

新辅助化疗在非小细胞肺癌中的应用与研究进展

常艳龙, 周鑫涛, 侯文字, 王 强*

内蒙古民族大学第二临床医学院(内蒙古林业总医院), 内蒙古 牙克石

收稿日期: 2025年9月16日; 录用日期: 2025年10月9日; 发布日期: 2025年10月17日

摘 要

非小细胞肺癌(NSCLC)是全球范围内发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一。新辅助化疗作为围手术期综合治疗的重要组成部分,近年来在改善患者预后方面发挥了关键作用。本文旨在综述NSCLC新辅助化疗的基础理论、流行病学特征、诊断与评估方法、治疗策略、临床实践以及未来研究方向。本文基于近年来国内外临床试验和基础研究成果,系统梳理新辅助化疗在NSCLC中的应用进展,并从病理机制、药物作用机制、影像学评估、病理缓解的临床意义、生物标志物探索等方面进行深入分析。新辅助化疗可通过缩小肿瘤体积、降低微转移风险,提高肿瘤切除率和患者长期生存率。不同病理亚型(鳞癌vs腺癌)在新辅助策略上存在差异;关键生物标志物(如ctDNA、PD-L1、TMB等)及影像学进展为疗效预测和个体化治疗提供了可能。结合免疫治疗和靶向治疗的新型新辅助模式正在成为研究热点。新辅助化疗在NSCLC中具有重要价值,但如何实现精准分层和个体化管理仍是关键挑战。未来应聚焦于多模态生物标志物的整合应用、AI与影像/病理学评估结合、以及创新药物与新技术的临床转化,以期进一步优化围手术期治疗策略并改善患者预后。

关键词

新辅助化疗, 非小细胞癌, 生物标志物, 病理缓解, 免疫治疗

The Application and Research Progress of Neoadjuvant Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer

Yanlong Chang, Xintao Zhou, Wenyu Hou, Qiang Wang*

The Second Clinical Medical College of Inner Mongolia University for Nationalities (Inner Mongolia Forestry General Hospital), Yakeshi Inner Mongolia

Received: September 16, 2025; accepted: October 9, 2025; published: October 17, 2025

*通讯作者。

文章引用: 常艳龙, 周鑫涛, 侯文字, 王强. 新辅助化疗在非小细胞肺癌中的应用与研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(10): 1689-1700. DOI: 10.12677/acm.2025.15102935

Abstract

Non-small cell lung cancer (NSCLC) is one of the malignant tumors with the highest incidence and mortality rates worldwide. Neoadjuvant chemotherapy, as an important component of perioperative comprehensive treatment, has played a key role in improving patient prognosis in recent years. This article aims to review the basic theory, epidemiological characteristics, diagnostic and evaluation methods, treatment strategies, clinical practice, and future research directions of neoadjuvant chemotherapy for NSCLC. Based on the clinical trials and basic research results at home and abroad in recent years, this article systematically reviews the application progress of neoadjuvant chemotherapy in NSCLC and conducts in-depth analysis from aspects such as pathological mechanisms, drug action mechanisms, imaging evaluation, clinical significance of pathological remission, and exploration of biomarkers. Neoadjuvant chemotherapy can reduce tumor volume, lower the risk of micrometastasis, increase tumor resection rate and long-term survival rate of patients. There are differences in neoadjuvant strategies between different pathological subtypes (squamous cell carcinoma vs adenocarcinoma); key biomarkers (such as ctDNA, PD-L1, TMB, etc.) and imaging progress provide possibilities for efficacy prediction and individualized treatment. The new neoadjuvant model combining immunotherapy and targeted therapy is becoming a research hotspot. Neoadjuvant chemotherapy has significant value in NSCLC, but how to achieve precise stratification and individualized management remains a key challenge. In the future, efforts should be focused on the integrated application of multimodal biomarkers, the combination of AI with imaging/pathological evaluation, and the clinical transformation of innovative drugs and new technologies, in order to further optimize perioperative treatment strategies and improve patient prognosis.

Keywords

Neoadjuvant Chemotherapy, Non-Small Cell Lung Cancer, Biomarkers, Pathological Remission, 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. 引言

非小细胞肺癌(NSCLC)约占所有肺癌病例的 80%~85%，是威胁人类健康的主要恶性肿瘤之一。尽管随着手术、放化疗、靶向治疗及免疫治疗的不断进步，部分患者的生存率有所改善，但总体 5 年生存率依然不足 30%。对于可切除或局部晚期 NSCLC，单纯手术往往难以根治，约 30%~55% 的患者术后会出现局部复发或远处转移，这提示围手术期全身治疗在提高长期生存中至关重要。新辅助化疗(Neoadjuvant Chemotherapy, NAC)是指在手术前给予系统性化疗，通过缩小肿瘤体积、减少潜在微转移灶、提高切除率，从而改善患者长期预后。与术后辅助化疗相比，新辅助化疗不仅有利于早期控制微转移，还能在较好全身状态下进行药物治疗，同时为评价药物敏感性和探索病理缓解等替代终点提供了契机。近二十年来，多个随机对照试验和荟萃分析证实，新辅助化疗能为部分患者带来生存获益，逐渐成为 NSCLC 综合治疗的重要组成部分。然而，NSCLC 的高度异质性使得患者对新辅助化疗的反应差异显著。不同病理亚型(鳞癌 vs 腺癌)在分子特征、免疫微环境及治疗敏感性上存在显著差异；关键生物标志物(如 PD-L1、TMB、ctDNA)在疗效预测与分层管理中的价值日益凸显；同时，影像学与病理学的新进展，以及人工智能(AI)技术在影像组学、数字病理学和疗效预测中的应用，为新辅助化疗的精准化提供了新的工具。近年

来, 随着免疫治疗和靶向药物的加入, NSCLC 新辅助策略进入了新的发展阶段。多项临床试验(如 CheckMate-816)显示, 免疫联合化疗显著提高了病理完全缓解率(pCR), 并改善了事件无进展生存(EFS), 正在改变新辅助治疗的临床格局。但与此同时, 如何筛选真正获益人群、如何根据病理缓解与动态监测结果(如术后 ctDNA)调整后续治疗, 仍是临床实践中的重大挑战。因此, 本文拟从基础理论、流行病学、诊断评估、治疗策略、临床实践和未来展望六个方面, 对 NSCLC 新辅助化疗的研究进展进行系统综述, 重点强调关键生物标志物、病理亚型差异、病理缓解的临床意义, 以及未来 ctDNA 动态监测和 AI 技术的潜在应用, 为临床实践和未来研究提供参考。

2. 新辅助化疗在非小细胞肺癌的应用

2.1. 非小细胞肺癌的病理机制与新辅助化疗的关系

非小细胞肺癌(NSCLC)的发生发展涉及复杂的病理机制, 与新辅助化疗密切相关。研究表明, 三级淋巴结构(TLS)的成熟度和丰度与新辅助化疗免疫治疗的疗效相关。一项回顾性研究收集了 121 例可切除 NSCLC 患者的组织样本, 分为未治疗组($n=40$)、新辅助化疗免疫治疗组($n=40$)和新辅助化疗组($n=41$), 发现新辅助化疗免疫治疗组的主要病理反应(MPR)率和病理完全缓解(pCR)率高于新辅助化疗组(MPR: 45.0% vs 17.1%; pCR: 35.0% vs 4.9%), 且该组 TLS 成熟度和丰度最高, TLS 的成熟度和丰度均与 MPR 显著相关[1]。此外, 癌细胞的凋亡诱导和相关信号通路的失活也与新辅助化疗效果有关。如 regorafenib 可通过抑制 AKT/NF- κ B 信号通路, 诱导 NSCLC 细胞凋亡, 从而抑制肿瘤进展[2]。这些机制为新辅助化疗提供了理论依据, 有助于理解化疗如何影响 NSCLC 的病理进程, 为优化治疗方案奠定基础。

2.2. 新辅助化疗药物的作用机制与非小细胞肺癌

新辅助化疗药物通过多种机制作用于 NSCLC 细胞。例如, 抗代谢药和微管抑制剂能比铂类药物更有效地诱导 NSCLC 细胞表面钙网蛋白(CRT)的表达, 上调真核起始因子-2 α (eIF2 α)的磷酸化, 且 CRT 表达与细胞凋亡诱导呈正相关, 药物诱导的 CRT 上调可被泛半胱天冬酶抑制剂 Z-VAD-FMK 减弱[3]。顺铂则通过诱导细胞周期停滞、产生活性氧(ROS)和激活半胱天冬酶级联反应, 发挥抗癌作用。在对携带 EGFR 外显子 19 缺失的 NSCLC 细胞系 PC9 的研究中发现, 顺铂能显著抑制细胞增殖, 诱导细胞凋亡, 其机制与上调 Fas、FasL、Bak 和 tBID 表达及 PARP 蛋白水解切割有关, 同时降低线粒体膜电位并引发半胱天冬酶级联反应, 且凋亡作用依赖于 ROS 的产生[4]。这些作用机制使得化疗药物能够在术前有效缩小肿瘤体积, 降低肿瘤分期, 提高手术切除率。

2.3. 非小细胞肺癌新辅助化疗的历史演变

新辅助化疗在 NSCLC 治疗中的应用经历了不断发展的过程。早期, 辅助化疗在 NSCLC 中的应用效果并不明确。20 世纪 70 年代末至 80 年代初, Lung Cancer Study Group 进行的一系列辅助化疗试验, 虽部分显示出一定生存获益, 但延长的生存时间与化疗时间相近, 因此术后化疗未被广泛采用[5]。随后, 随着研究的深入, 多项大型随机试验逐渐证实了辅助化疗的价值。如 International Adjuvant Lung Cancer Collaborative Group Trial (IALT)表明, 辅助化疗可使 I~III 期 NSCLC 患者的生存率提高 4.1%; Adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA)试验报道, II~IIIA 期患者接受化疗后, 5 年总生存率提高了 8.6%, 且 7 年时仍保持 8.4% 的生存率[6]。基于这些研究, 铂类为基础的辅助化疗逐渐成为 II~IIIA 期 NSCLC 的标准治疗。而新辅助化疗的发展相对较晚, 其在缩小肿瘤体积、处理微转移病灶等方面的潜在优势受到关注, 尽管面临一些争议, 但随着相关研究的推进, 其在 NSCLC 治疗中的地位逐渐得到认可。

2.4. 关键生物标志物的探索与挑战

稳定且可用于临床决策的预测/监测标志物是实现新辅助个体化的基石。目前常用的候选指标包括肿瘤组织的 PD-L1 表达、肿瘤突变负荷(TMB)、肿瘤免疫微环境特征(例如肿瘤浸润淋巴细胞、三级淋巴结构 TLS 的成熟度)、以及血液学/循环生物标志物(如 ctDNA、外泌体、炎症相关比值等)。多项研究显示, TLS 的成熟度与丰度与新辅助 chemo-immunotherapy 的 MPR/pCR 密切相关,提示肿瘤微环境中“抗肿瘤免疫位点”的存在对疗效至关重要[1];但 PD-L1 和单一 TMB 指标在新辅助情形下的预测能力并不稳定。血液标志物中, ctDNA 在术前/术后和治疗过程中对疗效与残留病灶(MRD)的动态反映已显示出强大的预测价值。综合来看,目前最有前景的路线是多模态复合生物标志物:即将组织免疫微环境特征(如 TLS、TILs)、肿瘤基因组学(突变谱、签名)与循环标志物(ctDNA 动态变化、血液免疫指标)整合到联合预测模型中,并在前瞻性试验中验证其临床决策能力[1][7]。

3. 非小细胞肺癌新辅助化疗的流行病学

3.1. 非小细胞肺癌的流行病学特征与新辅助化疗的适用性

非小细胞肺癌具有特定的流行病学特征,影响着新辅助化疗的适用性。NSCLC 约占所有肺癌的 80%~85%,是全球癌症相关死亡的主要原因之一[8]。对于可切除的 NSCLC 患者,新辅助化疗可提高手术切除率和生存率。一项对 14 项随机临床试验的荟萃回归分析,涉及 3615 例患者,结果表明,对于 III 期患者,使用包含三种化疗药物的方案进行新辅助化疗,在降低死亡率方面有更大益处($B = -0.18, t = -5.25, p = 0.006$) [9]。此外,患者的身体状况、年龄等因素也影响新辅助化疗的适用性。如对于老年患者(年龄 > 75 岁),虽存在争议,但研究表明,术后辅助化疗可改善其无复发生存期和总生存期,提示新辅助化疗在经过严格评估后,对于部分老年患者同样可能带来生存获益[10]。

3.2. 新辅助化疗在非小细胞肺癌中的应用比例与趋势

近年来,新辅助化疗在 NSCLC 中的应用比例逐渐增加。随着对 NSCLC 治疗理念的转变,越来越多的患者接受新辅助化疗。一项回顾性研究分析了 2004~2014 年间 134,428 例 NSCLC 患者的数据,发现接受新辅助化疗的患者比例为 7.4% [11]。从趋势上看,随着免疫治疗等新疗法的出现,新辅助化疗联合免疫治疗的应用逐渐增多。例如,在可切除的 NSCLC 患者中,新辅助化疗联合免疫检查点抑制剂的治疗模式显示出较好的病理反应和生存获益。一项研究纳入 69 例接受新辅助化疗联合 PD-1 抑制剂治疗和 121 例单纯接受新辅助化疗的患者,结果显示联合治疗组的 MPR 率更高(49.3% vs 19.0%, $p < 0.001$), 2 年无病生存率也更高(79.3% vs 60.2%, $p = 0.048$) [12]。这种联合治疗模式有望成为未来 NSCLC 新辅助治疗的重要方向。

3.3. 非小细胞肺癌患者对新辅助化疗的反应率与生存率分析

NSCLC 患者对新辅助化疗的反应率和生存率受多种因素影响。不同的化疗方案、患者的病理特征等都会导致反应率和生存率的差异。一项对 16,765 例 NSCLC 患者的回顾性研究,分析了 IB 期患者接受辅助化疗(ACT)与否的生存情况,发现 ACT 组的总生存率优于未接受 ACT 组($HR = 0.800, CI: (0.751 \sim 0.851), p < 0.0001$),在倾向得分匹配队列中结果相似($HR = 0.775, CI: (0.704 \sim 0.853), p < 0.0001$),且肿瘤大小在 20~40 mm 的患者从 ACT 中获益更明显[13]。另一项研究评估了新辅助化疗联合免疫治疗的效果,在 170 例患者中,新辅助化疗免疫治疗组的无病生存率显著优于单纯化疗组(log-rank 检验, $p = 0.019$),多因素 Cox 回归分析表明,最大肿瘤直径、较高的淋巴结分期和未达到主要病理反应是无病生存较差的独立预后因素[14]。这些研究为评估患者预后和制定个性化治疗方案提供了依据。

4. 非小细胞肺癌新辅助化疗的诊断与评估的发展

4.1. 非小细胞肺癌新辅助化疗前的诊断技术

准确的诊断对于新辅助化疗至关重要。目前,多种技术用于 NSCLC 新辅助化疗前的诊断。18F-FDG PET 放射组学特征可用于预测病理完全缓解(pCR)。一项研究回顾性纳入 210 例 NSCLC 患者,通过提取原发肿瘤和淋巴结的放射组学特征,建立机器学习模型,结果显示融合放射组学模型在预测 pCR 方面表现良好,如 Fusion_LN1LN2 模型在测试集中的 AUC 达到 0.823,有助于临床医生在化疗前预测患者的病理反应,从而制定更合适的治疗方案[15]。此外,血液生物标志物也具有潜在的预测价值。研究发现,接受新辅助化疗免疫治疗的患者中,治疗前鳞状细胞癌抗原(SCCA)水平较高和治疗后血小板-淋巴细胞比值(PLR)较低与更好的疗效和生存相关,提示这些生物标志物可用于指导治疗方式的选择[16]。

4.2. 新辅助化疗对非小细胞肺癌疗效的评估方法

新辅助化疗对 NSCLC 疗效的评估方法多样。病理评估是重要的标准,包括主要病理反应(MPR)和病理完全缓解(pCR)等指标。一项对 211 例接受新辅助免疫治疗联合化疗的 NSCLC 患者的研究显示,MPR 率为 57.3%,pCR 率为 37.9% [17]。影像学评估也常用,如正电子发射断层扫描/计算机断层扫描(PET/CT)。研究对比了 PET/CT 和术后病理评估在新辅助免疫治疗联合化疗患者中的应用,发现 PET/CT 评估与术后病理评估具有较高的一致性,且 PET/CT 的代谢参数如 $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ (%), $\Delta\text{SUV}_{\text{mean}}$ (%)和 $\Delta\text{SUV}_{\text{peak}}$ (%)与术后病理反应呈负相关,其截断值分别为 75.8、67.8 和 74.6 时具有最高的敏感性和特异性,表明 PET/CT 在评估疗效方面具有重要作用[18]。此外,还可通过临床症状、体征及肿瘤标志物等综合评估化疗疗效。

4.3. 非小细胞肺癌新辅助化疗的影像学评估进展

影像学在 NSCLC 新辅助化疗评估中不断发展。基于 18F-FDG PET 的放射组学模型可有效预测病理反应。如前文所述的研究,通过该模型可在化疗前对患者的 pCR 进行预测,为治疗决策提供参考[15]。在评估新辅助免疫治疗联合化疗的疗效时,PET/CT 相较于传统的基于 CT 的免疫反应评估标准((i)RECIST),依据实体瘤反应标准(PERCIST)的评估更为敏感和准确,能识别更多的反应者[18]。此外,动态 PET/CT 监测也显示出潜力,研究通过对接受动态 PET/CT 监测的患者分析,发现 $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}\%$ 和治疗后 SUV_{max} 在预测新辅助化疗免疫治疗的 MPR 方面具有较高准确性(AUC 分别为 0.890 和 0.933),为实时评估化疗疗效提供了可能[19]。这些影像学进展有助于更精准地评估新辅助化疗效果,指导后续治疗。

5. 非小细胞肺癌新辅助化疗的治疗策略

5.1. 鳞癌与腺癌的新辅助治疗概述

5.1.1. 鳞状细胞癌(LUSC)新辅助治疗策略

肺鳞状细胞癌(LUSC)在非小细胞肺癌中约占 25%~30%,通常与吸烟史密切相关,具有较高的肿瘤突变负荷(TMB),并呈现更为复杂的免疫微环境特征,如肿瘤浸润淋巴细胞(TILs)和三级淋巴结构(TLS)的丰富性[1]。这些特征决定了鳞癌患者对免疫检查点抑制剂(ICI)的敏感性更强,因此成为新辅助免疫化疗的主要受益人群之一。多项临床研究,包括 CheckMate-816 和若干真实世界队列分析,均显示鳞癌患者的新辅助免疫化疗组较单纯化疗组具有更高的主要病理缓解率(MPR)和病理完全缓解率(pCR),部分数据表明 pCR 率可超过 40% [20]。此外,鳞癌患者在免疫治疗中不良反应总体可控,大多数不良事件为可逆的免疫相关反应(如皮疹、轻度肺炎),提示该类患者能在获益和安全性之间达到较好平衡。尽管如此,仍

存在一些挑战。首先,鳞癌患者常伴有合并症(如慢阻肺),围手术期风险增加,需要在制定新辅助方案时谨慎权衡[21][22]。其次,虽然总体免疫敏感,但仍有一部分鳞癌患者未能达到MPR或pCR,这提示单靠病理学分类不足以完全解释差异。因此,未来策略应结合PD-L1表达、TMB、ctDNA动态变化等多维度指标进一步优化患者选择。此外,研究正在探索放疗与免疫联合的潜力,部分临床试验尝试在新辅助免疫化疗中加入低剂量放疗以改善肿瘤微环境,增强抗肿瘤免疫应答[23]。综上,鳞癌的新辅助策略应以免疫联合化疗为核心,并探索多模态治疗的协同作用,同时结合生物标志物进行动态分层,以最大化疗效。

5.1.2. 腺癌(LUAD)新辅助治疗策略

肺腺癌(LUAD)是最常见的NSCLC亚型,约占40%~50%,分子特征显著异质化,其中EGFR、ALK、ROS1、RET、MET等驱动基因突变在腺癌患者中较为常见。这类驱动基因阳性的患者对免疫治疗反应普遍较差,部分研究显示EGFR/ALK突变阳性的腺癌患者在接受新辅助免疫化疗时的MPR/pCR率明显低于驱动基因阴性人群,甚至可能因免疫相关不良反应导致围手术期风险增加[24]。因此,腺癌的新辅助策略需要更为精准的分层:对驱动基因阴性的患者,可以考虑免疫化疗联合方案;而对驱动基因阳性患者,更适合探索靶向药物的新辅助或围手术期应用。已有若干小规模研究和临床试验探索EGFR-TKI(如奥希替尼)在局部晚期EGFR突变阳性腺癌中的新辅助应用,结果显示其在缩小肿瘤、提高切除率方面具有潜力,但病理缓解率有限,且长期生存获益尚待验证[25]。未来有必要开展大规模前瞻性试验,比较靶向新辅助与免疫/化疗新辅助在不同分子亚群中的疗效差异。另一方面,腺癌患者的肿瘤微环境特征差异较大,例如部分无驱动突变的腺癌仍可表现出高PD-L1表达和活跃的免疫微环境,这类患者可能从免疫化疗中显著获益[26]。因此,腺癌的关键在于整合分子分型与免疫微环境表型,建立精准的新辅助决策模型。此外,对于术后复发风险较高的腺癌患者,术后辅助治疗策略(包括免疫延续或靶向延续)也需与新辅助方案形成闭环,以实现真正的全程管理。综上,腺癌新辅助策略强调分子分层与免疫表型结合,驱动阳性患者更适合探索靶向新辅助,而驱动阴性患者则可优先免疫化疗。

5.1.3. 不同病理亚型(鳞癌 vs 腺癌)的新辅助策略差异

非小细胞肺癌(NSCLC)的两大主要病理亚型——鳞状细胞癌(LUSC)与腺癌(LUAD)在分子特征、免疫微环境和临床行为学上存在显著差异,这些差异深刻影响新辅助治疗策略的制定与疗效预期[27]。基础研究显示,鳞癌常与吸烟相关,具有更高的突变负荷与免疫原性,其肿瘤免疫微环境中TILs与TLS更为丰富,因此对免疫治疗敏感[25];而腺癌则因驱动基因突变常见、免疫浸润不足而成为免疫低敏感人群[20]。临床上,鳞癌已证实是新辅助免疫化疗的主要获益者:CheckMate-816试验显示鳞癌亚组的pCR率超过30%~40%[20];系统综述亦表明鳞癌患者在MPR/pCR及EFS上均显著优于对照[23]。不过,合并症如COPD提高围术期风险[21][22],需要谨慎评估。相对而言,腺癌整体疗效较差,尤其EGFR/ALK驱动阳性患者对ICI敏感性低[24]。NEOS试验显示osimertinib可提高切除率,但病理缓解有限[26]。未来,鳞癌应继续以免疫联合化疗为核心,探索联合放疗等策略[23];腺癌则应基于“驱动基因-免疫表型”双轴分层,驱动阳性患者探索靶向新辅助,驱动阴性/免疫活跃者优先免疫化疗[26]。最终,应建立“病理学+基因型+免疫表型”三维分层体系,实现不同亚型患者的精准化新辅助策略[27]。

5.2. 非小细胞肺癌新辅助化疗的药物选择与组合

NSCLC新辅助化疗的药物选择和组合多样。铂类药物常作为基础用药,如顺铂与多种药物联合应用。一项研究对30例IIIA或IIIB期NSCLC患者采用顺铂、异环磷酰胺和长春瑞滨联合G-CSF进行加速新辅助化疗,在26例可评估患者中,影像学评估的化疗反应率为77%(8%完全缓解)[28]。此外,免疫检查

点抑制剂与化疗的联合应用成为新趋势。如在一项针对可切除的 IIA~IIIB 期鳞状 NSCLC 患者的研究中, 使用 PD-1 抑制剂联合化疗, 42 例患者(66.7%)达到了 MPR, 包括 25 例(39.7%)pCR, 显示出较好的疗效[29]。对于非鳞状 NSCLC, 培美曲塞联合铂类也是常用方案。药物的选择和组合需综合考虑患者的病理类型、基因变异等因素, 以实现最佳治疗效果。

5.3. 新辅助化疗与手术治疗在非小细胞肺癌中的联合应用

新辅助化疗联合手术治疗可提高 NSCLC 患者的生存率和手术切除率。一项荟萃分析纳入 12 项随机对照试验, 结果显示与单纯手术相比, 新辅助化疗联合手术的治疗反应率更高(优势比 OR = 2.459, 95% 置信区间 CI [1.785, 3.388], $p < 0.001$), 1 年生存率(OR = 2.185, 95% CI [1.608, 2.970], $p < 0.001$)和 3 年生存率(OR = 2.195, 95% CI [1.568, 3.073], $p < 0.001$)也更高, 且术中出血量和住院时间更低[30]。在实际应用中, 不同的新辅助化疗方案对手术的影响有所不同。例如, 新辅助免疫治疗联合化疗可能增加手术难度和术后并发症的发生率, 但也能提高病理缓解率。一项研究对比了 68 例接受新辅助化疗联合免疫治疗和单纯新辅助化疗的 III 期 NSCLC 患者, 发现联合治疗组手术时间、出血量和转为开胸手术的比例更高, 但差异无统计学意义, 而术后并发症发生率显著高于单纯化疗组($p = 0.02$) [31]。

5.4. 非小细胞肺癌新辅助化疗的个体化治疗策略

个体化治疗策略旨在根据患者的具体特征制定最适合的新辅助化疗方案。基因检测是重要依据, 对于携带特定驱动基因突变的患者, 如表皮生长因子受体(EGFR)突变, 靶向治疗联合化疗可能更有效。一项回顾性研究纳入 34 例 III 期 NSCLC 患者, 根据驱动基因突变情况分为突变组和野生型组, 接受新辅助免疫化疗, 结果显示两组的客观反应率(ORR)分别为 68.2%和 58.3%, 且均未出现术后死亡或 3~4 级不良事件, 表明对于携带驱动基因突变的患者, 新辅助免疫化疗具有一定可行性和安全性[32]。此外, 患者的身体状况、年龄等因素也需考虑。对于老年患者, 虽耐受性可能较差, 但部分研究表明, 经过评估后给予适当的新辅助化疗方案, 仍可获得生存获益[10]。通过综合考虑多方面因素, 实现个体化治疗, 有望提高 NSCLC 患者的治疗效果。

6. 非小细胞肺癌新辅助化疗的临床实践

6.1. 新辅助治疗后病理缓解的临床意义与后续治疗

病理缓解(MPR, pCR)是新辅助研究中被广泛采用的替代终点: 多项荟萃分析与试验显示, 达到 MPR/pCR 的患者通常具有更好的无病生存和总生存[33]。尽管如此, 如何根据手术后病理结果来精细调整后续治疗仍未达成共识: 部分研究支持对达 pCR 的患者减少或停用术后治疗, 以降低毒性; 另一些研究则因担忧 MRD 而建议继续辅助治疗, 尤其是术后 ctDNA 阳性的患者, 因此, 将病理缓解与 ctDNA 动态监测联合纳入决策流程是一个可行路径[8] [34]。

6.2. 非小细胞肺癌新辅助化疗的临床试验与结果分析

多项临床试验对 NSCLC 新辅助化疗的疗效和安全性进行了评估。一项对 13 项随机对照试验的荟萃分析, 纳入了众多 NSCLC 患者, 结果表明新辅助化疗可显著提高患者的总生存率, 与单纯手术组相比, 联合 HR = 0.84(95%置信区间, 0.77~0.92; $p = 0.0001$), 在 III 期 NSCLC 患者中结果相似(联合 HR = 0.84; 95%置信区间, 0.75~0.95; $p = 0.005$) [35]。在新辅助化疗联合免疫治疗方面, 也有积极成果。如一项多中心 II 期试验, 对 50 例可切除的 IIIA 期 NSCLC 患者使用信迪利单抗联合化疗进行新辅助治疗, 23 例(46%)患者达到部分缓解, 4 例(8%)患者出现 3~5 级不良事件, 30 例接受手术的患者中 13 例(43.3%)达到主要

病理反应, 1 年无病生存率为 85.3%, 显示出该方案的可行性和安全性[36]。这些临床试验为新辅助化疗在临床中的应用提供了重要依据。

6.3. 新辅助化疗在非小细胞肺癌中的实际应用案例

在实际临床中, 新辅助化疗在 NSCLC 治疗中有诸多应用实例。例如, 对于局部晚期鳞状 NSCLC 患者, 有采用药物洗脱微球支气管动脉化疗栓塞(DEB-BACE)作为新辅助治疗的案例, 一位 69 岁男性患者接受该治疗后未出现明显不良事件, 随后行肺叶切除术, 术后病理显示 pCR, 患者恢复良好, 提示 DEB-BACE 可能是局部晚期 NSCLC, 尤其是鳞状细胞癌的一种新辅助治疗选择[37]。又如, 在一项针对 II~III 期 NSCLC 患者的研究中, 患者接受新辅助免疫治疗联合化疗后进行手术, 客观反应率(ORR)为 70%, 疾病控制率(DCR)为 86.7%, 19 例(63%)患者接受手术且均实现 R0 切除, 主要病理反应(MPR)率为 73.7%, 病理完全反应率为 47.4%, 表明该联合治疗方案在实际应用中具有较好的疗效[38]。这些案例为临床医生提供了实践参考。

6.4. 非小细胞肺癌新辅助化疗的疗效与安全性比较

新辅助化疗的疗效和安全性是临床关注的重点。在疗效方面, 新辅助免疫治疗联合化疗相较于单纯化疗显示出优势。一项系统综述和荟萃分析纳入 60 项研究共 3632 例患者, 结果显示与新辅助化疗相比, 新辅助免疫化疗的 pCR (RR: 4.71, 95% CI: 3.69, 6.02)、MPR (RR, 3.20, 95% CI: 2.75, 3.74)和 ORR (RR, 1.46, 95% CI: 1.21, 1.77)更高, R0 切除率也更高(RR: 1.06, 95% CI: 1.03, 1.10, I² = 52%), 且 1 年和 2 年总生存率更长[39]。在安全性方面, 虽然新辅助免疫化疗的总体不良事件发生率与单纯化疗相似, 但 3 级及以上不良事件发生率可能更高。如一项研究对比了新辅助化疗联合免疫治疗和单纯新辅助化疗的患者, 发现联合治疗组术后并发症发生率显著高于单纯化疗组($p = 0.02$) [31]。因此, 在临床应用中需权衡疗效与安全性。

7. 非小细胞肺癌新辅助化疗的未来展望

7.1. 非小细胞肺癌新辅助化疗的创新药物研发方向

创新药物研发是 NSCLC 新辅助化疗的重要方向。免疫检查点抑制剂的联合应用不断探索, 如 durvalumab 是一种选择性、高亲和力的人 IgG1 单克隆抗体, 可阻断 PD-L1, 目前正在评估其在早期、局部晚期和晚期疾病中作为单药或与其他药物联合的疗效, 在局部晚期患者放化疗后显示出令人印象深刻的活性[40]。针对特定基因突变的靶向药物研发也在持续进行, 如针对 KRAS 突变的治疗药物, 尤其是非 G12C 突变、泛 RAS 抑制剂和 RAS-GTP 抑制剂等, 有望为携带相关突变的 NSCLC 患者提供更有效的治疗[41]。此外, 个性化定制化疗药物也备受关注, 通过检测患者的基因特征, 如 BRCA1 表达水平等, 选择更合适的化疗药物组合, 以提高治疗效果[42]。

7.2. 新辅助化疗在非小细胞肺癌中的潜在新技术应用

新技术在 NSCLC 新辅助化疗中的应用具有潜力。药物洗脱微球支气管动脉化疗栓塞(DEB-BACE)作为一种新的药物递送和栓塞系统, 已在局部晚期鳞状 NSCLC 的新辅助治疗中显示出一定效果, 可实现病理完全缓解, 为不能耐受传统化疗或手术的患者提供了新选择[37]。基于影像学的评估技术不断发展, 如通过 18F-FDG PET 放射组学特征建立的机器学习模型, 能更准确地预测病理反应, 有助于在治疗前制定更精准的治疗方案[15]。人工智能(AI)与机器学习在影像组学和数字病理领域的快速发展, 为预测新辅助疗效提供了新的工具。基于 CT/PET 的放射组学与深度学习模型已能预测 MPR/pCR, 部分模型在验证集

上的 AUC 已达 0.82~0.90 [43] [44]。AI 还能在数字病理切片上识别 TLS 与免疫浸润模式，建立个体化疗效预测模型[45]。但其转化仍面临数据标准化、模型可解释性不足及外部验证有限等挑战[45]。此外，免疫治疗联合其他治疗方式的新技术也在探索中，如立体定向体部放疗(SBRT)联合免疫化疗，初步研究显示该联合治疗方案耐受性良好，且主要病理反应率较高，为 NSCLC 的治疗带来新的思路[46]。

7.3. 非小细胞肺癌新辅助化疗的未来研究方向与挑战

未来 NSCLC 新辅助化疗面临着诸多研究方向与挑战。一方面，需要进一步明确预测新辅助化疗疗效的生物标志物。目前，PD-L1 表达和肿瘤突变负荷(TMB)等在新辅助治疗中的预测价值尚未完全明确，且不同研究结果存在差异，需要更多研究来确定可靠的生物标志物，以实现精准治疗[47]。另一方面，如何优化新辅助化疗方案，包括药物的选择、组合和治疗周期等，仍需深入探讨。例如，对于新辅助免疫化疗的最佳周期数尚无定论，不同研究结果不一致，需要更多大规模随机对照试验来确定[48]。可以建立基于液体活检(ctDNA)动态监测的研究框架，研究目标：验证多时点 ctDNA 动态检测在新辅助阶段用于早期判别治疗反应、指导治疗周期与辅助策略、术后 MRD 监测。总体设计：前瞻性多中心队列，关键取样时间点包括基线、治疗早期、完成新辅助后、术后及随访。主要终点为 ctDNA 对 MPR/pCR 的预测值，二级终点包括术后 ctDNA 与 DFS 的相关性。若 ctDNA 显著下降，可考虑缩短治疗周期；若 ctDNA 持续阳性，则提示需加强治疗[7] [49] [50]。

此外，新辅助化疗与手术的最佳间隔时间、新辅助化疗后手术的可行性和安全性评估等，也是未来研究需要解决的问题，以进一步提高 NSCLC 患者的治疗效果和生存质量。

参考文献

- [1] Sun, X., Liu, W., Sun, L., Mo, H., Feng, Y., Wu, X., *et al.* (2022) Maturation and Abundance of Tertiary Lymphoid Structures Are Associated with the Efficacy of Neoadjuvant Chemoimmunotherapy in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **10**, e005531. <https://doi.org/10.1136/jitc-2022-005531>
- [2] Weng, M., Li, M., Chung, J.G., Liu, Y., Wu, J., Hsu, F., *et al.* (2019) Apoptosis Induction and AKT/NF- κ B Inactivation Are Associated with Regroafenib-Inhibited Tumor Progression in Non-Small Cell Lung Cancer *in Vitro* and *in Vivo*. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **116**, Article ID: 109032. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109032>
- [3] Furukawa, R., Inoue, H., Yoneshima, Y., Tsutsumi, H., Iwama, E., Ikematsu, Y., *et al.* (2021) Cytotoxic Chemotherapeutic Agents and the EGFR-TKI Osimertinib Induce Calreticulin Exposure in Non-Small Cell Lung Cancer. *Lung Cancer*, **155**, 144-150. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.03.018>
- [4] Mohiuddin, M. and Kasahara, K. (2021) Cisplatin Activates the Growth Inhibitory Signaling Pathways by Enhancing the Production of Reactive Oxygen Species in Non-Small Cell Lung Cancer Carrying an EGFR Exon 19 Deletion. *Cancer Genomics—Proteomics*, **18**, 471-486. <https://doi.org/10.21873/cgp.20273>
- [5] Johnson, D.H. (1994) Adjuvant Chemotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer. *Chest*, **106**, 313S-317S. https://doi.org/10.1378/chest.106.6_supplement.313s
- [6] Suehisa, H. and Toyooka, S. (2009) Adjuvant Chemotherapy for Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. *Acta Med Okayama*, **63**, 223-230.
- [7] Wang, Y., Shao, W., Li, H., Zhao, P., Tian, L., Zhang, L., *et al.* (2025) Clinical Application of Minimal Residual Disease Detection by ctDNA Testing in Non-Small Cell Lung Cancer: A Narrative Review. *Translational Lung Cancer Research*, **14**, 1007-1020. <https://doi.org/10.21037/tlcr-24-942>
- [8] Franzi, S., Mattioni, G., Rijavec, E., Croci, G.A. and Tosi, D. (2022) Neoadjuvant Chemo-Immunotherapy for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Review of the Literature. *Journal of Clinical Medicine*, **11**, Article 2629. <https://doi.org/10.3390/jcm11092629>
- [9] Bozcuk, H., Abali, H. and Coskun, S. (2012) The Correlates of Benefit from Neoadjuvant Chemotherapy before Surgery in Non-Small-Cell Lung Cancer: A Metaregression Analysis. *World Journal of Surgical Oncology*, **10**, Article No. 161. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-10-161>
- [10] Yamanashi, K., Okumura, N., Yamamoto, Y., Takahashi, A., Nakashima, T., Matsuoka, T., *et al.* (2017) Adjuvant Chemotherapy for Elderly Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*, **25**, 371-377. <https://doi.org/10.1177/0218492317714669>

- [11] Yendamuri, S., Groman, A., Miller, A., Demmy, T., Hennon, M., Dexter, E., *et al.* (2017) Risk and Benefit of Neoadjuvant Therapy among Patients Undergoing Resection for Non-Small-Cell Lung Cancer. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, **53**, 656-663. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx406>
- [12] Zhang, B., Xiao, H., Pu, X., Zhou, C., Yang, D., Li, X., *et al.* (2022) A Real-World Comparison between Neoadjuvant Chemoimmunotherapy and Chemotherapy Alone for Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Medicine*, **12**, 274-286. <https://doi.org/10.1002/cam4.4889>
- [13] Tu, Z., Tian, T., Chen, Q. and Li, C. (2021) Overall Survival Analyses Following Adjuvant Chemotherapy or Nonadjuvant Chemotherapy in Patients with Stage IB Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Oncology*, **2021**, Article ID: 8052752. <https://doi.org/10.1155/2021/8052752>
- [14] Liu, Z., Gao, Z., Zhang, M., Wang, X., Gong, J., Jiang, S., *et al.* (2022) Real-World Effectiveness and Prognostic Factors Analysis of Stages I-III Non-Small Cell Lung Cancer Following Neoadjuvant Chemo-Immunotherapy or Neoadjuvant Chemotherapy. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **28**, 111-120. <https://doi.org/10.5761/atcs.0a.21-00143>
- [15] Liu, X., Ji, Z., Zhang, L., Li, L., Xu, W. and Su, Q. (2025) Prediction of Pathological Complete Response to Neoadjuvant Chemoimmunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer Using ¹⁸F-FDG PET Radiomics Features of Primary Tumour and Lymph Nodes. *BMC Cancer*, **25**, Article No. 520. <https://doi.org/10.1186/s12885-025-13905-7>
- [16] Pan, Y., Jin, X., Hong, J., Wang, Y., Xu, H., Lin, J., *et al.* (2024) Blood Biomarkers to Predict the Efficacy of Neoadjuvant Chemo-Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Translational Lung Cancer Research*, **13**, 2773-2786. <https://doi.org/10.21037/tlcr-24-717>
- [17] Fang, M., Hang, Q., Jiang, H., Cai, L., Hu, J., Ying, H., *et al.* (2023) Efficacy and Safety Evaluation of Neoadjuvant Immunotherapy Plus Chemotherapy for Resectable Non-Small Cell Lung Cancer in Real World. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 1055310. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1055610>
- [18] Cheng, Y., Chen, Z., Huang, J. and Shao, D. (2023) Efficacy Evaluation of Neoadjuvant Immunotherapy Plus Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer: Comparison of PET/CT with Postoperative Pathology. *European Radiology*, **33**, 6625-6635. <https://doi.org/10.1007/s00330-023-09922-4>
- [19] Zhuang, F., Haoran, E., Huang, J., Wu, J., Xu, L., Zhang, L., *et al.* (2023) Utility of 18F-FDG PET/CT Uptake Values in Predicting Response to Neoadjuvant Chemoimmunotherapy in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. *Lung Cancer*, **178**, 20-27. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2023.02.001>
- [20] Forde, P.M., Spicer, J., Lu, S., Provencio, M., Mitsudomi, T., Awad, M.M., *et al.* (2022) Neoadjuvant Nivolumab Plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **386**, 1973-1985. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2202170>
- [21] Zhai, R., Yu, X., Shafer, A., Wain, J.C. and Christiani, D.C. (2014) The Impact of Coexisting COPD on Survival of Patients with Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer Undergoing Surgical Resection. *Chest*, **145**, 346-353. <https://doi.org/10.1378/chest.13-1176>
- [22] Sekine, Y., Yamada, Y., Chiyo, M., Iwata, T., Nakajima, T., Yasufuku, K., *et al.* (2007) Association of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Tumor Recurrence in Patients with Stage IA Lung Cancer after Complete Resection. *The Annals of Thoracic Surgery*, **84**, 946-950. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2007.04.038>
- [23] Banna, G.L., Hassan, M.A., Signori, A., Giunta, E.F., Maniam, A., Anpalakhan, S., *et al.* (2024) Neoadjuvant Chemo-Immunotherapy for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Network Open*, **7**, e246837. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.6837>
- [24] Qiao, M., Jiang, T., Liu, X., Mao, S., Zhou, F., Li, X., *et al.* (2021) Immune Checkpoint Inhibitors in EGFR-Mutated NSCLC: Dusk or Dawn? *Journal of Thoracic Oncology*, **16**, 1267-1288. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.04.003>
- [25] Lv, C., Fang, W., Wu, N., Jiao, W., Xu, S., Ma, H., *et al.* (2023) Osimertinib as Neoadjuvant Therapy in Patients with EGFR-Mutant Resectable Stage II-IIIb Lung Adenocarcinoma (NEOS): A Multicenter, Single-Arm, Open-Label Phase 2b Trial. *Lung Cancer*, **178**, 151-156. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2023.02.011>
- [26] Desharnais, L., Sorin, M., Rezanejad, M., Liu, B., Karimi, E., Atallah, A., *et al.* (2025) Spatially Mapping the Tumour Immune Microenvironments of Non-Small Cell Lung Cancer. *Nature Communications*, **16**, Article No. 1345. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-56546-x>
- [27] Spicer, J.D., Cascone, T., Wynes, M.W., Ahn, M., Dacic, S., Felip, E., *et al.* (2024) Neoadjuvant and Adjuvant Treatments for Early Stage Resectable NSCLC: Consensus Recommendations from the International Association for the Study of Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, **19**, 1373-1414. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.06.010>
- [28] Lorusso, V., Carpagnano, F., diRienzo, G., Catino, A., Cisternino, M., Guida, M., *et al.* (1996) Accelerated Neoadjuvant Chemotherapy of Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *International Journal of Oncology*, **8**, 675-680. <https://doi.org/10.3892/ijo.8.4.675>
- [29] Shi, L., Meng, Q., Tong, L., Li, H., Dong, Y., Su, C., *et al.* (2022) Pathologic Response and Safety to Neoadjuvant PD-1 Inhibitors and Chemotherapy in Resectable Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *Frontiers in Oncology*, **12**,

- Article 956755. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.956755>
- [30] Dong, H. and Yang, C. (2024) Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy Combined with Surgery in Patients with Nonsmall Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *The Clinical Respiratory Journal*, **18**, e13756. <https://doi.org/10.1111/crj.13756>
 - [31] Ye, X., Miao, J., Li, H. and Hu, B. (2025) An Observational Study Evaluating the Safety of Neoadjuvant Immunotherapy Combined with Chemotherapy in Patients Undergoing Surgery for Non-small Cell Lung Cancer. *Thoracic Cancer*, **16**, e70002. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.70002>
 - [32] Yang, Y., Liu, J., Zhu, L., Huang, X., Ye, J., Seetharamu, N., *et al.* (2025) Efficacy of Neoadjuvant Immunochemotherapy in the Treatment of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer with Cancer Driver Gene Mutations. *Translational Lung Cancer Research*, **14**, 538-551. <https://doi.org/10.21037/tlcr-2025-60>
 - [33] Hines, J.B., Cameron, R.B., Esposito, A., Kim, L., Porcu, L., Nuccio, A., *et al.* (2024) Evaluation of Major Pathologic Response and Pathologic Complete Response as Surrogate End Points for Survival in Randomized Controlled Trials of Neoadjuvant Immune Checkpoint Blockade in Resectable in NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*, **19**, 1108-1116. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.03.010>
 - [34] Boukouris, A.E., Michaelidou, K., Joosse, S.A., Charpidou, A., Mavroudis, D., Syrigos, K.N., *et al.* (2025) A Comprehensive Overview of Minimal Residual Disease in the Management of Early-Stage and Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *npj Precision Oncology*, **9**, Article No. 178. <https://doi.org/10.1038/s41698-025-00984-9>
 - [35] Song, W., Zhou, N., Wang, W., Chu, X., Liang, C., Tian, X., *et al.* (2010) Survival Benefit of Neoadjuvant Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer: An Updated Meta-Analysis of 13 Randomized Control Trials. *Journal of Thoracic Oncology*, **5**, 510-516. <https://doi.org/10.1097/jto.0b013e3181cd3345>
 - [36] Zhang, P., Dai, J., Sun, F., Xia, H., He, W., Duan, L., *et al.* (2022) Neoadjuvant Sintilimab and Chemotherapy for Resectable Stage IIIA Non-Small Cell Lung Cancer. *The Annals of Thoracic Surgery*, **114**, 949-958. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2022.01.039>
 - [37] Yu, G. and Hu, J. (2020) Drug-Eluting Beads Bronchial Arterial Chemoembolization as a Neoadjuvant Treatment for Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. *Postgraduate Medicine*, **132**, 568-571. <https://doi.org/10.1080/00325481.2020.1761711>
 - [38] Ding, Y., Zhao, X., Christopoulos, P., Geraci, T.C. and Fu, Y. (2024) Preliminary Experience of Surgery after Neoadjuvant Immunotherapy Combined with Chemotherapy for Stage-IIIB Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Disease*, **16**, 4645-4654. <https://doi.org/10.21037/jtd-24-908>
 - [39] Zheng, Y., Feng, B., Chen, J. and You, L. (2023) Efficacy, Safety, and Survival of Neoadjuvant Immunochemotherapy in Operable Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1273220. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1273220>
 - [40] Mezquita, L. and Planchard, D. (2017) Durvalumab in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients: Current Developments. *Future Oncology*, **14**, 205-222. <https://doi.org/10.2217/fon-2017-0373>
 - [41] Mina, S.A., Shanshal, M., Leventakos, K. and Parikh, K. (2025) Emerging Targeted Therapies in Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). *Cancers*, **17**, Article 353. <https://doi.org/10.3390/cancers17030353>
 - [42] Wei, J., Moran, T., Zou, Z., Qian, X., Wang, L., Camps, C., Hu, W., Chaib, I., Sanchez, B., Xu, L., Karachaliou, N., Sanchez-Ronco, M., Liu, B. and Rosell, R. (2013) Customized Chemotherapy in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Translational lung cancer research*, **2**, 180-188.
 - [43] Liu, J., Sui, C., Bian, H., Li, Y., Wang, Z., Fu, J., *et al.* (2024) Radiomics Based on 18F-FDG PET/CT for Prediction of Pathological Complete Response to Neoadjuvant Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer. *Frontiers in Oncology*, **14**, Article 1425837. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1425837>
 - [44] van Rijthoven, M., Obahor, S., Pagliarulo, F., van den Broek, M., Schraml, P., Moch, H., *et al.* (2024) Multi-Resolution Deep Learning Characterizes Tertiary Lymphoid Structures and Their Prognostic Relevance in Solid Tumors. *Communications Medicine*, **4**, Article No. 5. <https://doi.org/10.1038/s43856-023-00421-7>
 - [45] Rakae, M., Tafavvoghi, M., Ricciuti, B., Alessi, J.V., Cortellini, A., Citarella, F., *et al.* (2025) Deep Learning Model for Predicting Immunotherapy Response in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncology*, **11**, 109-118. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2024.5356>
 - [46] 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)
 - [47] Gutierrez-Sainz, L., Cruz-Castellanos, P., Higuera, O. and de Castro-Carpeño, J. (2021) Neoadjuvant Chemoimmunotherapy in Patients with Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. *Current Treatment Options in Oncology*, **22**, Article No. 91. <https://doi.org/10.1007/s11864-021-00885-6>
 - [48] Yang, Y., Zhao, H., Liu, J., Huang, X., Ye, J., Xu, J., *et al.* (2025) Two versus Three to Four Cycles of Neoadjuvant

-
- Immunotherapy for Stage IB-IIIB Non-Small Cell Lung Cancer: A Real-World Study. *Journal of Thoracic Disease*, **17**, 1028-1041. <https://doi.org/10.21037/jtd-2024-2256>
- [49] Abbosh, C., Birkbak, N.J., Wilson, G.A., Jamal-Hanjani, M., Constantin, T., Salari, R., *et al.* (2017) Phylogenetic ctDNA Analysis Depicts Early-Stage Lung Cancer Evolution. *Nature*, **545**, 446-451. <https://doi.org/10.1038/nature22364>
- [50] Chaudhuri, A.A., Chabon, J.J., Lovejoy, A.F., Newman, A.M., Stehr, H., Azad, T.D., *et al.* (2017) Early Detection of Molecular Residual Disease in Localized Lung Cancer by Circulating Tumor DNA Profiling. *Cancer Discovery*, **7**, 1394-1403. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-17-0716>