医院肿瘤科)、马智勇(郑州大学附属肿瘤医院河南省肿瘤医院肿瘤内科)、乔贵宾(广东省人民医院胸外科)、任斌辉(江苏省肿瘤医院胸外科)、任胜祥(上海市肺科医院胸部肿瘤科)、宋启斌(武汉大学人民医院放疗科)、宋勇(南京军区南京总医院呼吸科)、汪栋(解放军八一医院胸外科肺癌中心)、王洁(中国医学科学院肿瘤医院内科)、王宁菊(宁夏医科大学总医院肿瘤医院肿瘤内科)、郭麟(湖南省肿瘤医院肿瘤内科)、伍钢(华中科技大学协和医院肿瘤中心胸部肿瘤科)、叶翔赞(上海交通大学附属胸科医院肿瘤内科)、于起涛(广西医科大学附属肿瘤医院呼吸肿瘤科)、岳东升(天津医科大学肿瘤医院肺部肿瘤科)、张力(中山大学肿瘤防治中心肿瘤内科)、赵君慧(青海大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、赵明芳(中国医科大学附属第一医院肿瘤内科)、钟文昭(广东省人民医院胸外科)、朱广迎(中日友好医院放射肿瘤科)

参 考 文 献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132. DOI:10.3322/caac.21338.
- [2] Mosmann MP, Borba MA, de Macedo FP, et al. Solitary pulmonary nodule and (18) F-FDG PET/CT. Part 1: epidemiology, morphological evaluation and cancer probability[J]. Radiol Bras, 2016, 49(1):35-42. DOI:10.1590/0100-3984.2014.0012.
- [3] Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2016, 11(1):39-51. DOI:10.1016/j.jtho.2015.09.009.
- [4] 吴一龙, 廖美琳, 蒋国樑, 等. 局部晚期非小细胞肺癌诊断治疗之共识[J]. 中华肿瘤杂志, 2002, 24(6):60-62. DOI:10.3760/j.issn:0253-3766.2002.06.018.
Wu YL, Liao ML, Jiang GL, et al. Consensus on diagnosis and treatment of locally advanced non-small cell lung cancer[J]. Chin J Oncol, 2002, 24(6):60-62. DOI:10.3760/j.issn:0253-3766.2002.06.018.
- [5] 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 [J]. Chest, 2013, 143(5 Suppl):e211S-e250S. DOI:10.1378/chest.12-2355.
- [6] 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]. J Thorac Oncol, 2010, 5(4):510-516. DOI:10.1097/JTO.0b013e3181cd3345.
- [7] 周清华, 刘伦旭, 车国卫, 等. 术前新辅助化疗加外科手术治疗Ⅲ期非小细胞肺癌的随机对照临床试验[J]. 中国肺癌杂志, 2001, 4(4):251-256.
Zhou QH, Liu LX, Che GW, et al. A randomized clinical trial of preoperative neoadjuvant chemotherapy followed by surgery in the treatment of stage III non-small cell lung cancer [J]. Chin J Lung Cancer, 2001, 4(4):251-256.
- [8] van Meerbeek JP, Rekerse 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]. J Natl Cancer Inst, 2007, 99(6):442-450. DOI:10.1093/jnci/djk093.
- [9] Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(21):3552-3559. DOI:10.1200/JCO.2007.13.9030.
- [10] 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]. J Thorac Oncol, 2010, 5(2):220-228. DOI:10.1097/JTO.0b013e3181c814e7.
- [11] Ou W, Sun HB, Ye X, et al. Adjuvant carboplatin-based chemotherapy in resected stage IIIA~N2 non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2010, 5(7):1033-1041. DOI:10.1097/JTO.0b013e3181d95db4.
- [12] de Castria TB, da Silva EM, Gois AF, et al. Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, (8):CD009256. DOI:10.1002/14651858.CD009256.pub2.
- [13] Corso CD, Rutter CE, Wilson LD, et al. Re-evaluation of the role of postoperative radiotherapy and the impact of radiation dose for non-small-cell lung cancer using the National Cancer Database[J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(1):148-155. DOI:10.1097/JTO.0000000000000406.
- [14] Billiet C, Decaluwe H, Peeters S, et al. Modern post-operative radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer may improve local control and survival: a meta-analysis[J]. Radiother Oncol, 2014, 110(1):3-8. DOI:10.1016/j.radonc.2013.08.011.
- [15] Burdett S, Rydzewska L, Tierney JF, et al. A closer look at the effects of postoperative radiotherapy by stage and nodal status: updated results of an individual participant data meta-analysis in non-small-cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2013, 80(3):350-352. DOI:10.1016/j.lungcan.2013.02.005.
- [16] Matsuguma H, Nakahara R, Ishikawa Y, et al. Postoperative radiotherapy for patients with completely resected pathological stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: focusing on an effect of the number of mediastinal lymph node stations involved[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2008, 7(4):573-577. DOI:10.1510/ievts.2007.174342.
- [17] Robinson CG, Patel AP, Bradley JD, et al. Postoperative radiotherapy for pathologic N2 non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: a review of the National Cancer Data Base[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(8):870-876. DOI:10.1200/JCO.2014.58.5380.
- [18] Zhong WZ, Wang Q, Mao WM, et al. Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II~III A (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(1):139-148. DOI:10.1016/s1470-2045(17)30729-5.
- [19] Yue D, Xu S, Wang Q, et al. Erlotinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant therapy in Chinese patients with stage IIIA EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EVAN): a randomised, open-label, phase 2 trial[J]. Lancet Respir Med, 2018, 6(11):863-873. DOI:10.1016/s2213-2600(18)30277-7.
- [20] Zhong WZ, Chen KN, Chen C, et al. Erlotinib versus gemcitabine plus cisplatin as neoadjuvant treatment of stage IIIA-N2 EGFR-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer (EMERGING-CTONG 1103): a randomized phase II study[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(25):2235-2245. DOI:10.1200/JCO.19.00075.
- [21] 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]. J Natl Cancer Inst, 2011, 103(19):1452-1460. DOI:10.1093/jnci/djr325.
- [22] Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(13):2181-2190. DOI:10.1200/JCO.2009.26.2543.
- [23] Sause W, Kolesar P, Taylor SIV, 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 [J]. Chest, 2000, 117(2):358-364. DOI:10.1378/chest.117.2.358.
- [24] Miller ED, Fisher JL, Haglund KE, et al. The addition of chemotherapy to radiation therapy improves survival in elderly patients with stage III non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2018, 13(3):426-435. DOI:10.1016/j.jtho.2017.11.135.
- [25] Liang J, Bi N, Wu S, et al. Etoposide and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin with concurrent thoracic radiotherapy in unresectable stage III non-small cell lung cancer: a multicenter randomized phase III trial[J]. Ann Oncol, 2017, 28(4):777-783. DOI:10.1093/annonc/mdx009.
- [26] Senan S, Brade A, Wang LH, et al. PROCLAIM: randomized phase III trial of pemetrexed-cisplatin or etoposide-cisplatin plus thoracic radiation therapy followed by consolidation chemotherapy in locally advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(9):953-962. DOI:10.1200/JCO.2015.64.8824.
- [27] Ahn JS, Ahn YC, Kim JH, et al. Multinational randomized phase III trial with or without consolidation chemotherapy using docetaxel and cisplatin after concurrent chemoradiation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer; KCSG-LU05-04[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(24):2660-2666. DOI:10.1200/JCO.2014.60.0130.
- [28] 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 III A or III B non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study [J]. Lancet Oncology, 2015, 16(2):187-199. DOI:10.1016/s1470-2045(14)71207-0.
- [29] Mauguen A, Le Péchoux C, Saunders MI, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data meta-analysis[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(22):2788-2797. DOI:10.1200/JCO.2012.41.6677.
- [30] Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2017, 377(20):1919-1929. DOI:10.1056/NEJMoa1709937.
- [31] Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC [J]. N Engl J Med, 2018, 379(24):2342-2350. DOI:10.1056/NEJMoa1809697.
- [32] Vansteenkiste J, Betticher D, Eberhardt W, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage III A-N2 non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2007, 2(8):684-685. DOI:10.1097/JTO.0b013e31811f47ad.
- [33] 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[J]. Lancet, 2009, 374(9687):379-386. DOI:10.1016/s0140-6736(09)60737-6.
- [34] Pless M, Stupp R, Ris HB, et al. Induction chemoradiation in stage III A/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial[J]. Lancet, 2015, 386(9998):1049-1056. DOI:10.1016/S0140-6736(15)60294-X.
- [35] Eberhardt WE, Pottgen C, Gauler TC, et al. Phase III study of surgery versus definitive concurrent chemoradiotherapy boost in patients with resectable stage III A (N2) and selected III B non-small-cell lung cancer after induction chemotherapy and concurrent chemoradiotherapy (ESPA-TUE) [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(35):4194-4201. DOI:10.1200/JCO.2015.62.6812.
- [36] 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]. J Clin Oncol, 2007, 25(3):313-318. DOI:10.1200/JCO.2006.08.2826.
- [37] Watanabe K, Tsuboi M, Sakamaki K, et al. Postoperative follow-up strategy based on recurrence dynamics for non-small-cell lung cancer[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2016, 49(6):1624-1631. DOI:10.1093/ejcts/ezv462.
- [38] Toba H, Sakiyama S, Otsuka H, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography is useful in postoperative follow-up of asymptomatic non-small-cell lung cancer patients[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2012, 15(5):859-864. DOI:10.1093/icvts/ivs368.
- [39] Wang SY, Ye X, Ou W, et al. Risk of cerebral metastases for postoperative locally advanced non-small-cell lung cancer [J]. Lung Cancer, 2009, 64(2):238-243. DOI:10.1016/j.lungcan.2008.08.012.
- [40] Parsons A, Daley A, Begh R, et al. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis [J]. BMJ, 2010, 340:b5569. DOI:10.1136/bmj.b5569.

(收稿日期:2019-09-18)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊“专题综论”栏目征稿启事

本刊“专题综论”栏目系高级述评类特色栏目,设栏20余年来,发表了大量高质量的论文。以往该栏属特约组稿栏目,不接受自由投稿,旨在按照栏目的特定需要,有指向地选题,组织权威专家著文,提供广大读者参考。今为适应当前科技迅速发展的形势,提高本栏目的报道效率,特改变组稿方式,面向广大作者征稿。凡符合本刊“专题综论”栏目要求的来稿,均可为本刊接受,获得发表机会。

“专题综论”专栏所刊出的文稿不同于一般综述,不能仅限于客观报道最新进展,而是要求作者在综合最新科技进展

的同时,结合自身以及国内外他人的工作和经验,有分析、有比较、有评论、有观点、有展望地写出具有导向性的评论性文章。这种论文的重要性和学术价值,毫不逊于原始论著,甚至过之。

论文篇幅限制在5 000字以内,附中、英文指示性摘要,不附图表,参考文献应精选最主要者,数量不要太多,15篇以内为宜。文字力求简洁明了,通顺流畅。

本刊编辑部