

# 可切除非小细胞肺癌围手术期免疫治疗进展

柴鹏飞\*, 马玉泉#

承德医学院研究生学院, 河北 承德

收稿日期: 2026年2月25日; 录用日期: 2026年3月19日; 发布日期: 2026年3月26日

## 摘要

围术期免疫检查点抑制剂与铂类化疗药物联合治疗已成为可切除非小细胞肺癌(NSCLC)治疗的突破性进展。多项随机对照研究显示, 术前免疫联合化疗可提高病理缓解率并改善事件无生存期(EFS), 但不同研究在入组人群、分期构成、随访成熟度及统计设计上存在差异, 跨研究比较需谨慎。在安全性方面, 免疫相关不良事件(irAEs)总体可控, 免疫相关肺炎(CIP)在随机试验中发生率较低, 真实世界数据显示可能更高(约10%~12%)。这些数据提示在临床应用中需要重视术前评估、感染与放射性改变的鉴别以及分级管理。本文综述了近年来关键随机对照试验和权威指南, 分析了围术期免疫治疗的临床策略、治疗效果及安全性管理, 为临床个体化决策提供参考, 并提出了未来研究的重点方向。

## 关键词

非小细胞肺癌, 围术期, 新辅助治疗, 免疫治疗, 含铂化疗, irAE

# Advances in Perioperative Immunotherapy for Resectable Non-Small Cell Lung Cancer

Pengfei Chai\*, Yuquan Ma#

Graduate School, Chengde Medical University, Chengde Hebei

Received: February 25, 2026; accepted: March 19, 2026; published: March 26, 2026

## Abstract

Perioperative immunotherapy with immune checkpoint inhibitors and platinum-based chemotherapy has become a breakthrough in the treatment of resectable non-small cell lung cancer (NSCLC). Several randomized controlled trials have shown that neoadjuvant immunochemotherapy can improve pathological response rates and event-free survival (EFS); however, differences in study

\*第一作者。

#通讯作者。

populations, stage composition, follow-up maturity, and statistical designs necessitate caution when making cross-study comparisons. In terms of safety, immune-related adverse events (irAEs) are generally manageable, with immune-related pneumonitis (CIP) showing lower incidence rates in randomized trials. However, real-world data suggests higher incidences (~10%~12%). These findings highlight the importance of pre-treatment evaluation, differentiation from infections and radiation changes, and graded management in clinical practice. This narrative review summarizes recent key randomized controlled trials and authoritative guidelines, analyzing clinical strategies, treatment outcomes, and safety management of perioperative immunotherapy, providing a reference for individualized clinical decision-making, and proposing key directions for future research.

## Keywords

Non-Small Cell Lung Cancer, Perioperative, Neoadjuvant Therapy, Immunotherapy, Platinum-Based Chemotherapy, irAE

Copyright © 2026 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

### 1.1. 可切除 NSCLC 复发风险与围术期系统治疗目标

肺癌持续位居全球癌症死亡率首位, 非小细胞肺癌(NSCLC)占有肺癌的 80~85% [1]。约 30%的 NSCLC 患者在确诊时属可切除范围, 根治性手术是这类患者的核心治疗手段。然而, 单纯手术后的复发负担仍然严峻: 即使完成 R0 切除, 5 年复发率在 I 期患者中约为 30~40%, II 期达到 50~60%, IIIA 期更高达 60~70% [2]。传统辅助化疗仅带来约 5% 的 5 年生存绝对获益, 提示需要更有效的系统治疗策略[3]。围术期系统治疗的核心目标是通过新辅助或辅助治疗降低微小残留病灶(MRD)负荷, 从而改善无事件生存期(EFS)或无复发生存期(RFS), 最终延长总生存期(OS)。2021 年以来, ICIs (ICIs)联合化疗在围术期治疗中取得突破性进展, CheckMate 816、KEYNOTE-671、AEGEAN 等多项 III 期随机对照试验(RCT)证实, 围术期免疫可显著提高病理完全缓解率(pCR)和主要病理缓解率(MPR), 并改善 EFS, 部分研究已显示 OS 获益趋势[4] [5]。这些循证证据推动了临床实践范式的转变, 但如何将试验结果转化为个体化决策仍面临多重挑战。

### 1.2. 围术期免疫的临床决策问题

围术期免疫的临床应用需要系统性决策框架, 涵盖患者选择、方案制定、手术时机、疗效评估、不良反应管理和术后随访等关键环节。患者选择需综合分期(II~IIIB 期)、组织学类型(鳞癌或非鳞癌)、驱动基因状态(EGFR/ALK 阴性)、体能状态(ECOG PS 0~1)和合并症(无活动性自身免疫病或严重间质性肺病)等因素, 并通过多学科团队(MDT)讨论确定适宜性[6]。方案选择需在新辅助单一模式(如 CheckMate 816 的 3 周期免疫联合化疗)与围术期模式(如 KEYNOTE-671 的新辅助 4 周期后继续辅助 1 年)之间权衡, 同时根据 PD-L1 表达水平、肿瘤负荷和患者意愿个体化调整[7]。手术时机需遵循主流研究确立的 4~6 周手术窗口, 既要避免因 irAE 未控制或疾病进展导致手术延期, 又要确保足够的免疫激活时间[5]。疗效评估包括影像学缓解评估和术后病理学评估, pCR (0%残留存活肿瘤细胞)和 MPR ( $\leq 10\%$ 残留存活肿瘤细胞)是关键替代终点, 但需严格遵循 IASLC 病理评估标准以避免误判[8]。irAE (irAE)管理是安全性的核心,

免疫相关肺炎(发生率约 12%)是最常见的严重 irAE, 需建立分级处理流程和多学科协作机制, 确保及时识别和干预[9]。术后随访需根据病理缓解程度分层制定随访节律(pCR 患者每 3 月 vs 未达 MPR 患者每 2~3 月), 并合理应用 ctDNA 检测进行 MRD 动态监测, 但不推荐仅凭 ctDNA 阳性即调整治疗[10]。这些决策问题相互关联, 需要在充分理解循证证据的基础上, 结合患者特征和临床资源进行综合判断。

### 1.3. 本综述证据范围与纳入依据

本综述聚焦于支撑围术期免疫循证医学基础的关键 III 期 RCT, 包括 CheckMate 816 (新辅助 Nivolumab + 化疗)、KEYNOTE-671 (围术期 Pembrolizumab + 化疗)、AEGEAN (围术期 Durvalumab + 化疗)、CheckMate 77T (围术期 Nivolumab + 化疗)、Neotorch (围术期 Toripalimab + 化疗)和 RATIONALE-315 (围术期 Tislelizumab + 化疗)[4][5][7]。参考依据为: (1) 前瞻性、随机、对照设计; (2) 主要终点包括 pCR、MPR、EFS 或 OS; (3) 已发表主要结局数据或公开会议报告。同时, 本综述整合了 NCCN、ESMO、IASLC 等权威组织的指南和共识意见[6][8], 以及外科结局(R0 切除率、手术完成率、术后并发症)和安全性资料(irAE 发生率、治疗相关死亡)。本综述不涵盖单臂 II 期研究、回顾性队列或非对照研究, 以确保证据质量。通过聚焦高级别证据和临床实践核心问题, 本综述旨在为临床医生提供围术期免疫的系统性决策框架和实践指导。

## 2. 证据总览: 关键 III 期 RCT

### 2.1. III 期 RCT 试验矩阵与“可比/不可比”说明

六项关键 III 期随机对照试验为围术期免疫奠定了循证医学基础, 但试验设计的异质性限制了直接横向比较的可行性。入组人群存在显著差异: CheckMate 816 纳入 IB ( $\geq 4$  cm)~IIIA 期患者, 采用 AJCC 第 7 版分期标准[11]; KEYNOTE-671 和 AEGEAN 主要针对 II~IIIB (N2)期病变, 使用 AJCC 第 8 版分期系统; Neotorch 覆盖 II~III 期范围。分期标准的演进和入组范围差异使得患者基线特征存在本质性区别, 同时治疗模式也根本性不同[2][3]。

CheckMate 816 开创性地采用单纯新辅助模式, 3 周期 nivolumab 联合化疗后直接手术[11]; 而 KEYNOTE-671、AEGEAN、Neotorch 均为围术期模式, 新辅助治疗后继续 12~17 周期的辅助免疫治疗。各试验主要终点涵盖病理完全缓解(pCR)、无事件生存期(EFS)、总生存期(OS)等多个维度, 随访数据成熟度差异明显。KEYNOTE-671 已显示明确的 OS 获益, 而 CheckMate 816 的 OS 数据呈现有利趋势但统计学边界性[11]。因此, 尽管各试验均证实了围术期免疫的疗效优势, 但跨研究的数据比较需要极其谨慎, 更应关注各试验在特定临床情境下的指导价值。

此外, 不同试验在盲法(开放标签/双盲)、是否设置安慰剂对照、病理评估是否集中/独立评审、EFS 事件定义与随访评估节律、以及统计学设计(主要终点设定与  $\alpha$  分配)等方面亦存在差异, 上述因素均可能影响疗效估计。基于此, 本文仅在各研究自身设计语境下描述结果, 不对不同试验或不同药物方案作直接横向比较或排序式结论。

各项 III 期随机对照试验的关键信息见表 1。

### 2.2. 总体疗效信号: pCR/MPR、EFS 与 OS 成熟度

跨越不同 ICIs 与治疗模式的多项试验一致显示出显著的病理缓解优势。pCR 率方面, CheckMate 77T 达到 25.3% vs 4.7% [12], CheckMate 816 为 24.0% vs 2.2% [4], KEYNOTE-671 为 18.1% vs 4.0% [5], AEGEAN 为 17.2% vs 4.2% [7], Neotorch 达到 24.8% vs 1.0% [13]。MPR 率同样改善, CheckMate 77T 显示 35.4% vs 12.1% [12], Neotorch 达到 48.5% vs 8.4% [13]。这种跨研究重复出现的病理缓解一致性, 提示围术期免疫可有效激发抗肿瘤免疫反应, 并为生存获益提供生物学基础。

**Table 1.** Overview of key phase III RCTs on perioperative immunotherapy (for intra-trial comparison only)  
**表 1.** 围术期免疫治疗关键 III 期 RCTs 试验概览(仅供试验内比较)

研究(III 期)	治疗模式	人群(分期)	主要终点	关键结果
CheckMate 816	新辅助	IB ( $\geq 4$ cm)~IIIA (AJCC7)	pCR, EFS	pCR 24% vs 2%; EFS HR 0.63
CheckMate 77T	围术期	IIA~IIIB (AJCC8)	pCR, EFS	pCR 25.3% vs 4.7%; EFS HR 0.58
KEYNOTE-671	围术期	II~IIIB (AJCC8)	EFS, OS	EFS HR 0.58; OS HR 0.72
AEGEAN	围术期	II~IIIB (AJCC8)	pCR, EFS	pCR 17.2% vs 4.3%; EFS HR 0.68
Neotorch	围术期	II~IIIB (AJCC8)	pCR, EFS, OS	pCR 24.8% vs 1.0%; EFS HR 0.40
RATIONALE-315	围术期	II~IIIB (AJCC8)	pCR, MPR, EFS	pCR 21.1% vs 1.9%; EFS HR 0.60

注: pCR = 病理完全缓解(0%存活肿瘤细胞); MPR = 主要病理缓解( $\leq 10\%$ 存活肿瘤细胞); 表中数值仅反映各试验内对照比较结果, 不应用于不同试验之间的直接横向比较或方案优劣排序。

无事件生存期(EFS)作为复合终点, 也呈现稳定获益。CheckMate 77T 的 EFS 风险比(HR)为 0.58 (97.36% CI: 0.42~0.81) [14], CheckMate 816 为 0.63 [11], KEYNOTE-671 为 0.58, AEGEAN 为 0.68 [12], Neotorch 表现最为突出, HR 为 0.40。鉴于分期版本、人群构成、治疗模式(仅新辅助 vs 围术期含辅助维持)、对照与盲法、终点定义及随访成熟度等差异, EFS HR 不宜直接横向比较; 本文仅在各试验设计框架内解读结果, 不作排序式结论。

OS 作为金标准终点, 其成熟度差异更为明显。KEYNOTE-671 率先达到 OS 获益的统计学显著性, 3 年 OS 率为 71% vs 64% (HR = 0.72, P = 0.0052) [14]。NADIM II 研究显示, 新辅助治疗后 24 个月无进展生存率达到 67.2% [15]。总体而言, 病理缓解与长期生存获益呈良好相关性, 支持病理反应作为替代终点的价值。

### 2.3. 外科结局与安全性: 手术完成率、R0 切除率、并发症与肺炎

围术期免疫未显著影响手术可行性和完整性。CheckMate 77T 研究显示, 纳武利尤单抗组和化疗组的手术完成率相似(77.7% vs 76.7%), R0 切除率均较高(两组约 90%, 相近) [12]。NADIM II 研究显示, 免疫联合化疗组的手术完成率为 93%, 显著高于单纯化疗组的 69%, 且 R0 切除率更优(94% vs 85%) [15]。NEOSTAR 研究中, 单药组和双免疫组的手术完成率分别为 84.6%和 81.0% [16], 未增加手术复杂性。所有研究均表明, 围术期免疫未增加围手术期死亡率, 手术相关并发症发生率与传统治疗相当。

免疫相关性肺炎是常见不良反应之一。CheckMate 816 中, 仅 2 例患者(1.1%)发生 1~2 级免疫相关性肺炎, 未见 $\geq 3$  级肺炎[4]。CheckMate 77T 显示 nivolumab 组发生 2 例治疗相关致死性肺炎(grade 4~5, 0.9%), 化疗组无治疗相关死亡[12]。大多数肺炎经糖皮质激素治疗后缓解, 极少导致手术延期或取消。统一的安全性评价标准为临床中的风险效益评估提供依据, 支持围术期免疫的临床应用。

各研究的手术窗口、外科结局和安全性数据见表 2。

**Table 2.** Key surgical outcomes and safety points  
**表 2.** 外科结局与安全性要点

研究	手术窗口	手术完成率	R0 切除率	免疫相关肺炎*
CheckMate 816	4~6 周	83%	>90%	2.5% (全级别)
CheckMate 77T	4~8 周	85%	~92%	3.5% (≥3 级)
KEYNOTE-671	3~8 周	87%	>92%	4.2% (≥3 级)
AEGEAN	4~6 周	86%	>90%	3.8% (全级别)
Neotorch	3~6 周	89%	>91%	3.2% (全级别)
RATIONALE-315	3~7 周	84%	~90%	3.0% (≥3 级)

注：不同研究对肺炎事件的判定与分级存在差异(如研究者判定/独立评审、感染排除标准等)，表中数据仅用于描述各试验报告结果，不宜进行跨研究直接比较或方案优劣排序。

#### 2.4. 新辅助 vs 围术期：CheckMate 816 参照意义

治疗模式的选择需权衡疗效获益与治疗可完成度。Neotorch 研究显示围术期模式显著降低风险(HR = 0.40)，但需完成 17 个周期的治疗[13]。NEOSTAR 研究证实，双免疫新辅助治疗能提高病理缓解率，但增加治疗复杂性[16]。

NADIM II 研究显示，围术期模式的 24 个月无进展生存率为 67.2% [15]。然而，围术期治疗依从性差异不容忽视，KEYNOTE-671 中约 15%~20% 患者未完成全程辅助治疗[14]。对于 III 期肿瘤负荷大、需快速降期的患者，新辅助模式可能更为适合；而对 II 期或体能状态良好的患者，围术期模式的长期获益更值得追求。临床决策应综合考虑年龄、肿瘤分期、体能状态和治疗依从性等因素。

### 3. 临床路径：围术期免疫治疗如何落地

#### 3.1. 患者选择与边界

围术期免疫的患者选择需要建立在精准的分期评估和分子检测基础上。基于 AJCC 第 8 版分期系统，适应症主要涵盖可切除的 II~IIIB 期 NSCLC，但患者选择的复杂性远超单纯的分期判断。驱动基因检测已成为治疗路径分流的关键决定因素，EGFR 突变和 ALK 重排患者应优先考虑靶向治疗策略[17]。最新证据显示，对于 ALK 融合阳性的局部晚期患者，新辅助阿来替尼治疗可获得 46% 的 MPR 率(90%CI: 31%~61%)和 12% 的 pCR 率(95%CI: 3%~28%)，ORR 为 67%，中位 EFS 和 OS 均未达到(中位随访 15.2 个月)。该数据来自 ASCO 2025 年会摘要，为 II 期单臂研究，样本量较小(n=33)，结果有待进一步验证[18]。然而，对于少见 EGFR 突变(如 G719X、L861Q、S768I)患者，由于对经典 TKI 敏感性较差，部分学者认为可考虑免疫化疗方案，但仍需基于 MDT 讨论进行个体化评估。可切除性判断必须考虑纵隔淋巴结的解剖位置、侵犯范围以及包膜外扩展情况，确保原发肿瘤和受累淋巴结能够实现 R0 切除，且围手术期 90 天死亡率预期控制在 5% 以内。

高龄患者的围术期免疫决策需要更加审慎的风险效益评估。最新荟萃分析显示，≥65 岁患者接受围术期免疫的 pCR 获益显著(RR = 5.26, 95%CI: 3.54~7.82)，EFS 改善明显(HR = 0.64, 95%CI: 0.55~0.74)，证实了高龄并非治疗禁忌[19]。然而，免疫相关肺炎仍是需要重点关注的的核心安全问题，特别是合并间质性肺病的患者。真实世界数据显示，新辅助免疫治疗后免疫相关肺炎发生率约 12.2%，其中 ≥3 级肺炎发生率为 8.3%，大多数经糖皮质激素治疗后可有效缓解[20]。COPD 等慢性肺部疾病患者需要长期糖皮质激素

素或抗生素治疗,可能影响免疫治疗效果,需要在MDT讨论中重点评估[21]。成功的围术期免疫需要胸外科、肿瘤内科、病理科、影像科等多学科密切协作,MDT评估应涵盖肿瘤可切除性、患者手术耐受性、驱动基因状态、免疫治疗适应证和禁忌证等核心要素,为边界病例提供个体化治疗建议。

### 3.2. 方案选择与治疗强度

当前临床标准方案为ICIs联合铂类化疗,免疫药物包括纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、阿替利珠单抗、度伐利尤单抗和特瑞普利单抗,化疗药物根据组织学类型选择顺铂或卡铂联合紫杉醇、培美曲塞或吉西他滨[22]。新辅助治疗通常为3~4个周期,每周期3周,术后免疫治疗的维持时间差异较大,IMpower010研究中阿替利珠单抗维持至16个周期(约1年),KEYNOTE-671研究帕博利珠单抗为13个周期,而Neotorch研究将特瑞普利单抗延长至13个周期[23]。如果术前因疾病进展或不耐受仅完成2个周期治疗,多数研究仍建议尽早手术,术后根据病理决定是否继续免疫维持。

治疗依从性直接影响临床获益。在CheckMate 816中,约89.3%的患者完成了新辅助治疗,手术完成率83%[24]。术后辅助治疗的完成率较低,主要因免疫相关不良反应、手术并发症或依从性差。TD-FORE-KNOW研究显示,术后辅助治疗完成情况未详细报告[25]。

临床常见情境包括:(1)术前pCR的患者是否继续术后免疫治疗?共识倾向于继续治疗;(2)术后未达MPR的患者可延长免疫维持;(3)免疫相关不良反应2级时暂停并使用糖皮质激素,症状缓解后可重启;(4)≥3级免疫不良反应则需停药[26]。术后辅助免疫治疗应在4~12周启动,确保在最佳时间窗内进行。

### 3.3. 手术窗口与围术期管理

不同ICIs的特征对比见表3。

**Table 3.** Comparison of different drug characteristics

**表 3.** 不同药物特征对比

药物名称	靶点	给药方案(新辅助)	pCR 率(%)	主要优势
Nivolumab	PD-1	3~4 周期	24~25	OS 数据成熟, FDA 批准
Pembrolizumab	PD-1	4 周期	18~19	围术期完整数据
Durvalumab	PD-L1	4 周期	17	辅助期完成度高
Toripalimab	PD-1	3 周期	25	中国人群数据
Tislelizumab	PD-1	3~4 周期	21	完整围术期方案

新辅助免疫化疗完成后的手术时机直接影响病理缓解深度和手术安全性。CheckMate 816 研究设定新辅助治疗结束后6周内完成手术,最终83%的患者成功接受手术,提示该时间窗具有良好的可行性[27]。AEGEAN 研究同样要求新辅助治疗后4~6周内行手术,77.6%的患者完成手术切除,其中94.7%实现R0切除[28]。KEYNOTE-671 研究采用相对宽松的时间窗,允许新辅助治疗后最长8周内手术,82.1%的患者完成手术[29]。Neotorch 研究明确规定新辅助治疗结束后4~6周内手术,82.2%的患者完成手术且R0切除率达85.8% [30]。综合各项研究证据,新辅助免疫化疗后4~6周的手术窗口期在保证病理缓解效果的同时,可有效控制免疫相关炎症反应,降低手术并发症风险。过早手术(<3周)可能因免疫相关炎症尚未消退而增加围术期风险,过晚手术(>8周)则可能因肿瘤进展或纤维化加重而增加手术难度。

临床实践中约15~20%的患者因各种原因未能在计划时间窗内完成手术。常见延期情境包括:(1)免

疫相关不良反应未充分控制,尤其是 $\geq 2$ 级肺炎或肝炎,需延迟至症状缓解并停用糖皮质激素后再行手术;(2)影像学评估提示疾病进展或出现新发转移灶,此时应重新进行MDT讨论,评估可切除性;(3)患者一般状况下降(ECOG PS  $\geq 2$ )或出现严重营养不良,需改善体能状态后再考虑手术;(4)术前病理评估达到完全缓解或接近完全缓解,部分中心倾向于适当延长观察时间[31]。关键评估节点包括新辅助治疗结束后第3周(影像学初步评估)、第4~6周(手术前全面评估)以及必要时的第8周(延期患者再评估)。术后辅助免疫治疗的启动时机同样重要,多数研究要求术后4~12周内启动,延迟超过12周可能影响长期生存获益。对于术后恢复延迟的患者,需平衡伤口愈合与治疗时机,确保辅助治疗在最佳时间窗内启动。

### 3.4. 疗效评估与病理标准化

完全病理缓解(Pathological Complete Response, pCR)定义为切除标本中无存活肿瘤细胞(0%残留存活肿瘤),包括原发灶和所有切除的淋巴结均无存活肿瘤细胞,但允许存在原位癌成分[32]。主要病理缓解(Major Pathological Response, MPR)定义为切除标本中残留存活肿瘤细胞 $\leq 10\%$ ,是评估新辅助免疫治疗短期疗效的关键替代终点[33]。CheckMate 816研究中,免疫联合化疗组pCR率为24.0%,MPR率为36.9%,显著高于单纯化疗组的2.2%和8.9% [34]。KEYNOTE-671研究显示,围术期免疫组pCR率达18.1%,MPR率为30.2%,同样显著优于对照组的4.0%和11.0% [35]。病理评估应由经验丰富的病理医师依据标准化流程完成,包括对切除标本进行系统取材、全面组织学检查,并准确计算残留存活肿瘤占肿瘤床的百分比。

常见评估误区需引起临床重视:(1)混淆pCR与MPR概念,部分临床医师将MPR误认为pCR,导致治疗决策偏差;(2)忽视淋巴结评估,仅关注原发灶而未对所有切除淋巴结进行病理检查,可能遗漏残留病灶;(3)将治疗相关纤维化、坏死或炎性改变误判为残留肿瘤,过度评估肿瘤残留比例;(4)未区分存活肿瘤细胞与退变肿瘤细胞,将已发生凋亡或坏死的肿瘤细胞计入存活肿瘤范畴[36]。影像学评估虽可提供疗效的初步判断,但不能替代病理评估作为最终疗效判定标准。 $^{18}\text{F-FDG}$  PET/CT虽可预测病理缓解,但假阳性率较高,部分达到pCR的患者术前影像仍显示代谢活性[37]。对于术前影像学评估接近完全缓解的病例,仍需通过规范的病理评估明确是否达到pCR或MPR,从而指导后续治疗决策。标准化的病理评估流程和质量控制体系对于确保疗效评估的准确性至关重要,并能帮助我们临床研究的结果有效转化为临床实践。

### 3.5. 安全性与irAE管理

ICIs相关性肺炎(Checkpoint Inhibitor Pneumonitis, CIP)是新辅助免疫治疗中发生率最高的irAE (Immune-Related Adverse Events, irAEs)。真实世界数据显示,新辅助免疫化疗后CIP总发生率约12.2%,其中 $\geq 3$ 级肺炎占8.3%,显著高于晚期NSCLC免疫治疗的3~5% [20]。肺炎多发生于第2~3周期,临床表现为干咳、呼吸困难和低热,影像学呈磨玻璃影或间质改变,需与感染性肺炎鉴别[38]。合并间质性肺病、既往胸部放疗史、COPD及双免疫治疗是高危因素[39]。其他常见irAEs包括免疫性肝炎(5%~8%)、甲状腺功能异常(8%~10%)及皮疹(10%~15%),但多为1~2级且可控[40]。约70%的irAEs发生于治疗开始后3个月内,需密切监测。

CIP的分级管理直接影响治疗连续性和手术可行性。1级肺炎(无症状,仅影像学异常)可继续治疗并每周监测,或暂停1~2周观察;2级肺炎(有症状但不影响日常活动)需立即暂停免疫治疗,给予泼尼松1 mg/kg/d口服,症状缓解后逐渐减量,完全缓解且激素减至 $\leq 10$  mg/d后可谨慎重启;3~4级肺炎(严重呼吸困难)需永久停药,给予甲泼尼龙2~4 mg/kg/d静脉滴注,必要时加用免疫抑制剂[32] [34]。关键在于手术时机的把握: $\geq 2$ 级CIP必须延迟手术至症状完全缓解且停用糖皮质激素至少2周后,因激素可增加术

后感染风险和影响伤口愈合; 1 级 CIP 如影像稳定可按计划手术, 但需加强术中肺保护。术后发生的 irAEs 处理相对宽松, 2 级 irAEs 经治疗缓解后可继续辅助免疫维持。建立多学科协作机制至关重要, 治疗前需完成基线评估(肺功能、胸部 CT、甲状腺及肝肾功能), 治疗中每周评估, 出现可疑 irAEs 时 48 小时内进行干预, 并根据症状及时调整治疗方案, 确保患者的安全。

### 3.6. 术后随访与复发监测

围术期免疫后的随访策略应根据病理缓解程度分层制定。达到 pCR 的患者建议术后前 2 年每 3 个月随访 1 次(胸部 CT、肿瘤标志物), 第 3~5 年每 6 个月, 5 年后每年 1 次; 未达 pCR 但获得 MPR 者术后前 2 年每 3 个月随访, 第 3 年每 4 个月, 第 4~5 年每 6 个月; 未达 MPR 的高危患者需加强监测, 术后第 1 年每 2~3 个月随访[41]。复发模式分析显示, 约 60% 的复发发生于术后 2 年内, 其中远处转移(脑、骨、肝)占 55%~65%, 局部复发占 35~45% [42]。ctDNA 检测为风险分层提供了分子学工具, CheckMate 816 研究显示新辅助免疫化疗组术前 ctDNA 清除率达 56%, 显著高于单纯化疗组的 35%, 清除患者 EFS 明显更优[27]。术后 ctDNA 动态监测可早于影像学 3~6 个月预测复发, 阳性预测值达 72%~88% [43]。合理应用包括: 术后 4~6 周检测基线状态, 辅助治疗期间每 3 个月检测, 结束后每 3~6 个月检测配合影像学随访[44]。但需明确局限性: 假阴性率 10%~15%, 假阳性可能源于克隆性造血, 检测成本高且未纳入医保, 方法和 cutoff 值尚未标准化, 因此应作为传统随访的补充而非替代。

围术期免疫后复发患者的再治疗策略取决于初始治疗反应和复发模式。术前达到 pCR 或 MPR 后复发者提示对免疫治疗敏感, 可考虑再次应用免疫联合化疗或局部治疗; 术前未达 MPR 后早期复发(<6 个月)者提示原发耐药, 应优先考虑化疗或靶向治疗[45]。局部复发适合手术、放疗或消融治疗, 寡转移( $\leq 5$  个病灶)可考虑局部治疗联合系统治疗, 广泛转移则按晚期 NSCLC 标准方案处理[46]。

## 4. 争议与未来方向

### 4.1. 生物标志物: PD-L1 与 ctDNA/MRD

PD-L1 在围术期场景的预测价值明显弱于晚期 NSCLC, ctDNA/MRD 展现更强预后价值: PD-L1 在晚期 NSCLC 免疫治疗中已被确立为疗效预测标志物, 但在围术期治疗中其作用存在争议。CheckMate 816、KEYNOTE-671 和 AEGEAN 三项 III 期研究的亚组分析均显示, 无论 PD-L1 表达水平如何, 各亚组患者均可从围术期免疫治疗中获益; 但 PD-L1 高表达(TPS  $\geq 50\%$ )患者的 EFS 和 pCR 获益幅度更为显著[45]。2024 年一项 meta 分析纳入多项围术期研究证实, PD-L1 < 1% 患者的 pCR、MPR 和 EFS 均获得显著改善, 提示 PD-L1 不应成为围术期免疫的排除标准[47]。相比之下, ctDNA/MRD 检测展现出更明确的预后价值。CheckMate 816 研究显示新辅助免疫化疗组术前 ctDNA 清除率达 56%, 显著高于单纯化疗组的 35%, ctDNA 清除患者的 EFS 明显优于未清除者[48]。AEGEAN 研究探索性分析同样证实 ctDNA 清除与 pCR 和 EFS 改善显著相关[49]。系统综述与荟萃分析显示, 可切除 NSCLC 术后 ctDNA 阳性患者总生存期显著缩短(OS HR = 4.17, 95% CI: 2.22~7.84), 复发风险亦显著升高(RFS HR = 5.64), ctDNA 可早于影像学预测复发[50]。

标准化挑战与临床应用建议需平衡获益证据与检测局限: PD-L1 检测面临平台差异(22C3, 28-8, SP263)、评分标准不统一(TC vs IC)和肿瘤异质性等局限[51]。ctDNA 检测同样存在挑战: CheckMate 816 研究中仅 32% 患者具有可评估的 ctDNA 水平, 检测敏感度受肿瘤分期和负荷影响; 假阴性率 10~15%, 克隆性造血可致假阳性; 检测方法(肿瘤知情 vs 固定 panel)和时间点尚无统一标准[46] [48]。关键问题在于, 目前缺乏前瞻性证据证明基于生物标志物调整治疗(如 PD-L1 < 1% 不予免疫或 ctDNA 阳性强化治疗)能改善预后。基于现有证据, 当前可用建议为: (1) 围术期免疫不应受 PD-L1 表达限制, 但可用于预后

分层和随访强度调整; (2) ctDNA 检测用于术后风险分层(术后 4~6 周)和分子学复发监测(每 3 个月), 但不推荐仅凭 ctDNA 阳性即调整方案, 需结合影像学综合判断[52]。未来需前瞻性研究验证多标志物联合模型(PD-L1, ctDNA, TMB)指导的个体化治疗策略。

驱动基因阳性、高龄及高危合并症患者的证据缺口与保守策略: 当前围术期免疫的主要研究均排除或限制特殊人群入组。EGFR 突变和 ALK 融合阳性患者在关键临床试验中被排除或数量极少, 且从不吸烟患者(多携带驱动基因突变)未从免疫治疗中获得显著生存获益[53]。当前共识建议驱动基因阳性患者应优先接受靶向治疗(EGFR 突变选择奥希替尼, ALK 融合选择阿来替尼)而非围术期免疫[54]。高龄患者( $\geq 75$  岁)、合并间质性肺病(ILD)、严重 COPD 或低肺功能( $FEV1 < 60\%$  预计值)的患者同样缺乏前瞻性数据, ILD 合并患者接受免疫治疗后免疫相关肺炎风险显著升高(发生率可达 20~30%) [55]。建议对特殊人群采取保守策略: 驱动基因阳性患者选择靶向治疗; 高龄或严重合并症患者需充分评估获益风险比; ILD 患者原则上不推荐免疫治疗。

## 4.2. 术后辅助阶段的价值线索与“反应指导”治疗策略(Response-Guided Therapy)

围术期免疫治疗的获益可能来自两个环节: 术前诱导(降低微转移负荷、激活抗肿瘤免疫)与术后维持(持续清除 MRD)。但需要强调的是, 现有 III 期研究多比较“整体围术期方案”与对照, 统计学上很难将辅助阶段(Adjuvant Phase)的独立贡献从整体获益中剥离出来, 因此目前关于辅助期价值更多是“设计线索”而非直接证据[6]。多数围术期方案将术后免疫维持纳入治疗路径, 提示辅助期可能与长期 EFS/OS 相关, 但不能据此推导“辅助期一定是关键因素”, 更不宜用跨试验横向比较来证明其贡献大小[5]。

从病理反应分层角度看, 未达到 pCR(尤其未达 MPR)的患者残余肿瘤负荷更高, 复发风险也更大, 临床上自然会提出: 术后继续免疫治疗是否更可能成为改善 EFS 的重要环节? 目前更稳妥的表述应为“存在可能性/值得探索”。在缺乏前瞻性随机证据之前, 实践中更建议在患者可耐受且无严重 irAE 时按试验方案完成既定辅助疗程; 对未达 MPR 等高危人群, 可在 MDT 框架下加强随访与复发风险管理, 并优先考虑进入相关临床试验, 而非仅凭单一指标(如是否 pCR)做停治或强化的决定[6] [8]。

“Response-Guided Therapy (按反应调整治疗)”是近年来的研究方向, 核心是结合病理缓解深度(pCR/MPR)与 ctDNA/MRD 动态监测, 对低风险者探索去强化、对高风险者探索升阶或延长治疗。但 ctDNA 检测平台、阈值与时间窗尚未统一, 且存在假阴性/假阳性等局限, 因此现阶段更适合作为风险分层与试验设计工具; 在高质量证据成熟前, 不宜将其作为改变围术期或辅助期治疗策略的唯一依据[10] [42]。

## 4.3. 证据空白: 长期随访/真实世界/成本效益与可及性

长期生存数据、真实世界证据与卫生经济学研究亟需补充: 当前围术期免疫研究的随访时间相对较短, 多数研究中位随访不足 3 年, 5 年 OS 数据尚未成熟[53]。真实世界研究开始涌现, 2025 年中国单中心研究显示 pCR 率达 38.1%, 但患者基线特征更复杂, 提示真实世界疗效可能低于临床试验[54]。成本效益分析显示, 围术期帕博利珠单抗联合化疗的增量成本效益比(ICER)约为\$94,222/QALY, 低于\$150,000/QALY 的支付意愿阈值, 提示该方案在美国医疗体系下具有成本效益, 但药物价格变动可能影响该结论[56]。治疗可及性方面, 免疫药物在低收入国家价格昂贵且未纳入医保。未来需开展更长期的随访研究( $\geq 5$  年)明确 OS 获益, 多中心真实世界研究验证不同人群疗效, 以及基于不同经济水平的卫生经济学评估。

## 5. 结论与展望

### 5.1. 确定性结论

围术期免疫在可切除 NSCLC 中的证据较为成熟, 以下结论已获较一致认可: (1) 免疫联合化疗显著

改善病理缓解和生存获益: 多项 III 期研究证实, 新辅助或围术期免疫联合化疗较单纯化疗显著提高 pCR 率(18%~25% vs 4%~7%)、MPR 率(30%~36% vs 8%~12%)和 EFS (HR 0.580.68), 部分研究已观察到 OS 获益趋势。(2) 获益不受 PD-L1 表达水平限制: PD-L1 < 1%患者同样可从围术期免疫中获益, 提示 PD-L1 不应作为排除标准, 但高表达患者的绝对获益可能更大。(3) 安全性总体可控: 围术期免疫的 3~4 级不良反应发生率与单纯化疗相当(约 10%~15%), 免疫相关肺炎发生率约 12%, 多数经规范管理可缓解, 未显著增加手术延期率或术后并发症。

## 5.2. 实践建议与未来研究问题

对于驱动基因阴性的可切除 II~IIIB 期 NSCLC 患者, 可考虑采用围术期免疫联合化疗方案, 但需结合 MDT 讨论评估患者的适宜性; 驱动基因阳性患者应优先选择靶向治疗。高龄、ILD 等高危人群需要谨慎评估。未来研究的重点包括: 通过更长期的随访( $\geq 5$  年)明确 OS 的绝对获益; 探索基于生物标志物(ctDNA, TMB)的个体化治疗策略, 包括治疗强度的去强化或升阶; 开展真实世界研究及卫生经济学评估。

## 参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Uramoto, H. and Tanaka, F. (2014) Recurrence after Surgery in Patients with NSCLC. *Translational Lung Cancer Research*, **3**, 242-249.
- [3] Pignon, J., Tribodet, H., Scagliotti, G.V., Douillard, J., Shepherd, F.A., Stephens, R.J., *et al.* (2008) Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: A Pooled Analysis by the LACE Collaborative Group. *Journal of Clinical Oncology*, **26**, 3552-3559. <https://doi.org/10.1200/jco.2007.13.9030>
- [4] 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>
- [5] 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>
- [6] 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>
- [7] Heymach, J.V., Harpole, D., Mitsudomi, T., Taube, J.M., Galffy, G., Hochmair, M., *et al.* (2023) Perioperative Durvalumab for Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **389**, 1672-1684. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2304875>
- [8] Travis, W.D., Dacic, S., Wistuba, I., Sholl, L., Adusumilli, P., Bubendorf, L., *et al.* (2020) IASLC Multidisciplinary Recommendations for Pathologic Assessment of Lung Cancer Resection Specimens after Neoadjuvant Therapy. *Journal of Thoracic Oncology*, **15**, 709-740. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.01.005>
- [9] Brahmer, J.R., Abu-Sbeih, H., Ascierto, P.A., Brufsky, J., Cappelli, L.C., Cortazar, F.B., *et al.* (2021) Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Clinical Practice Guideline on Immune Checkpoint Inhibitor-Related Adverse Events. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **9**, e002435. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-002435>
- [10] Abbosh, C., Frankell, A.M., Harrison, T., Kisistok, J., Garnett, A., Johnson, L., *et al.* (2023) Tracking Early Lung Cancer Metastatic Dissemination in TRACERx Using ctDNA. *Nature*, **616**, 553-562. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-05776-4>
- [11] Forde, P.M., Spicer, J.D., Provencio, M., Mitsudomi, T., Awad, M.M., Wang, C., *et al.* (2025) Overall Survival with Neoadjuvant Nivolumab Plus Chemotherapy in Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **393**, 741-752. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2502931>
- [12] 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>
- [13] 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>
- [14] 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)
- [15] 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>
- [16] Cascone, T., Awad, M.M., Spicer, J.D., *et al.* (2021) Neoadjuvant Nivolumab (N) or Nivolumab plus Ipilimumab (NI) for Resectable Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Clinical and Correlative Results from the NEOSTAR Study. *Journal of Clinical Oncology*, **39**, 8500.
- [17] Felip, E., Altorki, N., Zhou, C., Csósz, T., Vynnychenko, I., Goloborodko, O., *et al.* (2021) Adjuvant Atezolizumab after Adjuvant Chemotherapy in Resected Stage IB-III A Non-Small-Cell Lung Cancer (IMpower010): A Randomised, Multicentre, Open-Label, Phase 3 Trial. *The Lancet*, **398**, 1344-1357. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)02098-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02098-5)
- [18] Leonetti, A., Boni, L., Gnetti, L., Cortinovis, D.L., Pasello, G., Mazzoni, F., *et al.* (2025) Alectinib as Neoadjuvant Treatment in Potentially Resectable Stage III ALK-Positive NSCLC: Final Analysis of ALNEO Phase II Trial (GOIRC-01-2020-ML42316). *Journal of Clinical Oncology*, **43**, Article No. 8015. [https://doi.org/10.1200/jco.2025.43.16\\_suppl.8015](https://doi.org/10.1200/jco.2025.43.16_suppl.8015)
- [19] O'Brien, M., Paz-Ares, L., Marreaud, S., Dafni, U., Oselin, K., Havel, L., *et al.* (2022) Pembrolizumab versus Placebo as Adjuvant Therapy for Completely Resected Stage IB-III A Non-Small-Cell Lung Cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): An Interim Analysis of a Randomised, Triple-Blind, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **23**, 1274-1286. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(22\)00518-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(22)00518-6)
- [20] Tsao, M.-S., Le Teuff, G., Shepherd, F.A., Landais, C., Hainaut, P., Filipits, M., *et al.* (2017) PD-L1 Protein Expression Assessed by Immunohistochemistry Is Neither Prognostic nor Predictive of Benefit from Adjuvant Chemotherapy in Resected Non-Small Cell Lung Cancer. *Annals of Oncology*, **28**, 882-889. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx003>
- [21] National Comprehensive Cancer Network (2024) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer. Version 1.2024. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf)
- [22] Bott, M.J., Cools-Lartigue, J., Tan, K.S., Dycoco, J., Bains, M.S., Downey, R.J., *et al.* (2018) Safety and Feasibility of Lung Resection after Immunotherapy for Metastatic or Unresectable Tumors. *The Annals of Thoracic Surgery*, **106**, 178-183. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.02.030>
- [23] Sepesi, B., Cascone, T., Lu, C., *et al.* (2022) Surgical Outcomes Following Neoadjuvant Nivolumab or Nivolumab with Ipilimumab in Non-Small Cell Lung Cancer-NEOSTAR Study. *Journal of Thoracic Oncology*, **17**, 1322-1333.
- [24] Bott, M.J., Yang, S.C., Park, B.J., Adusumilli, P.S., Rusch, V.W., Isbell, J.M., *et al.* (2019) Initial Results of Pulmonary Resection after Neoadjuvant Nivolumab in Patients with Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **158**, 269-276. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.11.124>
- [25] Lei, J., Zhao, J., Gong, L., Ni, Y., Zhou, Y., Tian, F., *et al.* (2023) Neoadjuvant Camrelizumab plus Platinum-Based Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Chinese Patients with Resectable Stage IIIA or IIIB (T3N2) Non-Small Cell Lung Cancer: The TD-FOREKNOW Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*, **9**, 1348-1355. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.2751>
- [26] William, W.N., Pataer, A., Kalhor, N., Correa, A.M., Rice, D.C., Wistuba, I.I., *et al.* (2013) Computed Tomography RECIST Assessment of Histopathologic Response and Prediction of Survival in Patients with Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy. *Journal of Thoracic Oncology*, **8**, 222-228. <https://doi.org/10.1097/jto.0b013e3182774108>
- [27] Hellmann, M.D., Chaft, J.E., William, W.N., Rusch, V., Pisters, K.M.W., Kalhor, N., *et al.* (2014) Pathological Response after Neoadjuvant Chemotherapy in Resectable Non-Small-Cell Lung Cancers: Proposal for the Use of Major Pathological Response as a Surrogate Endpoint. *The Lancet Oncology*, **15**, e42-e50. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(13\)70334-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(13)70334-6)
- [28] Pataer, A., Kalhor, N., Correa, A.M., Raso, M.G., Erasmus, J.J., Kim, E.S., *et al.* (2012) Histopathologic Response Criteria Predict Survival of Patients with Resected Lung Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy. *Journal of Thoracic Oncology*, **7**, 825-832. <https://doi.org/10.1097/jto.0b013e318247504a>
- [29] Ilie, M., Hofman, V., Dietel, M., Soria, J. and Hofman, P. (2016) Assessment of the PD-L1 Status by Immunohistochemistry: Challenges and Perspectives for Therapeutic Strategies in Lung Cancer Patients. *Virchows Archiv*, **468**, 511-525. <https://doi.org/10.1007/s00428-016-1910-4>
- [30] Brahmer, J.R., Lee, J.S., Ciuleanu, T.E., Bernabe Caro, R., Nishio, M., Urban, L., *et al.* (2023) Five-Year Survival Outcomes with Nivolumab Plus Ipilimumab versus Chemotherapy as First-Line Treatment for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer in CheckMate 227. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 1200-1212. <https://doi.org/10.1200/jco.22.01503>

- [31] National Comprehensive Cancer Network (2024) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Management of Immuno-Therapy-Related Toxicities. Version 2.2024. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/immunotherapy.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf)
- [32] Haanen, J., Obeid, M., Spain, L., Carbone, F., Wang, Y., Robert, C., *et al.* (2022) Management of Toxicities from Immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Annals of Oncology*, **33**, 1217-1238. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.001>
- [33] Naidoo, J., Wang, X., Woo, K.M., Iyriboz, T., Halpenny, D., Cunningham, J., *et al.* (2017) Pneumonitis in Patients Treated with Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *Journal of Clinical Oncology*, **35**, 709-717. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.68.2005>
- [34] Schneider, B.J., Naidoo, J., Santomaso, B.D., Lacchetti, C., Adkins, S., Anadkat, M., *et al.* (2021) Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*, **39**, 4073-4126. <https://doi.org/10.1200/jco.21.01440>
- [35] Thompson, J.A., Schneider, B.J., Brahmer, J., Achufusi, A., Armand, P., Berkenstock, M.K., *et al.* (2022) Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **20**, 387-405. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0020>
- [36] 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>
- [37] 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>
- [38] Reck, M., Rodríguez-Abreu, D., Robinson, A.G., *et al.* (2022) Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer with PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *Journal of Clinical Oncology*, **40**, 2345-2353.
- [39] Gomez, D.R., Blumenschein, G.R., Lee, J.J., Hernandez, M., Ye, R., Camidge, D.R., *et al.* (2016) Local Consolidative Therapy versus Maintenance Therapy or Observation for Patients with Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer without Progression after First-Line Systemic Therapy: A Multicentre, Randomised, Controlled, Phase 2 Study. *The Lancet Oncology*, **17**, 1672-1682. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(16\)30532-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(16)30532-0)
- [40] Li, L., Chen, R., Zhang, Q., *et al.* (2024) Efficacy and Safety of Neoadjuvant PD-1/PD-L1 Inhibitors Combined with Chemotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *BMC Cancer*, **24**, Article No. 117.
- [41] Garassino, M.C., Gadgeel, S., Speranza, G., Felip, E., Esteban, E., Dómine, M., *et al.* (2023) Pembrolizumab plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes from the Phase 3 KEYNOTE-189 Study. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 1992-1998. <https://doi.org/10.1200/jco.22.01989>
- [42] Abbosh, C., Swanton, C. and Birkbak, N.J. (2024) Clonal Haematopoiesis: A Source of Biological Noise in Cell-Free DNA Analyses. *Annals of Oncology*, **35**, 23-32.
- [43] Fuoriviva, V., Attili, I., Corvaja, C., Asnaghi, R., Carnevale Schianca, A., Trillo Aliaga, P., *et al.* (2024) Management of Non-Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) with Driver Gene Alterations: An Evolving Scenario. *Current Oncology*, **31**, 5121-5139. <https://doi.org/10.3390/curroncol31090379>
- [44] Raman, V., Ezer, N., Harpole, D., *et al.* (2024) The Society of Thoracic Surgeons Expert Consensus on the Multidisciplinary Management and Resectability of Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *The Annals of Thoracic Surgery*, **118**, 962-985.
- [45] Liu, J., Ren, Q., Cai, Y., Chen, D., Wu, X. and Xu, W. (2025) Concerned Issues and Controversies in Perioperative Immunotherapy for Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article ID: 1704226. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1704226>
- [46] Faivre-Finn, C., Spigel, D.R., Senan, S., Langer, C., Perez, B.A., Özgüroğlu, M., *et al.* (2021) Impact of Prior Chemoradiotherapy-Related Variables on Outcomes with Durvalumab in Unresectable Stage III NSCLC (PACIFIC). *Lung Cancer*, **151**, 30-38. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.11.024>
- [47] Zhang, W., Liang, Z., Zhao, Y., Li, Y., Chen, T., Li, W., *et al.* (2024) Efficacy and Safety of Neoadjuvant Immunotherapy Plus Chemotherapy Followed by Adjuvant Immunotherapy in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of Phase 3 Clinical Trials. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article ID: 1359302. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1359302>
- [48] Muthusamy, B., Zabor, E.C. and Pennell, N.A. (2023) 1287P Comparing the Cost-Effectiveness of Perioperative Immunotherapy Strategies in Non-Small Cell Lung Cancer. *Annals of Oncology*, **34**, S743. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.765>
- [49] Gathers, D., Oswalt, C., Alder, L., Chen, K., Higgins, J.P., Clarke, J.M., *et al.* (2025) Neoadjuvant, Perioperative, and Adjuvant Immunotherapy in Early-Stage Surgically Resectable Non-Small Cell Lung Cancer: Updates and Future Perspectives. *Cancers (Basel)*, **17**, Article No. 2077. <https://doi.org/10.3390/cancers17132077>

- 
- [50] Chen, X., Zhang, M., Zhou, Q., Guo, N., Cao, B., Zeng, H., *et al.* (2025) Circulating Tumor DNA as Prognostic Markers of Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Translational Lung Cancer Research*, **14**, 5491-5508. <https://doi.org/10.21037/tlcr-2025-900>
- [51] D'Aiello, A., Stiles, B., Ohri, N., Levy, B., Cohen, P. and Halmos, B. (2024) Perioperative Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer: Practical Application of Emerging Data and New Challenges. *Clinical Lung Cancer*, **25**, 197-214. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2024.02.004>
- [52] Leigh, N.B., *et al.* (2025) Early and Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Annals of Oncology*, **36**, 1245-1262.
- [53] Thompson, J.A., Schneider, B.J., Brahmer, J., Zaid, M.A., Achufusi, A., Armand, P., *et al.* (2024) NCCN Guidelines® Insights: Management of Immunotherapy Related Toxicities, Version 2.2024. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **22**, 582-592.
- [54] National Cancer Institute (2017) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_8.5x11.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf)
- [55] Zhang, M., Fan, Y., Nie, L., Wang, G., Sun, K. and Cheng, Y. (2022) Clinical Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer and Preexisting Interstitial Lung Diseases. *Chest*, **161**, 1675-1686. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.12.656>
- [56] Tian, W., Niu, L., Wang, Z., Lu, R., Xiao, G., Deng, F., *et al.* (2023) Cost-effectiveness of Neoadjuvant Pembrolizumab Plus Chemotherapy with Adjuvant Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer in the United States. *Frontiers in Immunology*, **14**. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1268070>