

可切除NSCLC围手术期全程免疫治疗研究进展

朱泽山^{1,2*}, 魏小栋^{2#}

¹湖北民族大学医学部, 湖北 恩施

²湖北民族大学附属民大医院心胸外科, 湖北 恩施

收稿日期: 2025年4月6日; 录用日期: 2025年4月28日; 发布日期: 2025年5月7日

摘要

最新流行病学数据显示, 肺癌已超越乳腺癌再次跃居全球恶性肿瘤发病首位。在可切除非小细胞肺癌的临床实践中, 术后复发难题始终困扰着医患双方。统计数据显示, 仅接受手术治疗的早期患者中, 6%~11%会出现局部复发, 23%~30%面临远处转移风险。当病情进展至III期时, 术后五年复发率更是攀升至60%左右, 这一严峻现状凸显了传统治疗模式的局限性。近年来兴起的围手术期全程免疫疗法为破解这一困境提供了新思路, 该方案通过术前阶段调节机体免疫微环境, 促进免疫系统精准识别并清除肿瘤细胞, 术后持续巩固免疫应答, 有效清除潜在残留病灶, 从而显著降低复发概率并延长患者生存期。值得注意的是, 这种新型治疗策略的出现为改善患者预后开辟了新路径, 其作用机制涉及肿瘤免疫循环的重建与维持, 这对优化现有治疗体系具有深远影响。随着相关临床研究的深入, 围术期免疫治疗的时序安排、用药方案及疗效预测等关键问题正逐步明晰, 这些突破性进展不仅为个体化治疗提供了理论支撑, 更为重要的是将推动肺癌治疗模式从单一外科干预向多学科协作的精准医疗转型。深入探讨这种治疗模式的最新研究进展, 不仅能为临床决策提供循证依据, 更有助于推动肺癌诊疗体系的优化升级, 最终使更多患者获得生存获益。

关键词

NSCLC, 围手术期, 全程免疫治疗

Research Progress on Comprehensive Perioperative Immunotherapy for Resectable NSCLC

Zeshan Zhu^{1,2*}, Xiaodong Wei^{2#}

¹Health Science Center, Hubei Minzu University, Enshi Hubei

²Department of Cardiothoracic Surgery, Minda Hospital of Hubei Minzu University, Enshi Hubei

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 朱泽山, 魏小栋. 可切除 NSCLC 围手术期全程免疫治疗研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 61-69.
DOI: 10.12677/acm.2025.1551342

Abstract

The latest epidemiological data show that lung cancer has surpassed breast cancer to become the most commonly diagnosed malignant tumor globally. In the clinical practice of resectable non-small cell lung cancer, postoperative recurrence remains a persistent challenge for both physicians and patients. Statistics indicate that among early-stage patients treated with surgery alone, 6%~11% experience local recurrence, and 23%~30% face the risk of distant metastasis. When the disease progresses to stage III, the five-year postoperative recurrence rate soars to approximately 60%. This grim reality highlights the limitations of traditional treatment modalities. In recent years, the emerging comprehensive perioperative immunotherapy has provided a new solution to this dilemma. This approach involves modulating the immune microenvironment before surgery to enhance the immune system's ability to accurately identify and eliminate tumor cells, and then consolidating the immune response after surgery to effectively clear any residual disease. This significantly reduces the recurrence rate and extends patient survival. Notably, the emergence of this novel treatment strategy has opened up a new path for improving patient prognosis, with its mechanism involving the reconstruction and maintenance of the tumor immune cycle. This has far-reaching implications for optimizing the existing treatment system. As relevant clinical research progresses, key issues such as the timing of perioperative immunotherapy, drug regimens, and efficacy prediction are becoming clearer. These breakthroughs not only provide theoretical support for personalized treatment but more importantly, they will drive the transformation of lung cancer treatment from a single surgical intervention to a multidisciplinary collaborative precision medicine model. Delving into the latest research progress of this treatment model not only provides evidence-based support for clinical decision-making but also helps to optimize and upgrade the lung cancer diagnosis and treatment system, ultimately benefiting more patients.

Keywords

NSCLC, Perioperative Period, Comprehensive Immunotherapy

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

2022 年全球癌症统计数据, 肺癌以约 248 万新发病例, 约 182 万死亡病例重新成为全球发病率及死亡率最高的恶性肿瘤[1]。2022 年中国约有 106 万新发肺癌患者, 死亡肺癌患者约 73 万, 是我国人群因恶性肿瘤死亡的主要原因[2]。小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)和非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌的主要类型, 其中非小细胞肺癌占 80%左右[3]。针对早期肺癌患者, 手术治疗能够达到完全切除, 极大提高患者生存率; 而对于可切除的中晚期肺癌患者, 手术是进行其他治疗的基石, 原因在于有效的根治术能有效降低患者肿瘤负荷、改善患者预后[4] [5]。以程序性细胞死亡受-1 (Programmed cell death 1, PD-1)以及程序性细胞死亡配体-1 (Programmed cell death-ligand 1, PD-L1)为代表的免疫检查点抑制剂(Immune checkpoint inhibitors, ICIs)的出现改变了现有的可切除 NSCLC 的治疗格局[6]。早期和部分可切除的 NSCLC 通过辅助化疗和新辅助化疗将 5 年总生存率(overall survival, OS)提高了 5%,

但复发率仍较高, 生存改善有很大提高空间[7][8]。免疫治疗在可切除 NSCLC 围手术期治疗取得了重要进展, 随着多项大型临床研究结果披露, 新辅助化疗联合免疫 + 手术 + 免疫单药辅助治疗模式被证明能改善 NSCLC 患者预后, 降低死亡风险[9]。本文就可切除 NSCLC 围手术期免疫治疗的研究进展进行综述。

2. 可切除 NSCLC 围手术期全程免疫治疗现状

围术期全程免疫治疗涵盖了术前新辅助免疫联合化疗、术后辅助免疫治疗, 又称为“夹心糖、夹心饼、三明治”模式, 免疫药物能够激活人体免疫系统, 诱导特异性 T 细胞的原位扩增直接杀伤肿瘤细胞从而达到降低肿瘤负荷, 并且还能激活特异性 T 细胞与肿瘤抗原结合, 从而消灭可能的微转移灶和残存的肿瘤细胞[10][11]。新辅助免疫联合化疗较单纯化疗显著改善可切除 NSCLC 患者的生存结局, 其协同机制主要体现为: 铂类药物诱导肿瘤细胞免疫原性死亡(Immunogenic cell death, ICD), 释放肿瘤相关抗原(Tumor associated antigen, TAA)及损伤相关分子模式(Damage associated molecular patterns, DAMPs), 促进树突状细胞(Dendritic cells, DC)成熟及抗原呈递; 以及 PD-1/PD-L1 抑制剂阻断共抑制信号, 恢复细胞毒性 T 淋巴细胞(Cytotoxic T lymphocyte, CTL)的肿瘤杀伤功能[12]。根据第九版 TNM 分期显示, I、II 期 NSCLC 可通过手术切除, 而 III 期 NSCLC 异质性明显, 其中 IIIC 期和绝大部分 IIIB 期归类为不可切除, IIIA 期和少部分 IIIB 期 NSCLC 处于可切除状态[13]。2024 年中华医学会肺癌临床诊治指南推荐: 针对 I、II 期 NSCLC, 外科手术根治性切除是首选方式, 对于 III 期 NSCLC 不可切除患者, 治疗以根治性同步放化疗为主; 而对于 III 期可切除患者, 推荐以外科为主的综合治疗[14]。针对现有的治疗格局, 人类仍在探索更合适、更精准的治疗方案, 围术期全程免疫治疗是近年来的研究热点, 各项研究表明此种治疗模式具有较好的疗效和安全性[15], 现各大研究中心陆续披露最新研究数据, 全程免疫治疗模式也受到越来越多的关注。

3. 围手术期全程免疫治疗研究进展

NADIM 研究(NCT03081689)作为首个评估围手术期化疗联合免疫治疗在潜在可切除 IIIA 期 NSCLC 疗效的 I/II 期临床试验, 共纳入 46 例 IIIA 期患者。受试者接受 3 周期新辅助治疗(纳武利尤单抗 360 mg 联合紫杉醇 200 mg/m² + 卡铂 AUC5, Q3W), 术后继续纳武利尤单抗单药辅助治疗(最长 1 年)。主要终点为 24 个月无进展生存期(Progression free survival, PFS), 纳入人群中有 41 例(89%)患者成功接受手术, 其中完全病理缓解率(Complete pathological response, pCR)为 43% (34/41), 主要病理缓解率(Major pathological response, MPR) MPR 率为 83% (26/41), 24 个月的无进展生存期(Progression free survival, PFS)率和 OS 率分别为 77.1% (95% CI: 59.9~87.7)和 89.9% (95% CI 74.5~96.2), 最终结果显示: ITT 人群的 5 年 PFS 率为 65.0% (95% CI: 49.4%~76.9%), 5 年 OS 率为 69.3% (95% CI: 53.7%~80.6%); PP 人群中 5 年无事件生存期(Event free survival, EFS)率为 75.4% (95% CI 58%~86.4%), 5 年 OS 率为 78% (95% CI 60.8%~88.4%)。其中 11 例 (24%)患者发生疾病进展(progressive disease, PD); 14 例(30%)患者宣布死亡。值得注意的是, 实现 pCR 的患者 5 年生存率显著改善($P < 0.05$), 且辅助治疗后循环肿瘤 DNA (Circulating tumor DNA, ctDNA)清除与 PFS、OS 延长相关($HR = 0.41, P = 0.003$), 但 PD-L1 肿瘤细胞阳性比例分数(Tumor Proportion Score, TPS)及肿瘤突变负荷(Tumor mutation burden, TMB)与预后无显著相关性[16]。这些结果表明, 在可切除的 IIIA 期 NSCLC 患者中, 围手术期化学免疫治疗具有稳健的长期获益, 未报告长期毒性, 这些都强化了未来这种治疗方法的使用。该研究还强调了 pCR 和 ctDNA 状态作为这些患者预后生物标志物的重要性。

NADIM II 研究(NCT03838159)是基于 I 期研究基础上进行的一项开放、随机、多中心的 2 期试验, 共有 90 例可切除的 IIIA 期以及 IIIB 期 NSCLC 患者以 2:1 的比例随机分配到实验组(纳武利尤单抗 360

mg、紫杉醇 200 mg/m² 和卡铂 AUC5, Q3W)和对照组(紫杉醇 200 mg/m² 和卡铂 AUC5, Q3W), 接受完 3 周期新辅助治疗后手术切除肿瘤, 经评估实验组实现 R0 切除的患者继续接受 6 个月的新辅助纳武利尤单抗治疗(480 mg, Q4W), 对照组不接受任何治疗。pCR 率是主要研究终点。结果显示, 共有 86 例患者接受了随机分配(实验组 57 例, 对照组 29 例), 实验组共有 53 例患者(93%)接受了手术, 对照组 20 例患者(69%), HR = 1.35 (95% CI: 1.05~1.74), R0 切除率(92.5% vs 65.0%), 实验组 37% (21/57)的患者获得 pCR, 对照组仅 7% (2/29), HR = 5.34 (95% CI: 1.34~21.23; $P = 0.02$), 实验组和对照组 24 个月 PFS 率分别为 67.2%和 40.9%, HR = 0.47 (95% CI: 0.25~0.88); 24 个月 OS 率分别为 85.0%和 63.6%, HR = 0.43 (95% CI: 0.19~0.98)。在安全性方面, 试验组发生 ≥ 3 级治疗相关不良事件(Treatment-related adverse events, TRAEs)比例更高(19% vs 10%)。试验观测到 PD-L1 TPS $\geq 1\%$ 的患者比 PD-L1 TPS $< 1\%$ 的患者表现出更大的获益。在 PD-L1 TPS 为 1%~49%和 $\geq 50\%$ 的患者中, pCR 率分别为 41.7%和 61.1%。相反, PD-L1 TPS $< 1\%$ 的患者的 pCR 率为 15%。随访 2 年时, 达到 pCR 的患者均未复发或死亡[17]。NADIM II 研究结果证明了围手术期的化疗联合纳武单抗在可切除的 III 期 NSCLC 患者中表现出显著的长期生存获益, 且无严重的长期毒性。此外, 病理完全反应可能是长期生存的良好预测指标, 血液中 ctDNA 的清除也与较好的生存结果相关, 与 I 期实验一致。

AEGEAN 临床研究作为全球首个证实全程免疫治疗策略显著获益的 III 期临床试验, 其创新性治疗方案设计引起学界广泛关注, 该研究采用国际多中心随机双盲设计, 共纳入 802 例符合入组标准的 NSCLC 患者, 通过中央随机系统将其均分为试验组与对照组。试验组患者接受新辅助阶段度伐利尤单抗联合含铂双药化疗(4 个周期), 术后继续度伐利尤单抗单药维持治疗(12 个月); 对照组则采用安慰剂替代免疫治疗药物, 维持相同的化疗方案及术后随访流程。值得注意的是, 该研究突破性地将 pCR 和 EFS 设定为双主要终点, 这种复合评价体系可更全面地评估围手术期免疫治疗对肿瘤生物学行为及长期预后的影响。根据 2023 AACR 数据结果显示: 两组中位 EFS 率为 NR 和 22.9 个月, (HR = 0.68; 95% CI 0.53~0.88; $P = 0.0039$), pCR 率分别为 17.2%和 4.3% (95% CI: 8.7~17.6; $P < 0.001$); 两组 MPR 率分别为 33.3%和 12.3%。安全性方面, 试验组与对照组中 AE 发生率分别为 23.5%和 9.8%, 其中 ≥ 3 级 TRAEs 的发生率分别为 4%和 2.5%, 两组之间常见 AE 发生率相似[18]。由于该实验患者中 N2 分期的占比 49.5%, 这提示全程免疫治疗对 N2 期患者有潜在获益, 针对这项结果, 2024 ASCO 公布了基线 N2 淋巴结分期 NSCLC 患者的亚组分析数据, 366 名 N2 患者(度伐利尤单抗组 181 例、含铂双药组 185 例)中, 度伐利尤单抗组和 PBO 组的 R0 切除比例(94.7% vs 91.7%), 在 24 月的 OS 率分别为 72.9%和 66.3%, 中位 EFS 分别为 NR 和 19.5 个月, HR = 0.63 (95% CI: 0.43~0.90), pCR 率分别为 16.6%和 4.9 (95% CI: 5.6~18.4), MPR 率分别为 32.6%和 15.1% (95% CI: 8.8~26.0)。亚组分析中, 单站组和多站组患者 pCR 获益差异显著, 单站 N2 患者 pCR 率提升 13.9%; 多站 N2 患者 pCR 率提升 3.8%。EFS 率方面, 单站组患者 EFS: HR = 0.61 (95% CI: 0.39~0.94), 多站组患者 EFS: HR = 0.69 (95% CI: 0.33~1.38)。AE 发生率与总体安全性分析无明显差别[19]。这进一步证实了围术期度伐利尤单抗联合含铂双药化疗对 N2 期 NSCLC 患者具有明显生存受益。

III 期 KEYNOTE-671 试验(NCT03425643)纳入了 797 例可切除的 II-III B 期(N2 期) NSCLC 患者, 按照 1:1 随机分为实验组(新辅助治疗帕博利珠单抗 + 顺铂双药化疗, 术后帕博利珠单抗辅助治疗)与对照组(新辅助治疗安慰剂 + 顺铂化疗, 术后安慰剂辅助治疗), 2023 ASCO 中期结果显示: 帕博利珠单抗组对比安慰剂治疗组 EFS 率分别为 NR 和 17 个月, HR = 0.58 (95% CI: 0.46~0.72; $P < 0.001$), 中位 OS 率分别为 NR 和 45.5 个月, HR = 0.72 (95% CI: 0.56~0.93; $P = 0.0052$) [20]。在瑞士日内瓦召开的 2024 年欧洲肿瘤内科学会免疫肿瘤大会(ESMO IO)上公布了 KEYNOTE-671 试验的 4 年随访数据, 截至 2024 年 8 月 19 日的数据采集终点, 受试者的中位随访时间达到 41.1 个月(0.4~75.3 个月)。EFS 的 HR 为 0.57 (95% CI: 0.47~0.69), OS 的 HR 为 0.73 (95% CI: 0.58~0.92)。帕博利珠单抗组有 179/396 例(45.2%)患者出现 ≥ 3 级

TRAEs, 安慰剂治疗组有 151/399 例(37.8%)患者出现 ≥ 3 级 TRAEs, 其中分别有 4 例(1.0%)和 3 例(0.8%)患者出现治疗相关死亡[21]。围术期帕博利珠单抗治疗显著提高了患者的 OS 和 EFS, 基于此, 帕博利珠单抗联合化疗已被 FDA 批准用于特定 NSCLC 患者的围手术期治疗, 并且其推荐级别在指南中得到了相应的提升。

NEOTORCH 研究(NCT04158440)作为一项全国多中心临床研究, 聚焦于评估免疫检查点抑制剂在可手术非小细胞肺癌患者围术期治疗中的应用价值。研究团队采用随机双盲设计, 在全国 50 家三级甲等医院筛选入组了 501 例符合标准的 II、III 期 NSCLC 患者, 通过中央随机系统将受试者均分为两组。干预方案包含新辅助阶段(术前 3 周期)的抗 PD-1 单抗特瑞普利单抗或对应的安慰剂对照联合标准化铂类化疗, 以及辅助阶段(术后 13 周期)继续接受相同免疫治疗方案的单药维持。该试验设计创新性地将免疫治疗前移至新辅助治疗阶段, 同时延续至辅助治疗形成全程管理模式, 为探索围术期综合治疗策略提供了重要循证依据。中期分析结果显示[22], 特瑞普利单抗组的手术率为 82.2%, 安慰剂组为 73.3%, 与安慰剂组相比, 特瑞普利单抗组的 EFS 率显著延长(NR vs 15.1 个月, HR = 0.40, 95% CI: 0.277~0.565, $P < 0.0001$), 且无论组织学或 PD-L1 表达如何, 特瑞普利单抗组相比安慰剂组显著改善了 MPR 率(48.5% vs 8.4%; $P < 0.0001$)和 pCR 率(24.8% vs 1.0%; $P < 0.0001$), OS 方面, 特瑞普利单抗组中观察到 OS 改善的趋势(中位 NR vs. 30.4 个月; HR = 0.62, 95% CI 0.38~0.99; $P = 0.050$), 2 年 OS 率分别为 81.2%和 74.3%。另外, 达到 MPR 或 pCR 的患者都与 EFS 有显著的获益相关, 这为将病理缓解率视为 EFS 的替代结局提供了额外的证据。在安全性方面, 两组治疗期间 AE 发生率相似(9.4% vs 7.4%), 导致死亡的 AE 的发生率也相似(3.0% vs 2.0%), 两组发生 ≥ 3 级 TRAEs 的比例为 63.4%和 54.0% [22]。基于 NEOTORCH 研究的 III 期临床数据, 国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)于 2023 年 12 月批准特瑞普利单抗联合含铂双药化疗用于可切除 IIIA-IIIIB 期 NSCLC 成人患者的围手术期治疗, 该方案成为国内首个获批的肺癌围手术期全程免疫治疗方案。

作为一项关键性 III 期临床研究, RATIONALE-315 (NCT04379635)采用随机双盲对照设计, 系统评估了围手术期应用替雷利珠单抗联合化疗方案在可切除 II-III A 期非小细胞肺癌中国患者群体中的临床价值。研究共纳入 453 例受试者, 按 1:1 比例随机分配至实验组或对照组。术前阶段, 实验组患者接受 200 mg 替雷利珠单抗联合含铂双药化疗(每 21 天静脉输注), 对照组则采用匹配安慰剂方案; 术后辅助治疗阶段, 实验组调整为每 6 周 400 mg 替雷利珠单抗维持治疗, 对照组继续使用安慰剂对照。中期分析数据显示, 实验组患者实现手术切除的比例达到 84.1%, 较对照组的 76.2%显示出临床优势, 在手术指标方面, 实验组 R0 切除率为 95.3%, 对照组为 93.1%, 提示免疫联合方案可能改善手术疗效与单独化疗相比, 在化疗中加入替雷利珠单抗导致 pCR 率(40.7% vs 5.7%; HR = 11.5, 95% CI: 6.2~21.5)和 MPR 率(56.2% vs 15.0%; HR = 7.5, 95% CI: 4.8~11.8)显著提高($P < 0.0001$), 无论 PD-L1 表达水平或组织学类型如何, 替雷利珠单抗都能带来显著的生存获益。两组的中位 EFS 率均未达到, HR = 0.56 (95% CI: 0.40~0.79; $P = 0.0003$), 替雷利珠单抗组的 OS 较好(HR = 0.62, 95% CI: 0.39~0.98; $P = 0.0193$)。此外, 两组术后任何级别 AE 的发生率分别为 63.7% vs 61.3%, ≥ 3 级 TRAEs 发生率分别为 11.1% vs 15.6%, 相应的术后 90 天死亡率分别为 1.3% vs 1.8%。这反应出替雷利珠单抗在围手术期免疫治疗有良好的安全性[23]。

Yan 等开展了围术期阿得贝利单抗治疗 II~III B 期 NSCLC 患者的 1b 期试验, 37 例患者接受术前阿得贝利单抗联合白蛋白结合型紫杉醇和卡铂治疗, 术后阿得贝利单抗单药辅助巩固治疗, 主要终点是 MPR, 结果显示: 有 34 例患者(91.9%)接受了手术, 37 例患者中有 19 例(51.4%, 95% CI: 35.9~66.6)达到 MPR, 11 例患者(29.7%, 95% CI: 17.5~45.8)达到 pCR, 12 个月 EFS 率为 77.8% (95% CI: 54.1~90.3), 29 例患者(78.4%)出现 ≥ 3 级 TRAEs, 9 例(24.3%)发生治疗相关的严重 TRAEs [24]。围术期阿得贝利单抗联合白蛋白结合型紫杉醇和卡铂作为围手术期治疗能有效提高 MPR 率, 安全性可控, 基于该研究结果的 III

期试验正在进行中。

CheckMate-77T 试验(NCT04025879)是一项 3 期、随机、双盲试验,该实验在 CheckMate-816 试验取得良好结果的基础上,将免疫治疗贯穿整个围手术期,该实验纳入 461 例 IIA-III B 期 NSCLC 患者,被随机分配接受纳武利尤单抗或安慰剂新辅助治疗。纳武利尤单抗组中 78% 的患者和安慰剂组中 77% 的患者进行了根治性手术, R0 切除率分别为 89% 和 90%。两组之间新辅助治疗和辅助治疗的完成率相似。纳武利尤单抗组和安慰剂组的 MPR 率和 pCR 率分别为(35.4% vs 12.1%; OR = 4.01)和(25.3% vs 4.7%; OR = 6.64)。2024 ESMO 大会报道显示,纳武利尤单抗组和化疗组 2 年 EFS 分别为 65% 和 44% (HR = 0.59; 95% CI: 0.45~0.79; $P = 0.00025$),另外对于不同亚组之间的 EFS 亦有不同, III 期疾病患者(HR = 0.51, 95% CI: 0.36~0.72)大于 II 期疾病患者(HR = 0.81, 95% CI: 0.46~1.43), 肿瘤 PD-L1 $\geq 1\%$ 的患者(HR = 0.52, 95% CI: 0.35~0.78)大于肿瘤 PD-L1 $< 1\%$ 的患者(HR = 0.73, 95% CI: 0.47~1.15), 达到 pCR 的患者(HR = 0.22, 95% CI: 0.04~1.08)大于未达到 pCR 的患者, 接受术后辅助治疗的患者大于未接受术后辅助治疗的患者(HR = 0.63, 95% CI: 0.40~0.99)。达到 pCR 和未达到 pCR 的患者基线特征相似,但在纳武利尤单抗组中,达到 pCR 的患者肿瘤 PD-L1 $\geq 1\%$ 的比例更高,更高的 pCR 率提示有着具优势的 EFS。该实验进一步对 N2 分期的 III 期患者分析,纳武利尤单抗组中的任意降期和降期至 ypN0 比例均高于安慰剂组,前者为 52% 和 46%,而后者仅为 45% 和 36%。III 期 N2 患者中两组 pCR 率(77% 和 73%); 非 N2 NSCLC 患者中两组 pCR 率(82% 和 79%),纳武利尤单抗组的 pCR 率均优于安慰剂组;接受手术的患者较所有患者的 pCR 率更高;非 N2 患者接受纳武利尤单抗治疗的 pCR 率普遍高于 N2 患者。进一步分析单站 N2 和多站 N2 的疗效,纳武利尤单抗组的 pCR 率均优于安慰剂组(单站 76% vs 70%; 多站 77% vs 78%);接受手术的患者较所有患者的 pCR 率更高;多站 N2 患者接受 NIVO 治疗的 pCR 率普遍高于单站 N2 患者,围术期纳武利尤单抗治疗显示出对淋巴结转移患者更高的 pCR 率。N2 患者和非 N2 患者接受纳武利尤单抗治疗后的手术可行性相当,两组的 R0 切除率为 86% 和 84%。这些信号表现出围术期纳武利尤单抗治疗可切除 NSCLC 的巨大潜力,包括 III 期 N2 患者[25] [26]。

一项关于 CheckMate-816 和 CheckMate-77T 试验的 Mate 分析比较了两组试验患者数据,在 CheckMate-816 和 CheckMate-77T 试验中,中位随访期分别为 29.5 个月和 33.3 个月,在应用倾向评分权重来解释基线特征的差异后,与仅接受新辅助纳武利尤单抗 + 化疗(N = 147)相比,围手术期纳武利尤单抗(N = 139)治疗使 EFS 有所改善,两组的 EFS 的风险比分别为 0.61 (加权 ATE)和 0.56 (加权 ATT)。对所有接受手术的患者进行未加权分析时,HR 为 0.59。按肿瘤 PD-L1 表达进行分层的分析结果也显示,无论患者肿瘤 PD-L1 表达高低,相比仅采用新辅助治疗,围手术期治疗可显著改善可手术 NSCLC 患者的 EFS,进一步降低疾病复发或死亡的风险,在 PD-L1 表达 $< 1\%$ 患者中 HR 为 0.51 (95% CI: 0.28~0.93),在 PD-L1 $\geq 1\%$ 患者中 HR 为 0.86 (95% CI: 0.44~1.70)。无论肿瘤分期如何,与仅接受新辅助治疗相比,围手术期治疗使 EFS 结果有所改善,其中 IB-II 期患者的 HR 为 0.53 (95% CI: 0.25~1.11),而 III 期 NSCLC 患者的 HR 为 0.63 (95% CI: 0.37~1.07)。围手术期纳武利尤单抗的安全性总体上是可控的,没有出现新的安全信号。围手术期治疗组中 16% 的患者发生了导致停药的全级别 TRAEs,而新辅助治疗组中这一比例为 11%。此外,手术相关不良事件发生率分别为 38% 和 42%。患者数据分析表明,对于可切除 NSCLC 患者,围手术期治疗比单独使用新辅助治疗显著改善了 EFS,无论 pCR 状态、PD-L1 表达水平和肿瘤分期如何,术后接受辅助免疫治疗可能会带来进一步的获益[27]。尽管存在倾向评分加权的局限性,应谨慎看待结果,但这项交叉试验分析提供了令人信服的证据,支持围手术期使用纳武利尤单抗作为可切除 NSCLC 的有效治疗选择。这是首次进行个体患者级别的分析,证明对于可切除 NSCLC,围手术期使用纳武利尤单抗的疗效优于新辅助纳武利尤单抗 + 化疗的标准治疗,这为以后围术期全程免疫治疗提供了方向,此外还有更多的临床研究正在探索中,如表 1 所示,我们期待有更多的关键数据公布。

Table 1. Recent advances in perioperative immunotherapy for resectable NSCLC**表 1.** 可切除 NSCLC 围术期免疫治疗研究进展

试验方案	注册号	分期	病例数 (例)	患者分期	免疫抑制 剂	手术率 (%)	R0 切除 率(%)	MPR (%)	pCR (%)	EFS/DFS	OS
*[28]	ChiCTR-OIC-17013726	I	40.0	IA~IIIB	信迪利单抗	92.5	97.3	40.5	8.1	NA	NA
ACTS-30	NCT03694236	II	24	III (排除 N3)	度伐利尤单抗	75.0	100	77.8	38.9	NA	NA
SACTION-1 [29]	NCT05319574	II	46	IIA~IIIB (N2)	替雷利珠单抗	95.7	100	79.5	54.4	NA	NA
TOP 1501 [30]	NCT02818920	II	30	IB~IIIA	帕博利珠单抗	83.3	88	28	12	NA	NA
*[31]	NCT05400070	II	39	II~IIIB	信迪利单抗	89.7	NA	74.3	62.9	NA	NA
ALTER-L043	NCT04846634	II	16	IIIB~IIIB (N2)	派安普利单抗	87.5	NA	70	50	NA	NA
AK112	NCT05247684										
*	ChiCTR2000033588	II	78	IIA~IIIB (仅 T3N2)	卡瑞利珠单抗	83.3	100	56.9	23.1	NA	NA
Neostar LCMC3 [32]	NCT02927301	II	181	IB~IIIB	阿替利珠单抗	87.8	91.2	20.8	6.9	NR	NR
*	NCT04316364	III	537	II~III	阿德贝雷利单抗	91.9	94.1	51.4	29.7	NA	NA
KEYNOTE-671 [21]	NCT03425643	III	786	II~IIIB (N2)	帕博利珠单抗	82.1% vs. 79.4%	92.0% vs. 84.2%	30.2% vs. 11.0%	18.1% vs. 4.0%	EFS HR: 0.58; 95% CI: 0.46~0.72; $P < 0.00001$	OS HR: 0.73; 95% CI: 0.54~0.99; $P = 0.021$
RA-TIONALE-315 [23]	NCT04379635	III	453	II~IIIA	替雷利珠单抗	84.1% vs. 76.2%	95.3% vs. 93.1%	56.2% vs. 15.0%	40.7% vs. 5.7%	EFS HR: 0.56; 95% CI: 0.40~0.79; $P = 0.0003$	OS HR: 0.62; 95% CI: 0.39~0.98; $P = 0.0193$
Neotorch [22]	NCT04158440	III	404	III	特瑞普利单抗	82.2% vs. 73.3%	95.8% vs. 92.6%	48.5% vs. 8.4%	24.8% vs. 1.0%	EFS HR: 0.40; 95% CI: 0.27~0.57; $P < 0.0001$	OS HR: 0.62; 95% CI: 0.38~1.00; $P = 0.05$

注：*：无明确试验名称；NA：未报道；NR：未达到。

4. 总结与展望

回顾可切除 NSCLC 围术期治疗的研究进展，围术期全程免疫治疗是将免疫辅助治疗和新辅助化疗联合免疫治疗相结合，根据现有的结果来看，尽管有许多令人欣喜的表现，但是全程免疫治疗相比于免疫辅助治疗或新辅助化疗联合免疫治疗并无充分的证据表明更具优越性。其次，术后病理缓解率是否能

代替研究终点以及在临床的实际意义尚不明确。再者, 针对新辅助免疫治疗后仍未达 pCR 或 MPR 的患者, 继续行辅助免疫治疗的最佳周期数尚不能把握, 获益及安全性等方面也尚未知。在肺癌分期越来越精细化的今天, 不同淋巴结分期的患者在围术期全程免疫治疗中的获益程度还需进一步验证, 但不可否认的是, 围术期全程免疫治疗模式对于患者的生存改善明确, 且安全性可控, 这种夹心治疗模式或许会成为未来可切除 NSCLC 治疗的主流方式。

基金项目

湖北省恩施土家族苗族自治州科学技术局 2022 年科技计划重点项目(D20220077), 湖北民族大学博士启动基金项目(MD2020B018)。

参考文献

- [1] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., *et al.* (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [2] 郑荣寿, 陈茹, 韩冰峰, 等. 2022 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(3): 221-231.
- [3] Garitaonandia, Y., Aguado-Noya, R., Garcia-Grande, A., Cordoba, M., Coronado Albi, M.J., Campo Cañaveral, J.L., *et al.* (2023) Monitoring with Circulating Tumor Cells in the Perioperative Setting of Patients with Surgically Treated Stages I-IIIa NSCLC. *Translational Lung Cancer Research*, **12**, 1414-1424. <https://doi.org/10.21037/tlcr-22-827>
- [4] Guo, H., Zhang, J., Qin, C., Yan, H., Luo, X. and Zhou, H. (2024) Advances and Challenges of First-Line Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer: A Review. *Medicine*, **103**, e36861. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000036861>
- [5] Chaft, J.E., Rimner, A., Weder, W., Azzoli, C.G., Kris, M.G. and Cascone, T. (2021) Evolution of Systemic Therapy for Stages I-III Non-Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **18**, 547-557. <https://doi.org/10.1038/s41571-021-00501-4>
- [6] Mazieres, J., Drilon, A., Lusque, A., Mhanna, L., Cortot, A.B., Mezquita, L., *et al.* (2019) Immune Checkpoint Inhibitors for Patients with Advanced Lung Cancer and Oncogenic Driver Alterations: Results from the IMMUNOTARGET Registry. *Annals of Oncology*, **30**, 1321-1328. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz167>
- [7] Odintsov, I. and Sholl, L.M. (2024) Prognostic and Predictive Biomarkers in Non-Small Cell Lung Carcinoma. *Pathology*, **56**, 192-204. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2023.11.006>
- [8] Demicheli, R., Fornili, M., Ambrogi, F., Higgins, K., Boyd, J.A., Biganzoli, E., *et al.* (2012) Recurrence Dynamics for Non-Small-Cell Lung Cancer: Effect of Surgery on the Development of Metastases. *Journal of Thoracic Oncology*, **7**, 723-730. <https://doi.org/10.1097/jto.0b013e31824a9022>
- [9] Reck, M., Remon, J. and Hellmann, M.D. (2022) First-Line Immunotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **40**, 586-597. <https://doi.org/10.1200/jco.21.01497>
- [10] Topalian, S.L., Taube, J.M. and Pardoll, D.M. (2020) Neoadjuvant Checkpoint Blockade for Cancer Immunotherapy. *Science*, **367**, eaax0182. <https://doi.org/10.1126/science.aax0182>
- [11] Miao, D., Zhao, J., Han, Y., Zhou, J., Li, X., Zhang, T., *et al.* (2023) Management of Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: State of the Art and Future Directions. *Cancer Communications*, **44**, 23-46. <https://doi.org/10.1002/cac2.12505>
- [12] Shu, C.A. and Cascone, T. (2021) What Is NEO? Chemoimmunotherapy in the Neoadjuvant Setting for Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **39**, 2855-2858. <https://doi.org/10.1200/jco.21.01446>
- [13] Asamura, H., Nishimura, K.K., Giroux, D.J., Chansky, K., Hoering, A., Rusch, V., *et al.* (2023) IASLC Lung Cancer Staging Project: The New Database to Inform Revisions in the Ninth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, **18**, 564-575. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.01.088>
- [14] 中华医学会肿瘤学分会. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2024 版) [J]. 中华医学杂志, 2024, 104(34): 3175-3213.
- [15] 陈越, 刘颖, 蔡若雪, 等. 可切除非小细胞肺癌围术期全程免疫治疗模式的兴起[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2023, 15(6): 591-598.
- [16] Provencio, M., Nadal, E., Insa, A., García Campelo, R., Casal, J., Dómine, M., *et al.* (2024) Perioperative Chemotherapy and Nivolumab in Non-Small-Cell Lung Cancer (NADIM): 5-Year Clinical Outcomes from a Multicentre, Single-Arm, Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*, **25**, 1453-1464. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(24\)00498-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(24)00498-4)
- [17] Provencio, M., Nadal, E., González-Larriba, J.L., Martínez-Martí, A., Bernabé, R., Bosch-Barrera, J., *et al.* (2023)

- Perioperative Nivolumab and Chemotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **389**, 504-513. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2215530>
- [18] Heymach, J.V., Mitsudomi, T., Harpole, D., Aperghis, M., Jones, S., Mann, H., *et al.* (2022) Design and Rationale for a Phase III, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Neoadjuvant Durvalumab + Chemotherapy Followed by Adjuvant Durvalumab for the Treatment of Patients with Resectable Stages II and III Non-Small-Cell Lung Cancer: The AEGEAN Trial. *Clinical Lung Cancer*, **23**, e247-e251. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2021.09.010>
 - [19] Heymach, J., Reck, M., Mitsudomi, T., Taube, J.M., Spira, A.I., Chافت, J.E., *et al.* (2024) Outcomes with Perioperative Durvalumab (D) in Pts with Resectable NSCLC and Baseline N2 Lymph Node Involvement (N2 R-NSCLC): An Exploratory Subgroup Analysis of Aegean. *Journal of Clinical Oncology*, **42**, 8011-8011. https://doi.org/10.1200/jco.2024.42.16_suppl.8011
 - [20] Wakelee, H., Liberman, M., Kato, T., Tsuboi, M., Lee, S., Gao, S., *et al.* (2023) Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **389**, 491-503. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2302983>
 - [21] Spicer, J.D., Garassino, M.C., Wakelee, H., Liberman, M., Kato, T., Tsuboi, M., *et al.* (2024) Neoadjuvant Pembrolizumab Plus Chemotherapy Followed by Adjuvant Pembrolizumab Compared with Neoadjuvant Chemotherapy Alone in Patients with Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer (KEYNOTE-671): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *The Lancet*, **404**, 1240-1252. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(24\)01756-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(24)01756-2)
 - [22] Lu, S., Zhang, W., Wu, L., Wang, W., Zhang, P., Fang, W., *et al.* (2024) Perioperative Toripalimab Plus Chemotherapy for Patients with Resectable Non-Small Cell Lung Cancer: The Neotorch Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **331**, 201-211. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.24735>
 - [23] Yue, D., Wang, W., Liu, H., *et al.* (2024) Perioperative Tislelizumab Plus Neoadjuvant Chemotherapy for Patients with Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer (RATIONALE-315): An Interim Analysis of a Randomised Clinical Trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, **13**, 119-129.
 - [24] Yan, W., Zhong, W., Liu, Y., Chen, Q., Xing, W., Zhang, Q., *et al.* (2023) Adebrelimab (SHR-1316) in Combination with Chemotherapy as Perioperative Treatment in Patients with Resectable Stage II to III NscLcs: An Open-Label, Multicenter, Phase 1b Trial. *Journal of Thoracic Oncology*, **18**, 194-203. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2022.09.222>
 - [25] Cascone, T., Awad, M.M., Spicer, J.D., He, J., Lu, S., Sepesi, B., *et al.* (2024) Perioperative Nivolumab in Resectable Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **390**, 1756-1769. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2311926>
 - [26] Mayenga, M., Pedroso, A.R., Ferreira, M., Gille, T., Pereira Catarata, M.J. and Duchemann, B. (2024) The Checkmate 816 Trial: A Milestone in Neoadjuvant Chemoimmunotherapy of Nonsmall Cell Lung Cancer. *Breathe*, **20**, Article ID: 240044. <https://doi.org/10.1183/20734735.0044-2024>
 - [27] Forde, P.M., Peters, S., Donington, J., Meadows-Shropshire, S., Tran, P., Lucherini, S., *et al.* (2024) PL02.08 Perioperative vs Neoadjuvant Nivolumab for Resectable NSCLC: Patient-Level Data Analysis of Checkmate 77T vs Checkmate 816. *Journal of Thoracic Oncology*, **19**, S2. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.09.014>
 - [28] Gao, S., Li, N., Gao, S., Xue, Q., Ying, J., Wang, S., *et al.* (2020) Neoadjuvant PD-1 Inhibitor (Sintilimab) in NsclC. *Journal of Thoracic Oncology*, **15**, 816-826. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.01.017>
 - [29] Zhao, Z., Liu, S., Zhou, T., Chen, G., Long, H., Su, X., *et al.* (2024) Stereotactic Body Radiotherapy with Sequential Tislelizumab and Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy in Patients with Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer in China (SACTION01): A Single-Arm, Single-Centre, Phase 2 Trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, **12**, 988-996. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(24\)00215-7](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(24)00215-7)
 - [30] Tong, B.C., Gu, L., Wang, X., Wigle, D.A., Phillips, J.D., Harpole, D.H., *et al.* (2022) Perioperative Outcomes of Pulmonary Resection after Neoadjuvant Pembrolizumab in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **163**, 427-436. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2021.02.099>
 - [31] Duan, H., Shao, C., Luo, Z., Wang, T., Tong, L., Liu, H., *et al.* (2024) Perioperative Sintilimab and Neoadjuvant Anlotinib Plus Chemotherapy for Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer: A Multicentre, Open-Label, Single-Arm, Phase 2 Trial (TD-NeoFOUR Trial). *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **9**, Article No. 296. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01992-0>
 - [32] Chافت, J.E., Oezkan, F., Kris, M.G., Bunn, P.A., Wistuba, I.I., Kwiatkowski, D.J., *et al.* (2022) Neoadjuvant Atezolizumab for Resectable Non-Small Cell Lung Cancer: An Open-Label, Single-Arm Phase II Trial. *Nature Medicine*, **28**, 2155-2161. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01962-5>