

可切除非小细胞肺癌系统治疗进展与理念变革

岳东升,张真发,王长利

(天津医科大学肿瘤医院,国家恶性肿瘤临床医学研究中心,天津市恶性肿瘤临床医学研究中心,天津市肿瘤防治重点实验室,天津 300060)

摘要:随着肺癌筛查水平的提高及新兴治疗手段的快速进展,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)可切除人群比例日益扩大,治疗理念也随之发生巨大变革。对于肺癌手术可行性的判定与围手术期管理不再单纯是外科的问题,而是多学科协作的综合管理问题。近年来,靶向治疗和免疫治疗的飞速发展逐渐使可切除 NSCLC 建立起新的围手术期治疗格局,无论新辅助、辅助或新辅助联合辅助靶向/免疫治疗的结果均令人鼓舞,但药物选择、应用时机和最佳获益人群还需谨慎探讨。全文聚焦围手术期系统治疗的最新进展,并探讨基于这些进展带来的临床治疗理念的变革,以期为临床医生的用药决策提供一定的参考。

关键词:非小细胞肺癌;免疫治疗;靶向治疗;辅助治疗;新辅助治疗;围手术期;外科手术

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2024)04-0315-11

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2024.04.A009

Evolution and Paradigm Shift of Systemic Treatment for Resectable Non-Small Cell Lung Cancer

YUE Dongsheng, ZHANG Zhenfa, WANG Changli

(Tianjin Medical University Cancer Institute & Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin Municipal Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Treatment, Tianjin 300060)

Abstract: With the improvement of lung cancer screening and the availability of new treatment modalities, the proportion of patients diagnosed as resectable non-small cell lung cancer (NSCLC) is increasing, which results in a treatment paradigm shift. The determination of surgical feasibility and perioperative management is no longer just relied on surgical specialty, but becomes a comprehensive issue of multidisciplinary collaboration involving multiple clinical specialties. In recent years, the rapid development of targeted adjuvant therapy and neoadjuvant immunotherapy has gradually established a new framework of the treatment landscape for resectable NSCLC. While the results of these neoadjuvant and adjuvant trials are encouraging, the choice of regimen, the timing of application and the optimal beneficial population need to be carefully selected. This paper will focus on the latest developments in systemic perioperative treatment concepts for resectable NSCLC, and explore the evolution of the clinical treatment paradigm to provide a reference for clinical decision making.

Key words: non-small cell lung cancer; immunotherapy; targeted therapy; adjuvant therapy; neoadjuvant therapy; perioperation; surgery

在中国,肺癌的粗发病率和死亡率均居所有恶性肿瘤的首位,2020 年我国预计的新发肺癌病例约为 820 000 例,肺癌相关死亡病例约为 715 000 例,其中约 85% 的肺癌组织学分型为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)^[1]。通常 I 期和

II 期 NSCLC 均定义为可切除疾病,但 III 期 NSCLC 因具有高度异质性,可切除的定义较为复杂,且随着治疗手段的进步在不断改变,需经多学科团队(multiple disciplinary team, MDT)会诊后决定是否可手术切除。

一方面,随着肺癌筛查水平的提高,超过 50% 的 NSCLC 患者初诊时处于非远处转移性疾病;另一

收稿日期:2023-07-27;修回日期:2023-10-11

通信作者:王长利, E-mail: wangchangli@tjmuch.com

方面,随着治疗手段的进步,既往评估为不可切除的患者接受新辅助治疗后也可能达到可切除标准,即成为潜在可切除患者。因此,可切除 NSCLC 患者人群占比正日益扩大^[2]。其中单独接受手术治疗的患者较少(I 期患者中也仅 48.6%),绝大多数患者接受手术辅以围手术期系统治疗^[3]。在新兴治疗手段如靶向治疗和免疫治疗广泛应用前,接受根治性切除术的 NSCLC 患者远期生存预后依然较差,仍有 30%~55% 的患者出现疾病复发并因此死亡^[4]。I B~III B 期可手术 NSCLC 患者 5 年总生存(overall survival, OS)率为 68%~26%^[5],且根治术后的复发模式以远处转移为主(83% 的患者表现为远处转移±局部复发),通过系统治疗预防并控制远处转移及复发对于患者的长期生存尤为重要^[4]。传统化疗带来的生存获益改善有限,无论辅助或新辅助化疗,5 年 OS 率都仅可改善约 5%^[6-7]。近年来,靶向治疗和免疫治疗的飞速发展逐渐使可切除 NSCLC 建立起新的围手术期治疗格局。本文将聚焦围手术期系统治疗手段及管理观念的最新进展,并探讨基于这些进展带来的临床治疗理念的变革。

1 可切除 NSCLC 围手术期治疗的演变

1.1 围手术期靶向治疗(驱动基因阳性患者)

早在 2011 年,研究者已开始有关围手术期靶向治疗的探索,但辅助靶向治疗的早期研发开局不利,包括吉非替尼的 III 期研究 BR.19^[8]在内都因为没有区分突变人群而失败。直到厄洛替尼的 III 期研究 RADIANT^[9]发现虽然整体人群无病生存期(disease free survival,DFS)没有差异,但 *EGFR* 敏感突变人群(N=161,16.5%)中厄洛替尼组和对照组的中位 DFS 分别为 46.4 个月和 28.5 个月,提示辅助靶向治疗需筛选驱动基因突变人群。

此后我国学者主导的一系列辅助靶向治疗研究在规避上述设计缺陷并更精准地筛选入组人群后,使该领域的研究进展峰回路转。III 期 ADJUVANT 研究[吉非替尼,风险比(hazard ratio,HR)=0.60, $P=0.005\ 4$]^[10]和 ADAURA 研究(奥希替尼,II~III A 期人群,HR=0.17, $P<0.001$;I B~III A 期,HR=0.20, $P<0.001$)^[11]均证实辅助靶向治疗可使患者得到显著 DFS 获益。另一项厄洛替尼的中国多中心 II 期研究

EVAN(N=102,均为 III A 期 NSCLC 患者,且绝大多数为 N₂ 期),厄洛替尼对比化疗显著提高 2 年 DFS 率(81.4% vs 44.6%, $P=0.005\ 4$)^[12]。2022 年最新 5 年生存数据显示,厄洛替尼组较化疗组中位 OS 显著延长[84.2 个月 vs 61.1 个月;HR=0.318,95% 置信区间(confidence interval,CI):0.151~0.670],5 年 OS 率亦显著提升(84.8% vs 51.1%,HR=0.373, $P=0.003$),成为首个证实辅助靶向治疗使 OS 显著获益的研究^[13]。2023 年美国临床肿瘤学会年会上公布了 ADAURA 研究最新更新数据,证实术后辅助奥希替尼可显著改善 OS。

不同靶向药物研究之间的异质性提示单一药物的结论并不能简单地推广至所有酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor,TKI)。例如,埃克替尼(EVIDENCE)可较化疗显著改善 II~III A 期患者的中位 DFS(HR=0.36, $P<0.000\ 1$),但 OS 仍未成熟(HR=0.91)^[14];吉非替尼(ADJUVANT)相较化疗能显著改善 DFS^[10],但是总体 OS 没有改善($P=0.674$)^[15],日本多中心研究 IMPACT 甚至显示吉非替尼组 DFS($P=0.63$)和 OS($P=0.89$)均未能得到显著改善^[16];而厄洛替尼(EVAN)数据又显示可使患者的 DFS 和 OS 获益相较化疗均显著提升^[12-13]。上述研究药物尽管同属一代 TKI,结果却差异显著。不同研究中使用的药物有所不同,设计、入组人群亦各有差异,不应直接在研究间进行横向对比。基于大型 III 期临床研究成果和循证医学证据,在临床诊疗中谨慎选择药物是非常必要的。目前,仅奥希替尼和埃克替尼(仅中国)正式获批用于可切除 NSCLC 的辅助靶向治疗。

在新辅助靶向治疗方面,已有少数 II 期研究提示新辅助靶向治疗或可提高患者客观缓解率(objective response rate,ORR),但生存数据有限。EMERGING-CTONG 1103 是探索新辅助联合辅助靶向治疗的标志性研究(N=386)^[17],结果显示厄洛替尼组与化疗组的 ORR 分别为 54.1%和 34.4%($P=0.092$,未达到主要终点),但无进展生存期(progression-free survival,PFS)在首次分析时已达到显著性差异(中位 PFS:21.5 个月 vs 11.4 个月;HR=0.39,95%CI:0.23~0.67, $P<0.001$)。中位随访 62.5 个月时厄洛替尼组与化疗组患者的中位 OS 分别为 42.2 个月和 36.9 个月,OS 获益尚不显著($P=0.513$)^[18]。目前,仍有多项相关研究正在进行之中^[19-20]。

Table 1 Key studies of adjuvant targeted therapy in patients with resectable NSCLC

Study/phase	Stage (N)	Arms	mDFS (months)	DFS	5-year OS	mOS (months)
RADIANT (III) ^[9]	I B~III A ⁺ (623 vs 350)	Erlotinib for 2 years vs placebo	Overall ^Δ : 50.5 vs 48.2 EGFRm ⁺ : 46.4 vs 28.5	Overall ^Δ : NA EGFRm ⁺ 2-year: 75% vs 54%	NA	NR vs NR
BR19 (III) ^[8]	I B~III A ⁺ (251 vs 252)	Gefitinib for 2 years vs placebo	NR	NA	NA	5.1 years vs NR
SELECT (II) ^[21]	I A~III A ⁺ EGFR ⁺ (100)	Erlotinib for 2 years	NR	2-year: 88% 5-year: 56%	86%	NR
ADJUVANT/CTONG1104 (III) ^[10]	II~III A ⁺ EGFR ⁺ (111 vs 111)	Gefitinib for 2 years vs vinorelbine plus cisplatin	28.7 vs 18.0 ^[10]	3-year: 39.6% vs 32.5% ^[22]	53.2% vs 51.2% ^[22]	75.5 vs 62.8 ^[22]
EVAN (II) ^[12]	III A ⁺ EGFR ⁺ (51 vs 51)	Erlotinib for 2 years vs vinorelbine plus cisplatin	42.4 vs 21.2	2-year: 81.4% vs 44.6% 3-year: 54.2% vs 19.8%	84.8% vs 51.1% ^[13]	84.2 vs 61.1 ^[13]
ADAURA (III) ^[11]	I B~III A ⁺ EGFR ⁺ (339 vs 343)	Osimertinib for 3 years vs placebo	65.8 vs 28.1 ^[23]	2-year: 89% vs 52% ^[11] 4-year: 73% vs 38% ^[23]	88% vs 78% ^[24]	NR vs NR ^[24]

Notes: ^Δ: as defined per AJCC 6th ed.; ⁺: as defined per AJCC 7th ed.; ^Δ: patients with EGFR protein overexpression assessed by immunohistochemistry or EGFR amplification assessed by fluorescence *in situ* hybridization; ^Δ: 16.5% of them were positive for EGFR mutations (EGFRm); mDFS: median disease-free survival; DFS: disease-free survival; NA: not available; NR: not reached; OS: overall survival; mOS: median overall survival

有关辅助靶向治疗关键研究作一汇总 (Table 1)^[8-13,21-24]。

1.2 围手术期免疫治疗

1.2.1 理论基础及早期探索

创伤性手术切除会引起炎症反应和代谢事件，导致PD-1/细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4,CTLA-4)等免疫检查点蛋白的表达、T细胞和NK细胞功能障碍,形成免疫抑制微环境。因此,术后辅助免疫治疗可通过阻断PD-1/CTLA-4通路上调T细胞的生长增殖、激活其攻击杀伤功能,恢复T细胞抗肿瘤活性,有效清除微小残留病灶(minimal residual disease,MRD),从而降低疾病复发风险^[25]。

就新辅助免疫治疗而言,早期患者肿瘤微环境可能为免疫治疗提供更有利的环境,从而提高免疫治疗的疗效。术前大量肿瘤抗原的存在、完整的淋巴系统以及患者良好的身体状态有利于发挥免疫治疗的最大效益,使其更容易诱导抗肿瘤特异性T细胞的活化,增强对肿瘤细胞的识别、浸润和杀伤,形成“高免疫原性”肿瘤微环境,从而更好地控制远处微转移,降低疾病复发风险^[26]。此外,免疫治疗联合化疗可能进一步通过多重机制起到协同作用,改善患者生存^[25]。

新辅助早期探索方面,包括CheckMate-159^[27]、LCMC3^[28]、NADIM^[29]、NADIM II^[30]研究在内的多项I/II期研究均显示,新辅助免疫治疗可使主要病理学缓解(major pathological response,MPR)率(18%~83%)和病理学完全缓解(pathological complete response,pCR)率(7%~63%)较既往新辅助化疗方案有所提高^[31]。且不影响手术可行性和手术时机,安全性可耐受^[31]。此外,新辅助免疫治疗患者的生存获益亦得到显著改善,如CheckMate-159研究随访63个月时,患者5年无复发生存(relapse free survival,RFS)率为60%,5年OS率高达80%,且均呈现出平台期。9例达到MPR的患者中8例仍生存且呈无瘤状态^[32]。NADIM系列研究则提示免疫联合化疗新辅助模式可带来更高的病理学缓解率^[29-30]。术后辅助免疫治疗早期探索方面,尽管II期临床试验有限,但已有两项III期临床研究公布研究结果(见下文突破性关键研究)。

1.2.2 突破性关键研究

辅助免疫治疗:IMpower-010是首项证实辅助免疫治疗获益的III期研究(N=1 280),比较了阿替利珠单抗(1 200 mg Q21D,16周期)与最佳支持治疗(best supportive care,BSC)在NSCLC患者辅助治疗中的安全性和有效性^[33]。结果提示,在II~III A期[美国癌症联合会(American Joint Commit-

tee on Cancer, AJCC)第7版]且肿瘤细胞 PD-L1 $\geq$ 1%的人群中,阿替利珠单抗组获益显著,与对照组的中位 DFS 分别为未达到和 35.3 个月 (HR=0.66, 95% CI: 0.50~0.88, $P=0.004$)。所有 II~III A 期人群中也达到了主要终点 (中位 DFS: 42.3 个月 vs 35.3 个月, HR=0.79, 95% CI: 0.64~0.96, $P=0.020$), 但在所有意向治疗 (intent-to-treat, ITT) 人群 (I B~III A 期) 中差异无统计学意义 (中位 DFS: 未达到 vs 37.2 个月, HR=0.81, 95% CI: 0.67~0.99, $P=0.04$)^[33]。

II~III A 期 PD-L1 $\geq$ 1%人群亚组分析结果提示该获益主要来自高 PD-L1 表达 ($\geq$ 50%) 人群 (中位 DFS: 未达到 vs 35.7 个月, HR=0.43, 95% CI: 0.27~0.68), 而 PD-L1 1%~49% 和 $<$ 1% 人群获益甚微或无获益 (中位 DFS 分别为 32.8 个月 vs 31.4 个月和 36.1 个月 vs 37.0 个月; HR, 95% CI 分别为 0.87、0.60~1.26 和 0.97、0.72~1.31); OS 数据在预先设定的中期分析中尚未成熟, PD-L1 $\geq$ 1% 的 II~III A 期人群中阿替利珠单抗组的 OS 曲线与 BSC 组出现分离, 似有一定获益趋势 (HR=0.77, 95% CI: 0.51~1.17); 但在所有 II~III A 期人群 (HR=0.99) 和所有 ITT 人群 (I B~III A 期, HR=1.07) 中阿替利珠单抗组均未见获益趋势^[33]。

KEYNOTE-091 研究是另一项辅助免疫治疗的随机、三盲、III 期临床试验 (N=1 177)^[34], 针对完全手术切除后接受或未接受辅助化疗的 I B~III A 期 (AJCC 第 7 版) NSCLC 患者, 探索了帕博利珠单抗辅助治疗 (200 mg Q3W, 最多 18 个周期) 较安慰剂的疗效和安全性, 主要终点为所有随机化人群和 PD-L1 $\geq$ 50% 人群的 DFS。结果显示, 所有随机化人群中帕博利珠单抗与安慰剂组的中位 DFS 分别为 53.6 个月和 42.0 个月 (HR=0.76, $P=0.0014$), 差异有显著统计学意义, 但 PD-L1 $\geq$ 50% 人群的中位 DFS 对比安慰剂差异无统计学意义 (均未到达, HR=0.82, $P=0.14$); 总体人群中两组患者的 OS 数据亦尚未成熟 (均未到达, HR=0.87, 95% CI: 0.67~1.15, $P=0.17$), 两组的 3 年 OS 率分别为 82% 和 80%^[34]。而亚组分析显示, 术后接受辅助化疗患者 DFS 的 HR 为 0.73 (95% CI: 0.60~0.89), 未接受辅助化疗的患者则为 1.25 (95% CI: 0.76~2.05), 提示获益主要来自术后接受辅助化疗的人群^[34]。

上述两项研究均显示辅助免疫治疗可改善特定

可手术肺癌患者的 DFS 获益。

新辅助免疫治疗: CheckMate-816 研究是首项证实新辅助免疫治疗疗效的多中心、III 期、随机对照研究^[35]。研究纳入 358 例 I B~III A 期 (AJCC 第 7 版) 可切除 NSCLC 患者, 按 1:1 分配至纳武利尤单抗 (360 mg Q3W)+化疗 (含铂双药 Q3W, 3 个周期) 或单用新辅助化疗组, 主要终点为 pCR 和无事件生存 (event-free survival, EFS)。结果显示, 新辅助免疫联合化疗较单用化疗显著提高病理学缓解, pCR 率约为对照组的 11 倍 (24% vs 2.2%, $P<0.001$); 中位 EFS 显著延长 (31.6 个月 vs 20.8 个月, HR=0.63, 97.38% CI: 0.43~0.91, $P=0.005$); OS 中期分析结果展现出获益趋势 (HR=0.57, 99.67% CI: 0.30~1.07, $P=0.008$)。新辅助免疫联合化疗并未增加不良反应发生风险^[35], 与化疗组相比, 新辅助免疫联合化疗不影响手术的可行性和手术难度^[35-36]。

CheckMate-816 研究中亚洲患者占有所有纳入患者的 50% (中国有 15 家医学中心参与, 中国患者占 1/4)。最新中国亚组数据与全球总人群一致^[36], 中国患者接受新辅助免疫联合化疗的 pCR 率较单用化疗提高 13 倍 (25.0% vs 1.9%, OR=11.05)。最短随访达到 38.2 个月时, 新辅助免疫联合化疗组患者显示出显著、持续的 EFS 获益 (中位 EFS: 未达到 vs 13.9 个月, HR=0.47, 95% CI: 0.25~0.88; 3 年 EFS 率: 59% vs 35%), 较全球人群观察到获益有进一步扩大的趋势 (全球 ITT 人群 3 年随访 EFS, HR=0.68^[37])。且达到 pCR 的 11 例患者 2 年 EFS 率高达 91% (vs 未达 pCR 者 45%), 提示 pCR 与 EFS 密切相关。

免疫新辅助治疗在预防远处转移上的成效令人瞩目: 最短随访 32.9 个月时, 新辅助免疫联合化疗组与化疗组的 3 年无远处转移生存率为 71% vs 50%^[37], 自随机化至远处转移或死亡时间 (time to distant metastasis or death, TTDM) 为未达到 vs 34.3 个月 (HR=0.55, 95% CI: 0.39~0.78; 中国亚组为未达到 vs 22.8 个月, HR=0.27, 95% CI: 0.12~0.60)^[36-37]。此外, 新辅助免疫联合化疗组术后复发的比例 (28%) 也低于化疗组 (42%), 包括局部复发 (19% vs 22%) 和远处复发 (10% vs 22%), 提示新辅助免疫联合化疗能够有效控制远处转移^[37]。

以上结果均提示新辅助免疫治疗在术前、术后及长期管理中均可带来贯穿整个治疗周期的显著

获益,长期生存获益则有待 OS 结果成熟后进一步揭晓。

2 临床思考:围手术期治疗理念的转变

2.1 围手术期治疗新格局

2.1.1 驱动基因阴性人群

CheckMate-816 研究证实对于无已知 *EGFR* 敏感突变或 *ALK* 突变、AJCC 第 7 版分期划分为 I B (肿瘤 ≥ 4 cm)~III A 期的可切除 NSCLC 患者 [对应目前临床实践中的第 8 版分期为 I B (肿瘤 ≥ 4 cm)~III B(N₂)期患者],新辅助免疫单抗联合化疗方案可显著改善患者病理学缓解和生存预后,且具有良好的安全性,亦不会造成手术延迟^[35]。根据该研究的结果,纳武利尤单抗联合化疗作为新辅助治疗已在美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)及国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA) 等获批用于可切除(肿瘤 ≥ 4 cm 或淋巴结阳性)NSCLC 成人患者的新辅助治疗,无论 PD-L1 表达水平如何。对于该类患者,新辅助纳武利尤单抗联合化疗已成为标准治疗模式,该方案也已被 2023 年中国临床肿瘤学会的 NSCLC 指南列为 1 级推荐 1A 类证据。

而对于辅助免疫治疗而言,IMpower-010 中所有 II~III 期(AJCC 第 7 版)人群达到了研究终点。亚组分析进一步显示获益由 PD-L1 高表达人群驱动,且患者都需术后接受过 1~4 个周期化疗不进展^[33]。目前,阿替利珠单抗单药已获批用于检测评估为 PD-L1 $\geq 1\%$ (FDA 和 NMPA) 或 $\geq 50\%$ (欧洲药品管理局)、经手术切除、含铂化疗之后的 II~III A 期 NSCLC 患者的辅助治疗。KEYNOTE-091 研究提示试验组 PD-L1 $\geq 50\%$ 的患者 DFS 并不优于安慰剂组,而亚组数据则提示术后接受过化疗的人群获益更多,在 FDA 获批用于术后辅助化疗后的患者,不论 PD-L1 水平(该研究未入组中国患者,未在中国获批)^[38-39]。因此,目前认为术后辅助免疫治疗的主要获益人群为根治术后接受化疗的人群,而对 PD-L1 表达的预测意义则尚存争议。

2.1.2 驱动基因阳性人群

在晚期患者的系统性治疗中,*EGFR* 突变及 *ALK* 重排是免疫治疗获益的不利因素^[40]。因此,现

有围手术期特别是新辅助免疫治疗研究多将这一部分患者排除在外,导致 *EGFR*、*ALK* 及其他罕见突变人群的免疫治疗数据极为有限^[40]。辅助免疫治疗研究 IMpower-010^[33]和 KEYNOTE-091^[34]尽管有 *EGFR* 突变亚组分析,但结果相悖:前者提示 *EGFR* 突变患者不能从阿替利珠单抗辅助治疗中获益,后者却提示该类患者可从帕博利珠单抗治疗中获益。出于证据的匮乏性和不一致性,驱动基因阳性患者暂时可能并非围手术期免疫治疗适用人群。

目前 *EGFR* 敏感突变患者术后辅助靶向治疗已成为标准治疗。但新辅助治疗尚无相关适应证或指南推荐。临床上由于术前组织标本有限且检测时间的限制,难以确保患者在术前都进行了基因突变检测,目前也没有高级别证据支持新辅助靶向治疗的获益。另外,包括 *ALK* 融合突变在内的其他驱动基因患者的围术期治疗目前尚缺乏有力证据,应谨慎选择。

2.1.3 所有人群均应遵循基于临床证据的规范化诊疗

与辅助靶向治疗类似,因不同免疫检查点抑制剂的分子学结构、药理学机制和药效动力学均有所不同,其临床研究结果也存在诸多特异性。例如 IMpower-010 研究显示 PD-L1 $\geq 50\%$ 的患者可从阿替利珠单抗辅助治疗中得到最大获益^[33];但 KEYNOTE-091 的结果却与之相反,PD-L1 $\geq 50\%$ 人群 DFS 未达到统计学差异^[34]。

我们对 NSCLC 围手术期免疫治疗探索才刚刚开始,还有很多问题未获解决。对于临床实践而言,应当基于高级别临床循证医学证据开展规范化诊疗,而不能以类聚之,简单借鉴其他同类药物的临床结论;对于药物研发者而言,应当用更科学的临床研究设计、更大样本量的临床研究、更精准的人群细分与分层分析、更深层次的机制与分子生物学研究来为临床决策提供更多依据。

2.2 多学科协作模式在可切除 NSCLC 诊疗中的作用

随着免疫治疗、靶向治疗等对于疾病病程及生存管理的正面影响,可切除 NSCLC 患者的治疗不再是单纯的外科问题,外科医生也要开始考虑如何实施药物治疗,内科医生可以协助用药决策和长期管理,影像科医生和病理科医生同样可以提供更精准的诊断意见,并有助于对治疗的综合管理。因此,

MDT 模式显得愈加重要,尤其是对于高度异质性的Ⅲ期 NSCLC。我国有研究显示,经 MDT 讨论决策的Ⅲ期患者中位 OS 显著延长(41.2 个月 vs 25.7 个月, $P=0.018$),多因素分析显示是否 MDT 管理($P<0.001$)、T 分期($P=0.009$)、体能状态($P<0.001$)和手术与否($P=0.016$)都是独立的预后预测因素^[41]。

目前对于 I/II 期患者的手术可行性已有较明确共识,但Ⅲ期尤其是 N₂ 受累的 NSCLC 患者是否应接受手术治疗及其围手术期的管理仍然存在很大争议,是临床管理中界定可切除 NSCLC 时的难点。例如,单站 N₂ 纵隔淋巴结短径 <3 cm 的ⅢA 期、肺上沟瘤、T₃ 或 T₄ 中央型肿瘤均需要 MDT 会诊确定可否切除^[42]。此外,MDT 模式更有助于高效判断潜在可切除患者从新辅助治疗中获益、降期进而手术的可能性,并快速给出最佳治疗决策。因此,新辅助免疫/靶向治疗的进展联合 MDT 模式,可使潜在可切除患者避免错失治疗获益和切除希望,对于不可切除患者,未来也有了更多探索可能。

3 未来展望

3.1 不同围手术期模式的探索

目前,新辅助、辅助免疫治疗取得突破进展的同时,CheckMate-77T、KEYNOTE-671、IMpower-030、AEGEAN、RATIONALE 315、Neotorch、SHR-1316-III-303 等新辅助+辅助治疗的研究正在进行之中。近期 AEGEAN (度伐利尤单抗)、Neotorch (特瑞普利单抗),及 KEYNOTE-671 (帕博利珠单抗)等的初步结果已公布,均达到 EFS 主要终点。

AEGEAN (N=740) 研究结果显示,度伐利尤单抗联合化疗新辅助继以度伐利尤单抗辅助治疗可显著改善 II A~III B 期 NSCLC 患者 EFS (度伐利尤单抗组 vs 无度伐利尤单抗组中位 EFS: 未达到 vs 25.9 个月, $HR=0.68$, $95\%CI:0.53\sim0.88$, $P=0.004$),含度伐利尤单抗组患者 pCR 率(17.2% vs 4.3%)和 MPR 率(33.3% vs 12.3%)亦有显著改善(P 均 <0.001)^[43]。相似研究设计的 KEYNOTE-671 研究提示^[44],帕博利珠单抗联合化疗新辅助治疗 4 个周期继以帕博利珠单抗辅助治疗 13 个周期对比新辅助化疗联合安慰剂,可显著改善 EFS (中位 EFS: 未达到 vs 17.0 个月, $HR=0.58$, $95\%CI:0.46\sim0.72$, $P<0.000\ 01$)和 pCR

率(18.1% vs 4.0%)。

Neotorch 研究的探索方案为特瑞普利单抗联合化疗新辅助治疗 3 个周期再辅助治疗 1 个周期,继以特瑞普利单抗维持治疗 13 个周期,对照组为安慰剂联合化疗。目前只公布了Ⅲ期人群(N=404)的结果,提示特瑞普利组较安慰剂组改善了 EFS (中位 EFS: 未达到 vs 15.1 个月, $HR=0.40$, $95\%CI:0.277\sim0.565$, 双侧 $P<0.000\ 1$);但安全事件发生率似乎较高, ≥ 3 级不良事件发生率为 63.4% (安慰剂组为 54.0%),药物相关的致死性不良事件发生率为 0.5% (安慰剂组为 0)^[45]。

基于已公布的研究数据,术前使用免疫治疗带来的改善趋势似乎更明显,但新辅助免疫治疗后继续辅助免疫治疗能否带来更好的获益则尚无定论。目前也无任何头对头比较研究提示哪种治疗模式更优。随着不同研究结果的公布,不同药物、新辅助治疗周期对获益的影响,新辅助治疗后是否所有患者都需要辅助治疗,以及术后辅助治疗/维持治疗时间为平衡获益-不良事件风险带来的挑战等,有待进一步解答。此外,目前公布的围手术期研究的 OS 数据均未成熟,希望更长随访能告诉我们答案。目前,可根据新辅助免疫治疗的应答、手术情况进行综合评估和 MDT 讨论。如对于新辅助免疫治疗有效(切除的标本有病理学退缩)且手术达到 R0 切除的患者,建议可以先随访观察。对于新辅助免疫治疗没有响应(可能存在原发性耐药)或者手术没有达到 R0 切除的患者,术后需综合考虑免疫治疗、化疗、放疗或联合治疗等。

有关不同围手术期治疗模式研究作一汇总 (Table 2)^[33-37,43,45-46]。

3.2 以预测性生物标志物为指导的精准化治疗趋势

免疫治疗相关的生物标志物可分为肿瘤细胞相关标志物[如 PD-L1 表达、肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)、微卫星不稳定性、新抗原分散程度和特定驱动基因突变等]、肿瘤微环境相关标志物、循环生物标志物[如循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) 等]以及宿主相关生物标志物(如新兴的肠道菌群特征等)。

PD-L1 表达水平是广泛应用的免疫治疗相关标志物^[31]。CheckMate-159 和 CheckMate-816 研究均提示无论初诊时 PD-L1 表达水平如何,均可观察到良

Table 2 Key studies and ongoing studies of different perioperative treatment modalities

Study (phase)	Stage(cases)	Arms	pCR (%)	MPR (%)	mEFS (months)	EFS (%)	mOS (months)	OS (%)
Neoadjuvant immunotherapy (published studies)								
CheckMate-816(III) ^[35]	I B(≥4 cm)~III A*(358)	N+chemotherapy vs chemotherapy	24 vs 2.2	36.9 vs 8.9	31.6 vs 20.8	2-year:63.8 vs 45.3	NR vs NR	2-year:83 vs 71
Chinese subgroup ^[36]						3-year:57 vs 43 ^[97]		3-year:78 vs 64
CheckMate-816 (III) Chinese subgroup ^[36]	I B(≥4 cm)~III A*(97)	N+chemotherapy vs chemotherapy	25 vs 1.9	34.1 vs 7.5	NR vs 13.9	3-year:59 vs 35	NA	NA
Adjuvant immunotherapy (published studies)								
IMpower-010(III) ^[33]	I B(≥4 cm)~III A*(1280)	A vs BSC	NA	NA	mDFS ^Δ :NR vs 35.3	3-year DFS ^Δ : NA vs 48.2		3-year ^Δ :82.1 vs 78.9 ^[6]
KEYNOTE-091(III) ^[34]	I B(≥4 cm)~III A*(1177)	P vs PBO	NA	NA	mDFS:53.6 vs 42.0	3-year DFS: 58 vs 50	NR	3-year OS:82 vs 80
Neoadjuvantplusadjuvant immunotherapy (published and ongoing studies)								
AECEAN (III) ^[43]	II A~III B*(802)	Neoadjuvant D plus chemotherapy + adjuvant D vs neoadjuvant PBO plus chemotherapy + adjuvant PBO	17.2 vs 4.3	33.3 vs 12.3	NR vs 25.9	2-year:63.3 vs 52.4	NA	NA
Neotorch(III) ^[45]	III # (404)	Neoadjuvant T plus chemotherapy + adjuvant T plus chemotherapy + T maintenance vs neoadjuvant PBO plus chemotherapy + adjuvant PBO plus chemotherapy + PBO maintenance	24.8 vs 1.0	48.5 vs 8.4	NR vs 15.1	2-year:64.7 vs 38.7	NR vs 30.4	2-year:81.2 vs 74.3
KEYNOTE-671 (III)	II ~III B*(786)	Neoadjuvant P plus chemotherapy + adjuvant P vs neoadjuvant PBO plus chemotherapy + adjuvant PBO	18.1 vs 4.0	30.2 vs 11	NR vs 17	2-year:62.4 vs 40.6	NR vs NR	2-year:80.9 vs 77.6
CheckMate-77T (III)	II ~III B*(452)	Neoadjuvant N plus chemotherapy + adjuvant N vs neoadjuvant PBO plus chemotherapy + adjuvant PBO	Primary endpoint: EFS;secondary endpoints: OS, pCR, MPR, safety and tolerability. Estimated preliminary analysis results: 2023–12					
IMpower-030 (III)	II ~III B*(453)	Neoadjuvant A plus chemotherapy + adjuvant A vs neoadjuvant PBO plus chemotherapy + adjuvant PBO	Primary endpoint: EFS;secondary endpoints: OS, pCR, MPR, ORR, quality of health, adverse events, etc. Estimated preliminary analysis results: 2025–01					
RATIONALE 315 (III)	II ~III A*(453)	Neoadjuvant Tis plus chemotherapy + adjuvant Tis vs neoadjuvant PBO plus chemotherapy + adjuvant PBO	Primary endpoints: MPR, EFS;secondary endpoints: OS, pCR, ORR, DFS, quality of health, safety and tolerability, etc. Estimated preliminary analysis results: 2025–06					
SHR-1316- III-303 (III)	II ~III B*(537)	Neoadjuvant Ade plus chemotherapy + adjuvant Ade vs neoadjuvant PBO plus chemotherapy + adjuvant PBO	Primary endpoints: MPR, EFS;secondary endpoints: OS, pCR, ORR, DFS. Estimated preliminary analysis results: 2023–04					

Notes: Data without references were sourced from clinicaltrials.gov; *: as defined per AJCC 7th ed.; #: as defined per AJCC 8th ed.; ^Δ: stage II ~ III A population with PD-L1 expression ≥ 1%; N: nivolumab; A: atezolizumab; BSC: best supportive care; P: pembrolizumab; D: durvalumab; PBO: placebo; T: toripalimab; Tis: tisotlizumab; Ade: adabrelimab; pCR: pathologic complete response; NA: not available; MPR: major pathologic response; mEFS: median event-free survival; NR: not reached; mDFS: median disease-free survival; EFS: event-free survival; DFS: disease-free survival; mOS: median overall survival; OS: overall survival; ORR: objective response rate

好的术后治疗反应及生存获益^[27,35]。但 PD-L1 表达越高时疗效似有越好的趋势:CheckMate-816 研究中 PD-L1<1%、1%~49%和≥50%人群的 EFS 风险比分别为 0.85、0.58 和 0.24^[35]。而在辅助免疫治疗中,鉴于 IMpower-010 和 KEYNOTE-091 两项 III 期研究不一致的结果,对于术后辅助免疫治疗而言,PD-L1 表达与疗效的关系尚不清晰^[31]。此外,对于 PD-L1,由于检测抗体和平台的差异,以及不同研究间的差异,在临床应用中还需遵循具体临床研究的数据进行综合考量。

外周血中 ctDNA 检测可用于筛查 MRD 并识别术后高复发风险的患者。一项前瞻性研究显示术后 1 个月内 ctDNA-MRD 阳性的患者复发率显著高于阴性患者(80.8% vs 16.2%; $P<0.001$)^[47]。CheckMate-816 研究提示达到 ctDNA 清除或可提示更佳的 pCR 或 EFS 获益,ctDNA 动态变化可能作为一个疗效的早期预测指标^[35]。LCMC3 研究亦显示接受阿替利珠单抗新辅助治疗或手术后 ctDNA 清零的患者 2 年 DFS 率高于未清零者^[48]。ctDNA-MRD 或可作为预后判断的生物标志物,对于根治术后 ctDNA-MRD 阳性者,可考虑辅助治疗^[42]。但该新兴标志物仍受检测手段和检测技术的限制,临床应用还比较困难,实际临床应用过程中应持谨慎态度,可结合术后病理结果等进行综合考量,因此更多 ctDNA-MRD 相关的前瞻性临床研究亦十分必要。

另一常见标志物 TMB 在可手术患者中探索有限,但在多项晚期肿瘤的研究中未能观察到与生存获益的显著相关性^[29,49]。其他探索中的生物标志物还包括 T 细胞受体库的多样性/丰富度^[50-51]、新抗原特异性肿瘤浸润淋巴细胞转录谱、肿瘤微环境免疫表型(如 CD3⁺/CD4⁺PD-1⁺ T 细胞的富集等)、DNA 甲基化特征等及其组成的综合评分网络等^[31],但这些标志物目前仅限于科学探索阶段,尚不能用于直接指导临床治疗。

4 结 论

随着肺癌筛查水平的提高及新兴治疗手段的快速发展,可切除 NSCLC 人群日益扩大,治疗理念也发生了巨大变革。对于肺癌手术可行性的判定与围手术期管理(包括新辅助与辅助治疗的方案、疗程与

手术时机等)不再是单纯的外科问题,而是多学科协作问题。目前,无论是靶向或免疫治疗领域,均有多项新辅助、辅助及新辅助联合辅助研究正在开展。

对于驱动基因阳性人群,术后辅助靶向治疗已成为首选推荐治疗方案,但新辅助靶向治疗暂时仍缺乏数据支持,且由于术前标本有限以及检测时间的问题,临床实践中很难及时在术前进行 EGFR 等基因突变的检测,所以应该谨慎考虑。而对于驱动基因阴性人群,新辅助与辅助免疫治疗的探讨更为复杂。CheckMate-816 研究提示新辅助纳武利尤单抗联合化疗治疗可手术患者可显著改善病理学缓解和 EFS,OS 获益趋势可期,且不影响手术时机或手术可行性。纳武利尤单抗联合化疗也因此多个国家获批适应证且被权威指南推荐,已经成为可手术患者的标准治疗模式。而辅助免疫治疗的 IMpower-010 与 KEYNOTE-091 研究显示,根治术后接受过化疗的人群可从辅助免疫治疗中得到 DFS 获益,但在 PD-L1 分层结论中的不一致性提示获益人群仍需要更多探讨,且临床实践中不同的抗体和检测平台也存在一定差异,所以还是需要遵循相应的临床研究结果进行综合考虑。新辅助联合辅助免疫治疗是大家关注的方向,AEGEAN、KEYNOTE-671 研究等的初步结果均显示出 EFS 明显改善,但是研究对照的都是单独化疗新辅助治疗。相对于单独免疫新辅助治疗,联合模式中新辅助阶段用药周期、增加 1 年辅助治疗的必要性和真正获益人群,仍还需要更深入地摸索。

围手术期免疫治疗研究有其独特的免疫相关终点选择与疗效评估手段,在新研究开展时均既需谨慎设计又要大胆探索,另外,在免疫前移的过程中也需要能够更精准、更早期预测疗效的生物标志物,以期更准确地筛选出最佳获益人群并对治疗进程做出最佳管理和应对。目前,ctDNA-MRD 是讨论较多的预后判断标志物,可用于预测术后高复发风险的患者,但是仍受检测手段和检测技术的限制,需要更多的研究开展。相信更多的临床研究探索证据,以及更好的多学科管理合作模式势必为患者带来更优的治疗结局。

志谢:感谢百时美施贵宝公司对论文撰写中资料收集的赞助支持。此次资助不影响论文数据收集、结果分析解读及结论。

参考文献:

- [1] CHEN P, LIU Y, WEN Y, et al. Non-small cell lung cancer in China [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2022, 42(10): 937–970.
- [2] ZENG H, RAN X, AN L, et al. Disparities in stage at diagnosis for five common cancers in China: a multicentre, hospital-based, observational study [J]. *Lancet Public Health*, 2021, 6(12): e877–e887.
- [3] DURBIN L, MURALI B, LI S, et al. Treatment patterns in non-small-cell lung cancer in China: results from the CancerMPact survey 2020[J]. *Cancer Treat Res Commun*, 2021, 29: 100462.
- [4] URAMOTO H, TANAKA F. Recurrence after surgery in patients with NSCLC[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2014, 3(4): 242–249.
- [5] 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.
- [6] Group NM-AC. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data [J]. *Lancet*, 2014, 383(9928): 1561–1571.
- [7] 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 [J]. *Lancet*, 2010, 375(9722): 1267–1277.
- [8] GOSS G D, O'CALLAGHAN C, LORIMER I, et al. Gefitinib versus placebo in completely resected non-small-cell lung cancer: results of the NCIC CTG BR19 study [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(27): 3320–3326.
- [9] KELLY K, ALTORKI N K, EBERHARDT W E, et al. Adjuvant erlotinib versus placebo in patients with stage I B–III A non-small-cell lung cancer(RADIANT): a randomized, double-blind, phase III trial [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(34): 4007–4014.
- [10] ZHONG W Z, WANG Q, MAO W M, 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.
- [11] WU Y L, TSUBOI M, HE J, et al. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(18): 1711–1723.
- [12] YUE D, XU S, WANG Q, et al. Erlotinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant therapy in Chinese patients with stage III A 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.
- [13] YUE D, XU S, WANG Q, et al. Updated overall survival and exploratory analysis from randomized, phase II EVAN study of erlotinib versus vinorelbine plus cisplatin adjuvant therapy in stage III A epidermal growth factor receptor+ non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(34): 3912–3917.
- [14] HE J, SU C, LIANG W, et al. Icotinib versus chemotherapy as adjuvant treatment for stage II ~ III A EGFR-mutant non-small-cell lung cancer (EVIDENCE): a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(9): 1021–1029.
- [15] WU Y, ZHONG W, WANG Q, et al. CTONG1104: Adjuvant gefitinib versus chemotherapy for resected N1–N2 NSCLC with EGFR mutation—Final overall survival analysis of the randomized phase III trial 1 analysis of the randomized phase III trial [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15_suppl): 9005.
- [16] TADA H, MITSUDOMI T, MISUMI T, et al. Randomized phase III study of gefitinib versus cisplatin plus vinorelbine for patients with resected stage II–III A non-small-cell lung cancer with EGFR mutation (IMPACT)[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(3): 231–241.
- [17] ZHONG W Z, CHEN K N, CHEN C, et al. Erlotinib versus gemcitabine plus cisplatin as neoadjuvant treatment of stage III A-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.
- [18] ZHONG W Z, YAN H H, CHEN K N, et al. Erlotinib versus gemcitabine plus cisplatin as neoadjuvant treatment of stage III A-N2 EGFR-mutant non-small-cell lung cancer: final overall survival analysis of the EMERGING-CTONG 1103 randomised phase II trial[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 76.
- [19] LIU W, REN S, XIAO Y, et al. Neoadjuvant targeted therapy for resectable EGFR-mutant non-small cell lung cancer: current status and future considerations [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1036334.
- [20] FRIEDLAENDER A, ADDEO A, RUSSO A, et al. Targeted therapies in early stage NSCLC: hype or hope?[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 6329.
- [21] PENNELL N A, NEAL J W, CHAFT J E, et al. SELECT:

- a phase II trial of adjuvant erlotinib in patients with resected epidermal growth factor receptor-mutant non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(2):97-104.
- [22] ZHONG W Z, WANG Q, MAO W M, et al. Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II ~ IIIA(N1-N2) EGFR-mutant NSCLC: final overall survival analysis of CTONG1104 phase III trial [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(7):713-722.
- [23] HERBST R S, WU Y L, JOHN T, et al. Adjuvant osimertinib for resected EGFR-mutated stage I B ~ IIIA non-small-cell lung cancer: updated results from the phase III randomized ADAURA Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2023: JCO2020186.
- [24] HERBST R S, TSUBOI M, JOHN T, et al. Overall survival analysis from the ADAURA trial of adjuvant osimertinib in patients with resected EGFR-mutated(EGFRm) stage I B ~ IIIA non-small cell lung cancer(NSCLC)[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(17_suppl):LBA3.
- [25] TANG W F, YE H Y, TANG X, et al. Adjuvant immunotherapy in early-stage resectable non-small cell lung cancer: a new milestone[J]. *Front Oncol*, 2023, 13:1063183.
- [26] TOPALIAN S L, TAUBE J M, PARDOLL D M. Neoadjuvant checkpoint blockade for cancer immunotherapy [J]. *Science*, 2020, 367(6477):eaax0182.
- [27] FORDE P M, CHAFT J E, SMITH K N, et al. Neoadjuvant PD-1 blockade in resectable lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(21):1976-1986.
- [28] CHAFT J E, OEZKAN F, KRIS M G, et al. Neoadjuvant atezolizumab for resectable non-small cell lung cancer: an open-label, single-arm phase II trial [J]. *Nat Med*, 2022, 28(10):2155-2161.
- [29] PROVENCIO M, NADAL E, INSA A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung cancer (NADIM): an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(11):1413-1422.
- [30] PROVENCIO M, SERNA R, NADAL E, et al. PL03.12 progression free survival and overall survival in NADIM II Study[J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(suppl_9):S2-S3.
- [31] PROVENCIO M, CALVO V, ROMERO A, et al. Treatment sequencing in resectable lung cancer: the good and the bad of adjuvant versus neoadjuvant therapy [J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2022, 42:1-18.
- [32] ROSNER S, REUSS J E, ZAHURAK M, et al. Five-year clinical outcomes after neoadjuvant nivolumab in resectable non-small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(4):705-710.
- [33] FELIP E, ALTORKI N, ZHOU C, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage I B ~ IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2021, 398(10308):1344-1357.
- [34] O'BRIEN M, PAZ-ARES L, MARREAUD S, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage I B ~ IIIA non-small-cell lung cancer(PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(10):1274-1286.
- [35] FORDE P M, SPICER J, LU S, et al. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(21):1973-1985.
- [36] WANG C L, CHEN K N, CHEN Q X, et al. CT081: Neoadjuvant nivolumab(NIVO) + chemotherapy(chemo) vs chemo in Chinese patients (pts) with resectable NSCLC in CheckMate 816 [J]. *Cancer Res*, 2023, 83(8_Suppl):CT081.
- [37] GIRARD N, SPICER J, PROVENCIO M, et al. 840 Neoadjuvant nivolumab(N) + platinum-doublet chemotherapy(C) for resectable NSCLC: 3-y update from CheckMate 816[J]. *J Thorac Oncol*, 2023, 18(4S):S89-S100.
- [38] PAZ-ARES L, O'BRIEN MR, MAUER M, et al. VP3-2022: pembrolizumab (pembro) versus placebo for early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC) following complete resection and adjuvant chemotherapy (chemo) when indicated: randomized, triple-blind, phase III EORTC-1416-LCG/ETOP 8-15-PEARLS/KEYNOTE-091 study [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(4):451-453.
- [39] O'BRIEN M R, PAZ-ARES L, JHA N, et al. EORTC-1416-LCG/ETOP 8-15-PEARLS/KEYNOTE-091 study of pembrolizumab versus placebo for completely resected early-stage non-small cell lung cancer(NSCLC): outcomes in subgroups related to surgery, disease burden, and adjuvant chemotherapy use[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16_suppl):8512.
- [40] VOKES N I, PAN K, LE X. Efficacy of immunotherapy in oncogene-driven non-small-cell lung cancer [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2023, 15:17588359231161409.
- [41] HUNG H Y, TSENG Y H, CHAO H S, et al. Multidisciplinary team discussion results in survival benefit for patients with stage III non-small-cell lung cancer [J]. *PLoS One*, 2020, 15(10):e0236503.
- [42] 吴一龙, 陆舜, 周清华, 等. III期非小细胞肺癌的处理:

- 共识与争鸣[J]. 循证医学, 2022, 22(3): 129-136.
- WU Y L, LU S, ZHOU Q H, et al. Management of stage III non-small-cell lung cancer: consensus and controversy[J]. Journal of Evidence-Based Medicine, 2022, 22(3): 129-136.
- [43] HEYMACH J V, HARPOLE D, MITSUDOMI T. AEGEAN: a phase 3 trial of neoadjuvant durvalumab + chemotherapy followed by adjuvant durvalumab in patients with resectable NSCLC[J]. Cancer Res, 2023, 83(8_suppl): CT005.
- [44] WAKELEE H, LIBERMAN M, KATO T, et al. KEYNOTE-671: randomized, double-blind, phase 3 study of pembrolizumab or placebo plus platinum-based chemotherapy followed by resection and pembrolizumab or placebo for early stage NSCLC [J]. J Clin Oncol, 2023, 41(17_suppl): LBA100.
- [45] LU S, WU L, ZHANG W. Perioperative toripalimab + platinum-doublet chemotherapy vs chemotherapy in resectable stage II/III non-small cell lung cancer(NSCLC): Interim event-free survival (EFS) analysis of the phase III NEOTORCH[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(36_suppl): 425126.
- [46] WAKELEE H, ALTORKI N, FELIP E, et al. PL03.09 IM-power010: overall survival interim analysis of a phase III study of atezolizumab vs best supportive care in resected NSCLC[J]. J Thorac Oncol, 2022, 17(9_suppl): S2.
- [47] XIA L, MEI J, KANG R, et al. Perioperative ctDNA-based molecular residual disease detection for non-small cell lung cancer: a prospective multicenter cohort study (LUNGCA-1)[J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(15): 3308-3317.
- [48] KRIS M G, GRINDHEIM J M, CHAFT J E, et al. 10 Dynamic circulating tumour DNA(ctDNA) response to neoadjuvant (NA) atezolizumab (atezo) and surgery (surg) and association with outcomes in patients (pts) with NSCLC [J]. Ann Oncol, 2021, 32(S7): S1373.
- [49] CARBONE D, LEE J, KRIS M, et al. OA06.06 Clinical/biomarker data for neoadjuvant atezolizumab in resectable stage I B~III B NSCLC: primary analysis in the LCMC3 Study[J]. J Thorac Oncol, 2021, 16(3S): S115.
- [50] CASCONI T, WILLIAM J N, WEISSFERDT A, et al. Neoadjuvant nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in operable non-small cell lung cancer: the phase 2 randomized NEOSTAR trial[J]. Nat Med, 2021, 27(3): 504-514.
- [51] ALBORELLI I, LEONARDS K, MANZO M, et al. MA09.02 SAKK 16/14-T-cell receptor repertoire metrics predict response to neoadjuvant durvalumab in patients with stage IIIA(N2) NSCLC[J]. J Thorac Oncol, 2021, 16(10_suppl): S911.

《中国肿瘤》关于作者/通信作者校对文稿须知

作者/通信作者自校拟发排校样稿,是期刊出版工作中不可缺少的重要环节,也是确保期刊质量的重要手段。特此重申,请作者/通信作者务必按以下要求进行校对:

(1)首先全面校对全文,对编辑提出的校样稿中需特别注意校对及需补充的内容,必须予以改正或解释。

(2)所有需修改和补充的内容,均请用红笔将正确的字符书写清楚(避免使用不规范的汉字);必须改动的字符,直接在校样稿的空白处写出,所增删字数最好相符。

(3)文题、作者、单位名称、邮政编码、通信作者等信息,务必确认无误。

(4)对正文文字(包括外文字母及大小写)、标点符号、数据、图表、计量单位、参考文献等应认真细致逐一校对;请用规范的通用药品名称(不用商品名)和医学名词,认真核查并使用标准计量单位及药物剂量。

(5)参考文献缺项的部分,应按本刊规定的著录格式进行补充。请作者务必认真核实所引用文献是否正确,并核查正文中角码是否与文后所列参考文献序号对应。

(6)校对完毕请作者/通信作者签名,并在规定的日期内将校样稿寄回编辑部。如有要求补充的资料,也需一并寄回。

(7)由于出版周期的限制,如作者/通信作者不能在规定时间内校对寄回,请及时联系本刊编辑部说明原因,否则可能造成该文稿延期出版,或者取消刊发。