

• 循证医学 •

早期可手术切除的非小细胞肺癌新辅助治疗方案的疗效和安全性网状 meta 分析

钟佳辉, 朱冰[△]

(重庆医科大学附属第二医院胸心外科, 重庆 400010)

[摘要] 目的 探讨早期可手术切除的非小细胞肺癌新辅助治疗方案的疗效和安全性。方法 检索 PubMed、Embase、MEDLINE、Cochrane Library 等数据库, 纳入与新辅助治疗相关的临床试验。提取各种治疗方案的病理完全缓解、无事件生存期、不良事件发生率等数据, 应用 R4.3.2 软件进行网状 meta 分析。结果 共纳入 10 项随机对照试验, 共 3 650 例患者和 5 种新辅助治疗方案。新辅助化学免疫治疗患者病理完全缓解、无事件生存期均明显优于新辅助化学治疗(相对危险度/风险比=7.18, 0.60, 95%可信区间 2.96~18.60, 0.37~0.97); 各治疗方案 3 级及以上不良事件发生率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 早期可手术切除的非小细胞肺癌患者给予新辅助免疫治疗联合化疗能提高其病理缓解、生存获益, 但新辅助治疗后增加辅助免疫治疗在生存获益方面并无明显差异。

[关键词] 非小细胞肺癌; 新辅助治疗; 治疗结果; 安全; 网状 meta 分析

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.17.023 中图法分类号:R734.2

文章编号:1009-5519(2024)17-2981-06

文献标识码:A

Efficacy and safety of neoadjuvant treatment regimens for early resectable non-small cell lung cancer: a network Meta-analysis

ZHONG Jiahui, ZHU Bing[△]

(Department of Thoracic and Cardiac Surgery, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the efficacy and safety of neoadjuvant treatment regimens for early resectable non-small cell lung cancer. **Methods** PubMed, Embase, MEDLINE, Cochrane Library and other databases were searched to include clinical trials related to neoadjuvant therapy. Data such as pathological complete response, event-free survival, and incidence of adverse events of various treatment regimens were extracted, and network meta-analysis was performed using R4.3.2 software. **Results** A total of 10 randomized controlled trials involving 3 650 patients and five neoadjuvant treatment regimens were included. Neoadjuvant chemoinunotherapy significantly improved pathological complete response and event-free survival compared to neoadjuvant chemotherapy alone (relative risk/hazard ratio=7.18, 0.60; 95%CI 2.96-18.60, 0.37-0.97). There was no significant difference in the incidence of Grade 3 or higher adverse events among the treatment regimens ($P>0.05$). **Conclusion** For patients with early resectable non-small cell lung cancer, neoadjuvant immunotherapy combined with chemotherapy can enhance pathological remission and survival benefits. However, the addition of adjuvant immunotherapy following neoadjuvant treatment does not show a significant difference in survival benefits.

[Key words] Non-small cell lung cancer; Neoadjuvant therapy; Treatment outcome; Safety; Network meta-analysis

肺癌是全球及我国发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一, 主要分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌(NSCLC)两大类, 其中 NSCLC 约占所有肺癌的 82%^[1]。大多数 NSCLC 患者确诊时已是转移期或局部晚期, II~III 期患者 5 年生存率仅为 13%~60%^[2]。目前, 对 I~III A 期 NSCLC 患者的标准治疗方法是手术切除, 然而, 对可手术切除患者来说, 单靠手术并不能保证完全根治, 术后仍存在复发、转移

和长期生存预后不佳等问题。为获得更好的手术效果和生存预后获益, 必须考虑除手术外的其他治疗措施。因此, 越来越多的研究开始探索 NSCLC 围手术期的治疗。大量临床研究证明, 对 II、III A 期或选定的 IB 期患者加用术后辅助化疗可使生存率提高 5%~10%^[3]。同时, 新辅助化疗在早期可手术切除的 NSCLC 患者中也得到了广泛的研究, 与辅助化疗比较, 新辅助化疗能使患者更有可能完成计划化疗的

疗程,并能比辅助化疗更早地治疗微小转移性疾病^[4]。随着晚期 NSCLC 的靶向药物治疗和免疫治疗的研究进展,靶向和免疫疗法在 NSCLC 围手术期治疗中的作用也得到进一步探讨。目前,有研究表明,新辅助靶向和免疫治疗可显著提高可手术切除的 NSCLC 患者病理缓解率和延长无复发生存期,且无明显的肿瘤进展风险^[5]。然而,对 NSCLC 患者的新辅助治疗的疗效和安全性及最佳的新辅助治疗方案,目前还未达成共识。因此,本研究比较了可手术切除的 NSCLC 患者中不同新辅助治疗方案的疗效与安全性,旨在为临床实践和后续研究设计提供有力的支持与参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 研究对象 将 PubMed、Embase、MEDLINE 及 Cochrane Library 数据库筛选出的与 NSCLC 新辅助治疗相关的 II/III 期临床试验作为研究对象。遵循网状 meta 分析报告规范 (PRISMA-NMA) 指南。研究方案已在 PROSPERO 网站注册 (CRD42023478850)。

1.1.2 纳入标准 (1) 研究对象为组织病理学检查证实的早期可手术切除的 NSCLC 患者; (2) 实验类型为随机对照试验 (RCT); (3) 干预措施为免疫治疗、放疗、化疗等以上不同类型联合的新辅助治疗方案; (4) 包含以下至少一项结局指标,即病理完全缓解 (pCR)、病理主要缓解 (MPR)、无事件生存期 (EFS)、3 级及以上不良事件发生率 (AEs) 等。

1.1.3 排除标准 (1) 非英文文献; (2) 重复发表的临床试验; (3) 无法获取全文; (4) 无研究目的相关的结局指标; (5) 数据资料错误或无法提取。

1.2 方法

1.2.1 文献检索策略 利用电子计算机对 PubMed、Embase、MEDLINE、Cochrane Library 等数据库进行检索,筛选与 NSCLC 新辅助治疗相关的 II/III 期临床试验。检索时间从建库至 2023 年 10 月 29 日。为获取更全面的信息,参考世界肺癌会议、美国临床肿瘤学会、欧洲肿瘤内科学会等重要学术会议的摘要作为额外的补充。仅检索了英文文献,对同一临床试验发表的多篇文章,仅保留了最新的数据。使用 non-small cell lung cancer、neoadjuvant、clinical trial 等作为检索词。

1.2.2 资料提取与质量控制 2 名研究人员独立进行文献筛选和数据资料提取,并在完成后进行相互核

对。出现分歧时 2 名研究人员共同协商以解决差异。文献提取内容: (1) 纳入临床试验的基本特征信息,如试验注册号、地区、试验类型等; (2) 研究人群的基线特征,包括分期、年龄、性别等; (3) 试验组和对照组干预措施; (4) 偏倚风险评价的关键要素; (5) 关注的结局指标,如 pCR、MPR、EFS、AEs 等。根据 Cochrane 手册 5.1.0 推荐的 RCT 偏倚风险评价工具,从随机化过程、偏离既定干预、结局测量、结局数据缺失、选择性报告结果 5 个方面进行文献质量评估。

1.3 统计学处理 应用 R4.3.2 软件进行数据分析,通过构建贝叶斯马尔科夫链-蒙特卡罗框架进行网状 meta 数据分析及处理。分类变量数据计算其相对危险度 (RR) 及其 95% 可信区间 (95% CI),生存数据使用风险比 (HR) 及 95% CI。通过 HR、RR 及累积排序曲线下面积 (SUCRA) 的结果进行比较。为评估结果的稳健性和可靠性,进行敏感性分析。样本量 ≥ 100 的试验被纳入敏感性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果 共检索到相关文献 818 篇,其中 PubMed 数据库 176 篇,Embase 数据库 407 篇,Cochrane Library 数据库 69 篇,Medline 数据库 156 篇,主要国际肿瘤学会论文摘要 10 篇。筛除重复文献,经逐步筛选最终纳入 10 项 RCT^[6-15]。文献筛选流程见图 1。

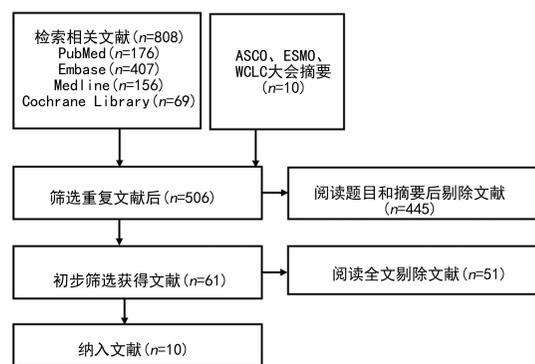


图 1 文献筛选流程

2.2 纳入文献基本特征 10 项 RCT 包括 3 650 例患者和 5 种不同的新辅助治疗方案组合,包括新辅助化学免疫治疗 (NaIC₁) 联合辅助免疫治疗 (NaIC_{1a1})、NaIC₁、新辅助放射化学治疗 (NaCR₁)、新辅助化学治疗 (NaC₁) 和 NaC₁ 联合辅助化疗 (NaC_{1aC})。纳入文献基本特征见表 1。

表 1 纳入文献基本特征

文献来源	肿瘤分期	样本量 (n)		年龄 (中位, 岁)		治疗方案		结局指标
		试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	
YUE 等 ^[6] (2023 年)	II ~ III A	226	227	—	—	NaIC _{1a1}	NaC ₁	pCR、MPR、AEs
CASCONE 等 ^[7] (2023 年)	II ~ III B	229	232	—	—	NaIC _{1a1}	NaC ₁	pCR、MPR、EFS、AEs

续表 1 纳入文献基本特征

文献来源	肿瘤分期	样本量(n)		年龄(中位,岁)		治疗方案		结局指标
		试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	
WAKELEE 等 ^[8] (2023 年)	II ~ III B	397	400	63	64	NaIC_aI	NaC_	pCR、MPR、EFS、AEs
FORDE 等 ^[9] (2022 年)	I B ~ III A	179	179	64	65	NaIC_	NaC_	pCR、MPR、EFS、AEs
PROVENCIO 等 ^[10] (2023 年)	III A ~ III B	57	29	65	63	NaIC_aI	NaC_	pCR、MPR、EFS、AEs
LEI ^[11] (2023 年)	III A ~ III B	43	45	61	61	NaIC_	NaC_	pCR、MPR、EFS、AEs
HEYMACH 等 ^[12] (2023 年)	II ~ III B	366	374	65	65	NaIC_aI	NaC_	pCR、MPR、EFS、AEs
LU 等 ^[13] (2023 年)	III	202	202	—	—	NaIC_aI	NaC_aC	pCR、MPR、EFS、AEs
PLESS 等 ^[14] (2015 年)	III A	117	115	60	59	NaCR_	NaC_	pCR、EFS、AEs
GIRARD ^[15] (2010 年)	III A	17	14	—	—	NaCR_	NaC_	pCR、AEs

注:—表示无数据。

2.3 偏倚风险 10 项 RCT 中质量评价为低风险 4 项,中风险 6 项,无高偏倚风险的研究。主要偏倚风险来源于偏离既定干预措施。

2.4 疗效 (1)pCR:10 项 RCT 均报道了 pCR 结局指标,包含 NaIC_aI、NaIC_、NaC_aC、NaCR_、NaC_ 5 种新辅助治疗方案。NaIC_、NaIC_aI 均明显优于 NaC_ (RR = 7.18、5.21,95% CI 2.96 ~ 18.60、3.38 ~ 8.38)。NaIC_、NaIC_aI 也均明显优于 NaC_aC (RR = 13.78、9.84,95% CI 2.15 ~ 136.01、2.16 ~ 75.3)。但 NaIC_aI 与 NaIC_ 比较,差异无统计学意义 (P > 0.05)。见图 2。提高 pCR 率由高至低依次为 NaIC_、NaIC_aI、NaCR_、NaC_、NaC_aC。见图 3A。(2)MPR:10 项 RCT 中报道了 MPR 指标的研究 8 项,包含除 NaCR_ 外 4 种新辅助治疗方案。与 NaC_、NaC_aC 比较,NaIC_、NaIC_aI 均能明显提高 MPR,差异有统计学意义 (P < 0.05)。见图 2。提高 MPR 由高至低依次为 NaIC_、NaIC_aI、NaC_aC、NaC_。见图 3B。(3)EFS:10 项 RCT 中报道了 EFS 结局研究 8 项,包含 NaIC_aI、NaIC_、NaC_aC、NaCR_、NaC_ 5 种新辅助治疗方案。NaIC_、NaIC_aI 均明显优于 NaC_ (HR = 0.60、0.60,95% CI 0.37 ~ 0.97、0.45 ~ 0.76)。见图 2。与 NaCR_ 比较,NaIC_aI 有 EFS 获益 (HR = 0.54,95% CI 0.31 ~

0.94)。延长 EFS 由高至低依次为 NaIC_aI、NaIC_、NaC_、NaCR_、NaC_aC。见图 3C。

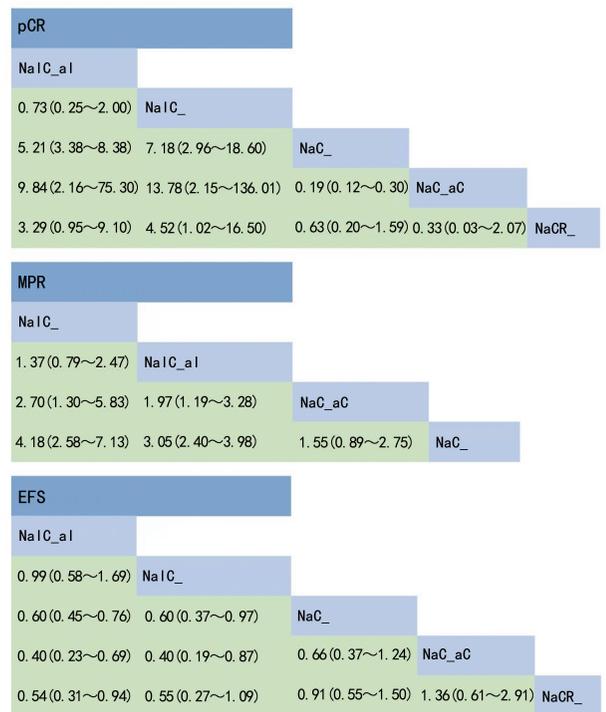
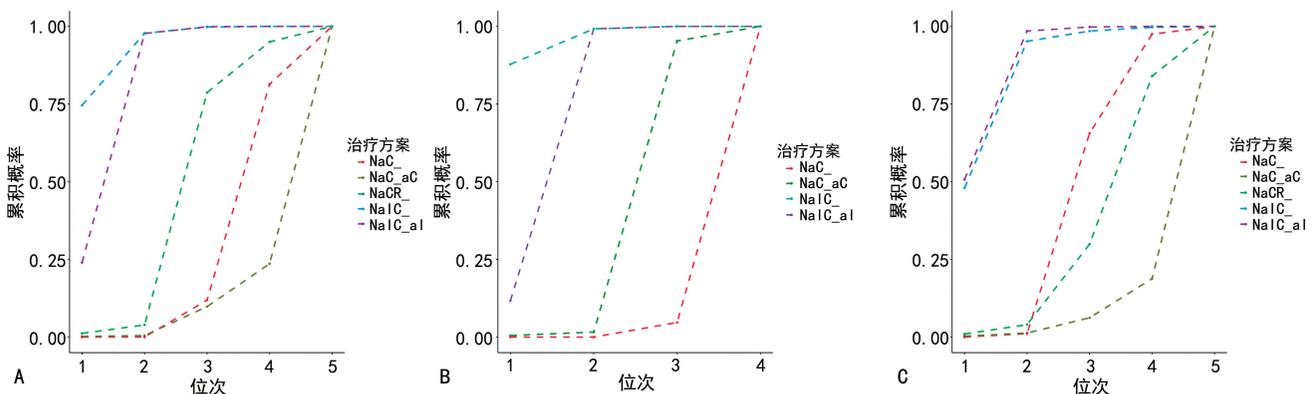


图 2 pCR、MPR、EFS 网状分析结果



注:A. pCR;B. MPR;C. EFS。

图 3 疗效分析概率排序图

2.5 安全性 10 项 RCT 均报道 3 级及以上 AEs, 包含 NaIC_aI、NaIC_、NaC_aC、NaCR_、NaC_ 5 种新辅助治疗方案。各治疗方案 3 级及以上 AEs 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见图 4。安全性由高至低依次为 NaCR_、NaC_aC、NaC_、NaIC_、NaIC_aI。见图 5。

2.6 敏感性分析 10 项 RCT 中样本量大于或等于 100 例的研究 7 项被纳入敏感性分析, 包括 3 445 例患者。与原始 NMA 比较, 结果未显示相关偏差。在延长 EFS 效果方面, NaIC_aI (52.0%)、NaIC_ (45.0%) 分别以最高概率排名第一。在 pCR、MPR 结果方面, NaIC_aI、NaIC_ 优于其他新辅助疗法, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。在 3 级及以上 AEs 方面, NaIC_aI 排名靠前的概率较高。证实了最初总体结论的稳健性和可靠性。

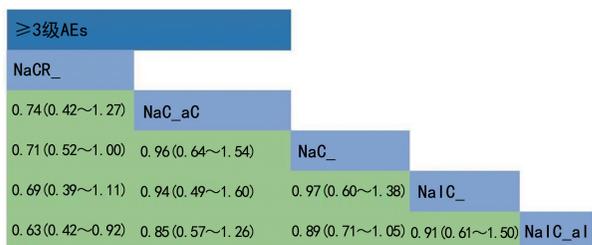
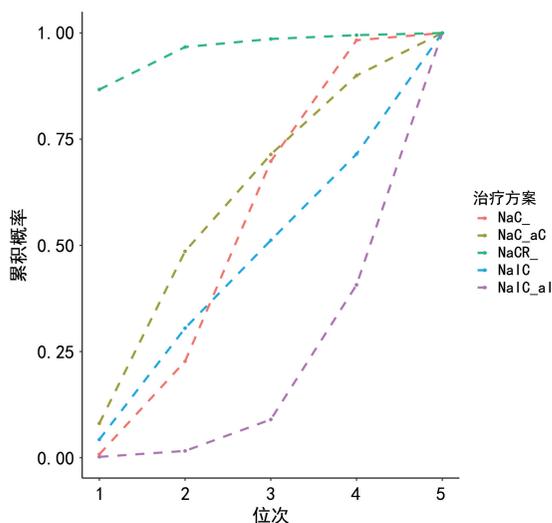


图 4 安全性网状分析结果



注: 3 级及以上 AEs。

图 5 安全性分析概率排序图

3 讨论

相较于辅助治疗, 新辅助治疗展现出了诸多显著优势, 包括使肿瘤缩小及分期下降、提升术前患者耐受性、消灭微转移灶和降低复发可能^[16]。本研究全面总结和分析了 NSCLC 患者各种新辅助疗法的疗效和安全性, 结果显示, 与 NaC_、NaC_aC 比较, NaIC_aI、NaIC_ 在 pCR、EFS 方面明显获益, 但 NaIC_aI 与 NaIC_ 在 EFS 方面无明显差异, 提示新辅助治疗后的辅助免疫治疗可能不会进一步提高患者短期生存获益。在 3 级及以上 AEs 方面, 虽然各新辅助治疗方案并无明显差异, 但 NaIC_aI、NaIC_ 排名靠前的概率较

高, 免疫治疗的联合使用可能会增加治疗相关 AEs。敏感性分析进一步证实了上述结果。

FORDE 等^[9] 研究结果显示, 新辅助 nivolumab 联合化疗的中位 EFS 为 31.6 个月, 而单用化疗的中位 EFS 为 20.8 个月 ($HR = 0.63, 95\% CI 0.43 \sim 0.91$), 与本研究结果一致, 累计概率排序结果表明, NaIC_ 在 pCR、EFS 方面均具有显著优势。本研究结果也表明了 NaIC_aI 的有效性和安全性。相比于 NaC_、NaIC_aI 在 pCR、EFS 方面分别具有明显优势 ($RR = 5.21, 0.60, 95\% CI 3.38 \sim 8.38, 0.45 \sim 0.76$), 得到了 NADIM^[17]、SAKK16/14^[18] 和 AEGEAN^[12] 等临床试验的支持。此外, 一项荟萃分析结果显示, NaIC_ 相比较于 NaC_ 能提高 pCR 和延长 PFS^[19]。本研究结果显示, NaIC_、NaIC_aI 在 3 级及以上 AEs 排名靠前, 表明免疫治疗的联合使用较其他治疗方案更易发生 3 级及以上不良反应, 免疫疗法相关的不良反应可能会延迟手术和(或)增加术中并发症的风险。治疗过程中的免疫相关不良反应是另一个重点关注的问题, 因严重的不良反应可能会影响疗效。CTONG1804 研究^[20] 中 5 例患者 (10.9%) 的手术被延迟, 最常见原因为不良反应 (3 例) 和疾病进展 (2 例)。更重要的是, 手术延迟与较差的生存预后有关^[21]。由于本研究纳入文献大部分未报道总生存期 (OS), 故 NaIC_、NaIC_aI 的安全性是否会影响患者长期生存预后尚需未来研究结果进一步证明, 但目前的结果显示, NaIC_、NaIC_aI 患者 3 级及以上 AEs 虽然较高, 但并未影响其手术效果及短期生存预后。在新辅助免疫治疗的研究中选择恰当的临床终点是至关重要的。通常 OS 被视为新辅助相关研究的首要终点。但由于需长时间的随访才能获得 OS, 且当前多数 III 期临床试验尚未完成, 因此, 通常选择其他替代指标作为临床终点, 如 pCR 率和 EFS 等。有研究发现, 较高的 MPR、pCR 与手术切除率和 OS 延长相关。尽管如此, pCR、MPR 的评价标准尚未统一, 存在较大的结果变异性。随着 III 期临床试验随访数据的进一步完善和结果的逐步公布, OS 有望成为主要研究结局。

新辅助治疗的另一个主要问题是如何识别疗效较好的群体, 避免过度治疗。目前, 研究人员积极探索了多种生物标志物以期更精准地识别这一人群, 包括细胞程序性死亡配体 1 (PD-L1) 表达水平、肿瘤突变负荷和与肿瘤微环境相关的标志物。NEOSTAR 研究^[22] 观察到较高的 PD-L1 表达水平与放射学和病理学的肿瘤缓解存在相关性。NADIM-II 研究^[10] 也揭示了达到 pCR 患者中 PD-L1 表达水平升高, 然而, 这一表达与患者的生存改善并无明显联系。Check-Mate-159 研究^[23] 揭示了肿瘤突变负荷与新辅助治疗后病理学缓解之间的显著关联, 而 LCMC3 研究^[24] 则表明在鳞状细胞肺癌患者中肿瘤突变负荷与病理反

应并无显著相关性。上述实验的争议性结果表明对能有效预测新辅助免疫治疗疗效的生物标志物仍需进行更深入的研究。

新辅助放化疗是否优于新辅助化疗的争论一直持续存在。一项荟萃分析结果显示,诱导放化疗后有更多患者获得 pCR,但并不能提高患者长期生存率^[25]。本研究结果也佐证了这一点,虽然在 pCR 的分析中 NaCR_比 NaC_具有更高的 SUCRA(分别为 0.45、0.23),但与 NaC_比较,NaCR_在 pCR、EFS 方面均无明显优势($RR/HR = 0.63, 0.91, 95\% CI 0.20 \sim 1.59, 0.55 \sim 1.50$),pCR 的改善并没有带来 EFS 的延长。但根据本研究的 SUCRA 结果显示,NaCR_的 AEs 最低,与临床实践和既往临床研究不符,可能与纳入研究的 NaCR_人数较少有关。总之,新辅助放化疗并不优于新辅助化疗,新辅助放化疗可提高 pCR 率,但未提高肿瘤切除率或生存预后。术前放疗主要是通过减少局部肿瘤复发达到对肿瘤较好的局部控制,其主要作用机制在于放疗对那些放射线不敏感的乏氧细胞具有杀伤作用,而化疗药物则能消灭那些放疗后仍存活的肿瘤细胞,包括后期出现的增殖肿瘤干细胞,从而提高了肿瘤的控制率。其次,化疗药物能提升肿瘤细胞对放疗的敏感性,而放疗则能增强化疗药物的细胞毒性。最后,化疗药物对放疗区域外的隐匿性病灶具有良好的消除效果,可有效防止肿瘤远处转移。

本研究存在局限性:(1)尽管本研究正确记录了数据,但对疗效的估计可能不精确,其原因为:①大多数治疗方法均为间接比较,最直接的证据来自单项试验;②由于很难招募到足够数量的患者满足预定的统计分析计算,因此,单个治疗方法,如 NaCR_、NaC_aC 的样本量明显较小。(2)对 NMA 来说,贝叶斯累积排序的概率越高,排序的显著性就越大。然而,当每种处理的排序概率显示出相似的结果时很难明确界定其排序。同时,混杂因素造成的不确定性也很难计算。因此,要准确评价不同治疗方法的疗效差异,除累计排序外,还需考虑 NMA 数据的一致性和可传递性。在分析结果中 HR 或 RR 及其 95%CI 均用于判断差异是否显著或是否仅存在潜在差异。(3)尽管本研究的 NMA 已纳入了许多新辅助治疗方案,但还有更多新辅助治疗方案未纳入本研究。因相关的 RCT 没有对 pCR、EFS 和其他结果进行评估,因此不符合本研究纳入标准,如新辅助单药或双药免疫疗法、新辅助靶向疗法等。在新辅助单药免疫疗法领域,Check-Mate159 研究^[23]和 LCMC3 研究^[24]已证明了其有效性和安全性。NEOSTAR 研究^[22]对可切除 NSCLC 患者的新辅助双药免疫疗法进行了评估,结果显示,nivolumab+ipilimumab 的 MPR 率为 50%(8/16),病理完全应答率为 38%。

有关新辅助靶向治疗的研究同样值得关注,一项 II

期随机对照临床试验(EMERGING-CTONG1103)^[26]对厄洛替尼新辅助靶向治疗的疗效和安全性进行了评估,结果显示,厄洛替尼组患者客观缓解率(54.1%)高于化疗组(34.3%),厄洛替尼组患者 OS(45.8 个月)、PFS(21.5 个月)也优于化疗组(分别为 39.2、11.4 个月)。此外,一项荟萃分析显示,对可切除或可能切除的表皮生长因子受体突变 NSCLC 患者,新辅助表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂治疗是一种可行的治疗模式,手术效果令人满意,且不良反应发生率^[27]。一些大型 RCT 正在评估新辅助靶向治疗的疗效和安全性,如 NEO-ADUAURA(NCT04351555)^[28]。然而,要提供令人信服的证据还需进行更多严格设计的随机对照临床试验。

尽管关于可切除 NSCLC 最佳的新辅助治疗方案的争论肯定会继续下去,但本研究结果显示,早期可手术切除的 NSCLC 患者给予新辅助免疫治疗联合化疗能提高其病理缓解、生存获益,但新辅助治疗后增加辅助免疫治疗在生存获益方面并无明显差异。受到所纳入文献的样本量和研究质量的影响,本研究的异质性问题较为显著。因此,上述结论还未能得到充分证实,需通过开展更多高质量 RCT 进一步验证。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, WAGLE N S, et al. Cancer statistics, 2023 [J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(1):17-48.
- [2] 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.
- [3] PIGNON J P, TRIBODET H, SCAGLIOTTI G V, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: A pooled analysis by the LACE Collaborative Group[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(21):3552-3559.
- [4] MILLER M, HANNA N. Advances in systemic therapy for non-small cell lung cancer[J]. BMJ, 2021, 375:n2363.
- [5] GODOY L A, CHEN J, MA W J, et al. Emerging precision neoadjuvant systemic therapy for patients with resectable non-small cell lung cancer: Current status and perspectives[J]. Biomark Res, 2023, 11(1):7.
- [6] YUE D, WANG W, LIU H, et al. LBA58 Pathological response to neoadjuvant tislelizumab (TIS) plus platinum-doublet (PtDb) chemotherapy (CT) in resectable stage II ~ III A NSCLC patients (pts) in the phase III (Ph3)

- RATIONALE-315 trial[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34:S1299.
- [7] CASCONI T, AWAD M M, SPICER J D, et al. LBA1 CheckMate 77T: Phase III study comparing neoadjuvant nivolumab (NIVO) plus chemotherapy(chemo) vs neoadjuvant placebo plus chemo followed by surgery and adjuvant NIVO or placebo for previously untreated, resectable stage II ~ III b NSCLC [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34:S1295.
- [8] WAKELEE H, LIBERMAN M, KATO T, et al. Perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(6):491-503.
- [9] 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.
- [10] PROVENCIO M, NADAL E, GONZÁLEZ L J L, et al. Perioperative nivolumab and chemotherapy in stage III Non-Small-Cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(6):504-513.
- [11] LEI J, ZHAO J B, GONG L, et al. Neoadjuvant camrelizumab plus Platinum-Based chemotherapy vs chemotherapy alone for Chinese patients with resectable stage III A or III B (T3N2) Non-Small cell lung cancer: The TD-FOREKNOW randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2023, 9(10):1348-1355.
- [12] HEYMACH J V, HARPOLE D, MITSUDOMI T, et al. Perioperative durvalumab for resectable Non-Small-Cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(18):1672-1684.
- [13] LU S, WU L, ZHANG W, et al. 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 study [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(36 Suppl):425126.
- [14] PLESS M, STUPP R, RIS H B, et al. Induction chemoradiation in stage III A/N2 non-small-cell lung cancer: A phase 3 randomised trial [J]. *Lancet*, 2015, 386(9998):1049-1056.
- [15] GIRARD N, MORNEX F, DOUILLARD J Y, et al. Is neoadjuvant chemoradiotherapy a feasible strategy for stage III A-N2 non-small cell lung cancer? Mature results of the randomized IFCT-0101 phase II trial [J]. *Lung Cancer*, 2010, 69(1):86-93.
- [16] CHAFT J E, RIMNER A, WEDER W, et al. Evolution of systemic therapy for stages I ~ III non-metastatic non-small-cell lung cancer [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(9):547-557.
- [17] PROVENCIO M, NADAL E, INSA A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung cancer (NAD-IM): An open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(11):1413-1422.
- [18] ROTHSCHILD S I, ZIPPELIUS A, EBOULET E I, et al. SAKK 16/14: Durvalumab in addition to neoadjuvant chemotherapy in patients with stage III A(N2) non-small-cell lung cancer-A multicenter single-Arm phase II trial [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(26):2872-2880.
- [19] WU Y J, VERMA V, GAY C M, et al. Neoadjuvant immunotherapy for advanced, resectable non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis [J]. *Cancer*, 2023, 129(13):1969-1985.
- [20] LIU S Y, DONG S, YANG X N, et al. Neoadjuvant nivolumab with or without platinum-doublet chemotherapy based on PD-L1 expression in resectable NSCLC (CTONG1804): A multicenter open-label phase II study [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):442.
- [21] KANG J, ZHANG C, ZHONG W Z. Neoadjuvant immunotherapy for non-small cell lung cancer: State of the art [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2021, 41(4):287-302.
- [22] CASCONI T, LEUNG C H, WEISSFERDT A, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus nivolumab with or without ipilimumab in operable non-small cell lung cancer: The phase 2 platform NEOSTAR trial [J]. *Nat Med*, 2023, 29(3):593-604.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] CHEN Y Q, PENG X, ZHOU Y, et al. Comparing the benefits of chemoradiotherapy and chemotherapy for resectable stage III A/N2 non-small cell lung cancer: A meta-analysis [J]. *World J Surg Oncol*, 2018, 16(1):8.