

· 专家共识 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.06.001

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220127.1417.002.html\(2022-01-28\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220127.1417.002.html(2022-01-28))

非小细胞肺癌围术期免疫治疗临床决策的专家研讨

重庆肺癌精准治疗协作组, 执笔: 谢启超¹, 犟伟奇², 张 瑜³

(1. 重庆医科大学附属第三医院肿瘤科 401120; 2. 重庆市中医院肿瘤科 400011;

3. 贵州省人民医院肿瘤科, 贵阳 550002)

[中图法分类号] R73

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2022)06-0901-09

据中国国家癌症中心 2016 年的统计数据, 肺癌是发病率和病死率最高的恶性肿瘤, 全国有 82.8 万新发病例和 65.7 万死亡病例^[1]。约 85% 的肺癌为非小细胞肺癌(NSCLC), 其中 30%~40% 被认为是可切除的肿瘤, 包括大部分 I~II 期和部分 III A 期肺癌^[2]。非常早期的 NSCLC (I A) 可以通过手术治愈。然而, 超过 50% 的 NSCLC 患者在接受手术治疗后会在 5 年内复发或转移, 即使没有淋巴结转移, 原发肿瘤直径 < 1 cm, 仍有近 8% 的患者在解剖切除后 5 年内死于疾病^[3-4]。为了改善可切除 NSCLC 患者的预后, 辅助和新辅助治疗已被广泛用于围术期的治疗, 但 5 年生存率仅提高约 5%^[5-6]。临床上, 新辅助治疗较多用于可切除 III A 期 NSCLC, 胸外科医生倾向于对更早分期的 NSCLC 尽早进行手术, 以避免新辅助治疗中的疾病进展。

免疫检查点抑制剂 (ICI) 以程序性细胞死亡蛋白 1 (PD-1)/程序性细胞死亡配体 1 (PD-L1) 抗体和细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (CTLA-4) 抗体为代表, 使晚期 NSCLC 患者的无进展生存期 (PFS) 和总生存期 (OS) 都得到了明显改善, 已成为晚期 NSCLC 的一线标准治疗; 局部晚期不可切除的 NSCLC 患者同步化疗后免疫巩固治疗也已经成为该类患者的标准疗法之一。在黑色素瘤和胶质瘤中, 新辅助 ICI 治疗已被证明可以为患者提供了更好的生存优势^[7-8]。当前, 可切除 NSCLC 患者围术期的新辅助免疫治疗和辅助免疫治疗正在如火如荼地展开, 尽管已有 NSCLC 新辅助免疫治疗的国际共识, 但并未包括辅助免疫治疗, 且围术期免疫治疗的相关证据仍十分有限, 在真实世界临床应用中尚存在各种问题和决策困惑。为此, 来自重庆市和贵州省多家三级甲等医院的肿瘤内科、胸外科、呼吸内科、病理科等学科的肺癌诊治专家组 (CPLOG) 成员展开了学术沙龙, 通过文献复习和经验交流研讨, 形成了 NSCLC 围术期免疫治疗的共识建议和决策树, 以期对临床实践给予指导和参考。

1 共 识

1.1 NSCLC 新辅助免疫治疗的适宜人群

在新辅助免疫治疗的探索初期, 开展了多项新辅助单药免疫治疗的临床试验。2018 年, CheckMate159 研究^[9]首次报道了接受纳武利尤单抗单药新辅助治疗的结果。在安全性方面, 手术时机没有明显延迟, 不良反应可耐受, 无新增的不良反应类型, ≥ 3 级不良反应与既往研究相似。整体上看, NSCLC 新辅助免疫治疗的临床试验大多数是免疫治疗与化疗相联合, 免疫治疗药物的用法用量与晚期 NSCLC 一致, 术前均完成 2~4 个周期, 见表 1。NSCLC 的 II 期临床试验 NADIM 中, 接受新辅助免疫治疗联合化疗, 患者的主要病理缓解率 (MPR) 高达 85.4%^[10]。CheckMate816 研究是目前唯一发布结果的 III 期临床试验, 共入组 358 例可切除 I B~III A 期 NSCLC 患者, 接受新辅助纳武利尤单抗联合化疗组相对于单纯化疗组, 病理学完全缓解率 (pCR, 24.0% vs. 2.2%, OR = 13.94, 95% CI = 3.49~55.75, $P < 0.0001$) 和 MPR (36.9% vs. 8.9%, OR = 5.70, 95% CI = 3.16~10.26) 更高^[11-12]。CheckMate816 研究的第 2 个主要终点无事件生存率 (EFS) 也已达预设值^[13], 也是首个新辅助免疫治疗 III 期研究的阳性生存终点, 为新辅助免疫治疗提供了强有力证据。

本共识参照 CheckMate816 研究入组条件, 建议 I B 期 (肿瘤直径 ≥ 4 cm)~III A 期可手术的 NSCLC 患者作为新辅助免疫治疗人群。

1.2 新辅助免疫治疗生物标记物尚不明确, 条件允许时在基线可行下一代测序 (NGS) 检测

晚期 NSCLC 患者中, PD-L1 表达阳性显示出更高的生存率^[15]。然而, 在早期 NSCLC 新辅助免疫治疗中, 并未发现 PD-L1 表达与病理学缓解或生存获益有明显的相关性^[16]。肿瘤突变负荷 (TMB) 较高的患者在新辅助免疫治疗中似乎有更好的 MPR^[9], 但 LC-MC3 研究结果并不支持这一结论^[17]。同时 TMB 也

无法预测患者的生存获益^[16]。根据 NADIM 研究在 2021 世界肺癌大会的更新报道^[16], 循环肿瘤 DNA (ctDNA) 清除预示着新辅助免疫治疗的生存获益 ($HR=0.05, 95\%CI: 0\sim 0.68, P=0.024$)。CheckMate816 研究同样显示, ctDNA 清除与 pCR 明显相关^[12]。

驱动基因状态与新辅助免疫治疗的关系也尚未明确。CheckMate057、KEYNOTE-010 和 OAK 研究亚组分析表明, 驱动基因突变的晚期 NSCLC 患者接受免疫治疗并未比化疗显示出 PFS 或 OS 改善。CheckMate057 研究纳入了 82 例既往接受过表皮生长因子受体 (EGFR)-酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 或含铂两药方案治疗进展的 EGFR 突变晚期非鳞 NSCLC 患者, OS 亚组分析结果显示, 该类型患者无法从 PD-1 抑制剂中获益 (未分层 $HR=1.18, 95\%CI: 0.69\sim 2.00$); KEYNOTE-010 研究纳入了 46 例既往接受过 EGFR-TKI 或含铂两药方案治疗进展的 EGFR 突变晚期 PD-L1 $\geq 1\%$ 的 NSCLC 患者, OS 亚组分析结果显示, 该类型患者同样无法从免疫治疗中获得 OS 优势 (未分层 $HR=0.88, 95\%CI: 0.45\sim 1.70$); OAK 研究入组的 85 例 EGFR 突变 NSCLC 患者, 接受 Atezolizumab 治疗与接受多西他赛治疗患者的疗效比较, OS 比较差异无统计学意义 (未分层 $HR=1.24, 95\%CI: 0.71\sim 2.18$)^[18-20]。美国国家综合癌症网络

(NCCN) 指南建议, 对于 EGFR 基因突变的 NSCLC 患者不宜进行免疫治疗^[21]。关于其机制, EGFR 基因突变可以调节 PD-1 通路的激活, 减少 PD-L1 的表达^[22]; 但 AZUMA 等^[23]认为, PD-L1 表达状态不能解释驱动基因突变患者未能从免疫治疗中获益这一事实。此外, EGFR 基因突变可能导致 TMB 降低, 免疫原性降低^[24-25]。黑色素瘤免疫治疗的研究证实, 只有少数新抗原来自敏感基因突变^[26]。

鉴于 40%~50% 的亚裔肺癌患者存在 EGFR 基因突变^[27], 因此, 建议新辅助免疫治疗患者在条件允许时, 在治疗前进行基线 NGS 检测。如果有敏感基因突变, 不建议行新辅助免疫治疗。

对于免疫疗效预测因子 (正向基因突变包括 TP53、DDR、ARID1A、POLE/D 等, 负向基因突变包括 SKT-11、B2M、JAK1/2、MDM2/4、EGFR 等)、PD-L1 表达分层在新辅助免疫治疗中的作用和依据, 参照 CPLOG 既往研讨会形成的决策推荐^[28]。简而言之, 对于 PD-L1 表达水平可以参照晚期 NSCLC 免疫治疗推荐进行分层, PD-L1 $\geq 50\%$, 可给予单药 ICI 治疗; PD-L1 $< 1\%$, 给予 ICI 联合化疗; PD-L1 为 1%~ $< 50\%$, 给予 ICI 单药或联合化疗。对于免疫负性预测因子表达者, 建议慎重给予 ICI 联合化疗。此外, 如果条件允许, 建议患者行分子残留病灶 (MRD) 监测以对后期复发进行个体化的干预。

表 1 新辅助免疫治疗安全性及疗效数据汇总

项目	ICI	疾病分期 I/II/III期 (%)	用法 用量	未能接受	手术	≥ 3 级	MPR/ pCR (%)
				手术 (%)	延迟 (%)	trAE (%)	
ICI 单药				0~17	0~12	0~20	0~45/ 7~16 ^[14]
NCT02818920 研究	Pembrolizumab	30/43/27	200 mg 静脉注射, 每 3 周 1 次, 共 2 次	17	4	3	28/12
NEOMUN-trial (NCT03197467) 研究	Pembrolizumab	0/40/60	200 mg 静脉注射, 每 3 周 1 次, 共 2 次	0	7	20	27/13
LCMC3 研究	Atezolizumab	9/41/49	1 200 mg 静脉注射, 每 3 周 1 次, 共 2 次	16	12	5	20/7
ChiCTR-OIC-17013726 研究	Sintilimab	20/35/45	200 mg 静脉注射, 每 3 周 1 次, 共 2 次	7.5	5	10	40.5/16.0
PRINCIPES 研究	Atezolizumab	50/20/30	1 200 mg 静脉注射, 每 3~4 周 1 次, 共 1 次	0	0	0	0/NR
CheckMate159 研究	Nivolumab	19/48/33	3 mg/kg 静脉注射, 每 3 周 1 次, 共 2 次	5	0	4.5	45/15
ICI+ICI							
NEOSTAR 研究	Nivo	48/30/22	3 mg/kg 静脉注射, 每 3 周 1 次, 共 3 次	4	22	13	24.0/9.5
	Nivo	57/24/19	3 mg/kg 静脉注射, 每 3 周 1 次, 共 3 次	19	0	10	50/38

续表 1 新辅助免疫治疗安全性及疗效数据汇总

项目	ICI	疾病分期 I/II/III期(%)	用法 用量	未能接受 手术(%)	手术 延迟(%)	≥3 级 trAE(%)	MPR/ pCR(%)
	Ipi		1 mg/kg 静脉注射,每 6 周 1 次,共 1 次				
NCT02259621 研究	Nivo	11/22/67	3 mg/kg 静脉注射,每 3 周 1 次,共 3 次	33	0	33	NR/33
ICI+化疗	Ipi		1 mg/kg 静脉注射,每 6 周 1 次,共 1 次	0~46	0~21	0~67	27~86/ 9~63
SAKK16/14 (NCT02572843) 研究	Durvalumab	0/0/100	750 mg 静脉注射,每 2 周 1 次,共 2 次	18	NR	67	62/18
NeoTPD01(NCT04304248)研究	Toripalimab	0/0/100	240 mg 静脉注射,每 3 周 1 次,共 3 次	9	NR	9	66/50
CheckMate816 研究	Nivolumab	23/14/63	360 mg 静脉注射,每 3 周 1 次,共 3 次	17	21	33.5	37/24
IRB-2021-16 研究	Pembrolizumab	0/8/92	2 mg/kg 静脉注射,每 3 周 1 次,共 2 次	0	0	11	65/46
NCT04338620 研究	Camrelizumab	0/0/100	200 mg 静脉注射,每 3 周 1 次,共 3 次	0	NR	NR	86/57
NCT02716038 研究	Atezolizumab	0/23/77	1 200 mg 静脉注射,每 3 周 1 次,共 4 次	13	0	50	65/38
NADIM 研究	Nivolumab	0/0/100	360 mg 静脉注射,每 3 周 1 次,共 3 次	11	0	30	83/63
NCT03480230 研究	Avelumab	13/33/54	10 mg/kg 静脉注射,每 2 周 1 次,共 4 次	27	NR	27	27/9
TOP1201(NCT01820754)研究	Ipilimumab	0/21/79	10 mg/kg 静脉注射,共 2 次	46	15	46	NR/15
ICI+放化疗	Durvalumab	0/0/100	1 500 mg 静脉注射,每 4 周 1 次,共 2 次	8	NR	7	73/27
ICI+放疗	Durvalumab	37/16/47	1 120 mg 静脉注射,每 3 周 1 次,共 2 次	13	3	20	7/0
	Durvalumab+SBRT	26/33/40		13	3	23	53/27

trAE:治疗相关不良事件;NR:未报道;SBRT:立体定向放疗。

1.3 放疗在新辅助免疫治疗中应谨慎选择

目前放疗联合 ICI 新辅助治疗的数据有限,证据级别低。在一项单中心的 II 期临床研究中纳入了 60 例 I A~III A 期的 NSCLC 患者,其中 30 例接受新辅助度伐利尤单抗治疗,30 例接受度伐利尤单抗联合立体定向放疗(SBRT,8 Gy×3 次)。在联合 SBRT 组中影像学缓解率[部分缓解(PR):47% vs. 3%]和病理学缓解率(MPR:26% vs. 7%;pCR:27% vs. 0)均高于度伐利尤单抗组。安全性方面,联合 SBRT 组在 3~4 级不良事件(AE)发生率上有所增加(20% vs.

17%),另外还发生了 1 例心肺事件相关的死亡^[29]。因此,本共识推荐通常情况下在可手术切除的人群中新辅助治疗不选择 ICI 联合放疗的方案。需全肺切除者不宜选择,术前、术后肺部放疗需非常谨慎。

但在以下几种特殊情况应考虑新辅助 ICI 治疗时联合放疗:(1)患者充分表达希望接受新辅助 ICI 治疗但同时拒绝接受化疗或具有化疗禁忌证;(2)患者 TN 分期不宜过大,T 分期界定≤T3,N 分期界定在≤N2;(3)多学科联合会诊,胸外科医生判断放疗对手术影响较小;(4)在联合放疗时选择 PD-L1 抗体为佳;

(5)潜在可切患者希望通过 ICI 联合放疗实现降期从而获得手术机会。

1.4 新辅助免疫治疗病理学评估优于影像学评估

RECIST1.1 是 NSCLC 患者的重要疗效评价指标^[30],但在新辅助免疫治疗时,41%~45%患者的组织病理学反应可能与肺部 CT 评价不一致^[9,31],可能与肺组织纤维化成分,或新辅助免疫治疗后淋巴细胞浸润影响影像学评价有关。

相比影像学评估,术后病理学评估可以提供新辅助治疗最为准确的疗效信息。组织病理学改变主要表现为不同程度的肿瘤细胞消退、坏死和间质改变(主要包括纤维化和炎性病变),其中残存活肿瘤细胞百分比是比较可靠的疗效预测指标,也能为术后辅助治疗提供更准确的方案选择证据。研究发现以大量免疫细胞浸润为主的肿瘤消退是新辅助免疫治疗后的组织学特征,也提示免疫治疗的病理学评估标准有别于传统化疗^[32-35]。近日,国家肿瘤质控中心肺癌质控专家委员会基于国际肺癌研究协会推荐和本国实践,推出了《非小细胞肺癌新辅助治疗疗效病理评估专家共识》,对新辅助治疗后的标本取材、病理评估及病理诊断报告提出规范,为临床治疗和预后预测提供可靠依据^[36]。

1.5 新辅助治疗的病理学缓解可作为替代终点,但 OS 仍是不可替代终点

早期 NSCLC 的长期生存数据往往需要 10 年左右,MPR 是较多临床研究的替代研究终点。最初, JUNKER 等^[37]发现,一些 II B 或 III 级肿瘤退缩的患者(残余肿瘤 < 10%,即 MPR),其生存率明显提高。随后有研究显示 MPR 与 OS 之间存在明显的相关性^[38]。2014 年,MPR 被更正式地确认为 OS 的一个替代指标^[39]。2020 年欧洲肿瘤内科学会(ESMO)年会公布 CA209-8Y9 meta 分析结果,新辅助治疗达到 pCR 或 MPR,与患者更好的 OS、EFS 结果相关^[40]。NADIM 研究^[10]显示,新辅助免疫治疗病理学缓解与 2 年生存获益有明显相关性(MPR + pCR vs. 非 MPR, 100% vs. 86%, $P=0.002$)。2018 年 12 月美国食品药品监督管理局同意 EFS/无病生存期(DFS)可以作为适应证审批的替代终点,用于加速审批或直接临床获益的审批^[41]。尽管尚未有新辅助免疫治疗病理学缓解与 5 年生存率相关性的报道,但从社会学角度来看,采取病理学缓解终点可加速肺癌和其他癌症药物的研究发展速度并降低研发成本,使患者更早享受新疗法的获益。

多方面证据显示病理学缓解与生存之间的相关性比较明确,EFS/DFS 可以作为临床研究的替代终

点,但 OS 指标仍是不可被替代的最相关终点。

1.6 新辅助 2~4 个周期后进行 RECIST1.1 评估来辅助手术决策

免疫治疗后,部分患者会出现超进展,表现为肿瘤加速生长,临床症状迅速恶化,约占总病例的 10%,该过程的分子机制尚不完全清楚^[42-44]。与假性进展不同,超进展不仅表现为影像学肿瘤增大,病理学还表现为肿瘤细胞增殖,而假性进展病理学显示为肿瘤坏死及 CD8⁺ T 细胞浸润。正电子发射计算机断层显像(PET-CT)较 CT 更有利于判断超进展和假性进展,后者标准摄取值较低^[45-46]。基于 PET-CT 评估 NSCLC 新辅助治疗疗效的临床研究仍处于起步阶段,缺乏标准化和前瞻性数据,当前,新辅助免疫治疗的肺部 CT 检查仍无法替代,大多数研究采用 2~4 个周期新辅助治疗后进行 RECIST1.1 评估,来辅助手术决策。

本共识推荐如下,(1)完全缓解(CR):新辅助治疗后评估为临床完全缓解(cCR),仍优先推荐手术切除。因为即使原发灶完全退缩,但淋巴结仍有转移的风险,需进行淋巴结清扫以减少复发风险。如患者有强烈保肺意愿拒绝手术,需在患者充分知情同意后取消或暂缓手术。(2)PR/疾病稳定(SD):按计划进行手术切除。(3)疾病进展(PD):如疾病进展程度仍符合技术上可根治性切除,则按计划进行手术治疗;如疾病进展程度至无法实现技术上根治性切除,则按局部晚期患者给予根治性放(化)疗或按晚期患者给予一线标准治疗。

1.7 不同的手术方式对接受辅助免疫治疗患者生存有影响

现有数据(IMpower010 研究)分层比较粗糙,并没有对全肺切除患者进一步分层,如肿瘤分期、全肺切除位置。在临床实践中,应尽量避免全肺切除,尽可能保留肺组织可为术后的辅助化疗、放疗提供条件。左全肺切除的患者要比强行保留肺叶或袖式切除的患者预后更好。右全肺切除对生活质量影响很大,应尽量避免,全肺切除仅限于左肺。如果只有全肺切除才能达到 R0 切除时,不应强行保留肺叶,有必要做全肺切除。本共识推荐:手术中尽量保留肺组织,避免全肺切除,但需要根据实际情况判断,不必强行保留。

1.8 辅助免疫治疗的患者选择

目前 NSCLC 辅助免疫治疗研究数据有限,仅有 IMpower010 研究作为参考^[47]。IMpower010 研究是一项随机、开放标签的全球多中心 III 期研究,纳入 1 280 例接受完全性切除手术的 I B(≥ 4 cm)~III A

期 NSCLC 患者,在接受辅助化疗后无疾病进展的 1 005 例患者接受阿替利珠单抗维持治疗或最佳支持治疗(BSC)。研究显示,Ⅱ~ⅢA 期亚组,阿替利珠单抗组的 DFS 明显优于 BSC 组($HR = 0.79, P = 0.02$),在意向治疗分析人群中,DFS 差异未达到预设统计学界值($HR = 0.81, P = 0.04$),分层分析显示,ⅠB 期患者阿替利珠单抗未能提高 DFS($HR = 1.01$)。基于此,NCCN 指南 2021 V7 版推荐,PD-L1 $\geq 1\%$ 的ⅡA~Ⅲ期患者可进行辅助免疫治疗^[48]。

基于 IMpower010 研究及 NCCN 指南,本共识推荐辅助免疫治疗的人群选择局限在 PD-L1 $\geq 1\%$ 的Ⅱ~ⅢA 期患者。

1.9 开始辅助治疗的时机在术后 3~4 周

患者术后的体能及免疫状况需要一定时间才能恢复,术后开始辅助治疗时机的研究证据较少。2015 年,ASTR 研究提示,根治切除的Ⅲ期结肠癌患者在术后 3 周以内开始辅助化疗,复发率明显低于术后 3 周以上开始辅助化疗者(11.1% vs. 33.0%, $P = 0.018$),DFS 更长。多项正在进行的 NSCLC 辅助免疫治疗的Ⅲ期研究规定辅助治疗时机为术后 3~12 周(NCT02595944、NCT02273375、NCT02486718、NCT04564157 研究)。

本共识推荐:若患者术后体能、免疫状态恢复较好,术后 3~4 周可以开始使用辅助 ICI 治疗或其他化疗。开始 ICI 治疗前,需要通过 CT 检查来排除肺部感染,且肺功能基本恢复。临床实践中,可根据患者全身状态、病理指标、肺部情况,对辅助治疗时机做出适当调整,不必过于拘泥。

1.10 辅助治疗的方案选择应基于术后基因检测及病理学评估

对于术前未进行基因检测的患者,要求完成术后基因检测以明确是否存在驱动基因突变。对于辅助治疗的方案选择,应结合新辅助治疗的临床疗效、MPR 和 pCR 来确定辅助治疗的方案选择。

本共识推荐术后辅助治疗应基于术后基因检测及病理学评估:如术后基因检测为驱动基因突变型,则不推荐辅助免疫治疗而应选用靶向药物。如术后基因检测为驱动基因野生型,则推荐患者术后接受辅助免疫治疗,具体方案选择应根据病理学评估。pCR/MPR 或 PD-L1 $\geq 50\%$:可选择 ICI 单药;中度比例肿瘤残留或 PD-L1 低表达或低 TMB:可选择 ICI 联合化疗;高度比例肿瘤残留:可选择辅助化疗。

1.11 pCR/MPR 患者免除辅助治疗的临床选择

NSCLC 根治术后 ctDNA 是一种无创监测治疗反应的有效工具,对预测疾病复发具有很高的灵敏度

和特异度,对于监测癌症特异性分子变化有很大潜力和应用前景。对肿瘤进行个体化的 ctDNA 深度测序,可以早期诊断出 MRD,用于指导个性化的辅助治疗^[49-50]。LUNGCA-1 队列研究^[51]的结果显示,术后 1 个月内 ctDNA-MRD 阳性患者的复发率 80.8% (21/26),明显高于阴性患者 16.2% (49/303, $P < 0.001$),MRD 阳性患者接受辅助治疗可提高 RFS ($HR = 0.3, 95\% CI: 0.1 \sim 0.8, P = 0.008$)。术后 ctDNA 状态是术后患者复发预测的明显指标($HR = 11.1, 95\% CI: 6.5 \sim 19.0, P < 0.001$)。该研究揭示了围术期 ctDNA 能有效预测 NSCLC 患者术后复发,可作为 NSCLC 患者术后早期检测 MRD 的可靠指标。

本共识推荐:如果新辅助治疗后获得了 pCR 或 MPR,辅助治疗可以选择 ICI 单药方案或仅进行观察。如果有条件持续收集液体活检标本,可以监测 MRD 来进行辅助治疗决策,即肿瘤分期早(ⅠB 期)且 MRD 阴性,可不接受辅助治疗;肿瘤分期晚(Ⅱ~ⅢA 期)则不论 MRD 结果,须接受辅助治疗。

1.12 围术期免疫治疗的安全性可控,但应警惕治疗早期致死性免疫相关不良事件(irAE)

对特殊人群(自身免疫性疾病患者、器官移植后的患者、慢性病毒感染患者、免疫缺陷患者、肺纤维化患者、妊娠期患者、肝肾功能障碍患者等)进行围术期免疫治疗需要格外谨慎。一般而言,可手术的 NSCLC 患者的围术期免疫治疗是相对安全的,单药免疫治疗的所有等级和 3 级 AE 的发生率分别为 23.0%~67.7% 和 4.5%~13.0%。少数情况下,irAE 可能导致无法手术、手术延迟和术后并发症增加,甚至危及生命^[52]。由于辅助免疫治疗一般需 1 年的治疗期,总体药物暴露相比 2~4 个周期新辅助免疫治疗增加很多,因此,在辅助免疫治疗的临床实践中,迫切需要对 irAE 进行更精细的管理。良好的、规范的围术期 irAE 管理不仅可以保证完整的治疗实施,而且对改善患者的临床预后积极作用。

本共识推荐:(1)围术期免疫治疗期间,有必要定期检查和监测器官功能(实验室检查和影像检查、肺功能、心电图、甲状腺功能和其他基线评估);(2)早期识别与免疫相关的肺炎或心脏毒性等是很重要的;(3)NSCLC 围术期的 irAE 应根据相关指南进行分级治疗。

2 结 语

新辅助免疫治疗和辅助免疫治疗均在可切除 NSCLC 患者中体现出重要价值,对于潜在可切除 NSCLC 患者也可能是一种重要的治疗方式,目前尚

缺乏 NSCLC 围术期全程免疫治疗的Ⅲ期临床研究结果。从降低整体复发风险及长期生存获益的角度看,本共识推荐新辅助免疫-手术-辅助免疫的围术期全程

治疗。NSCLC 围术期免疫治疗的全程管理和决策树见图 1。

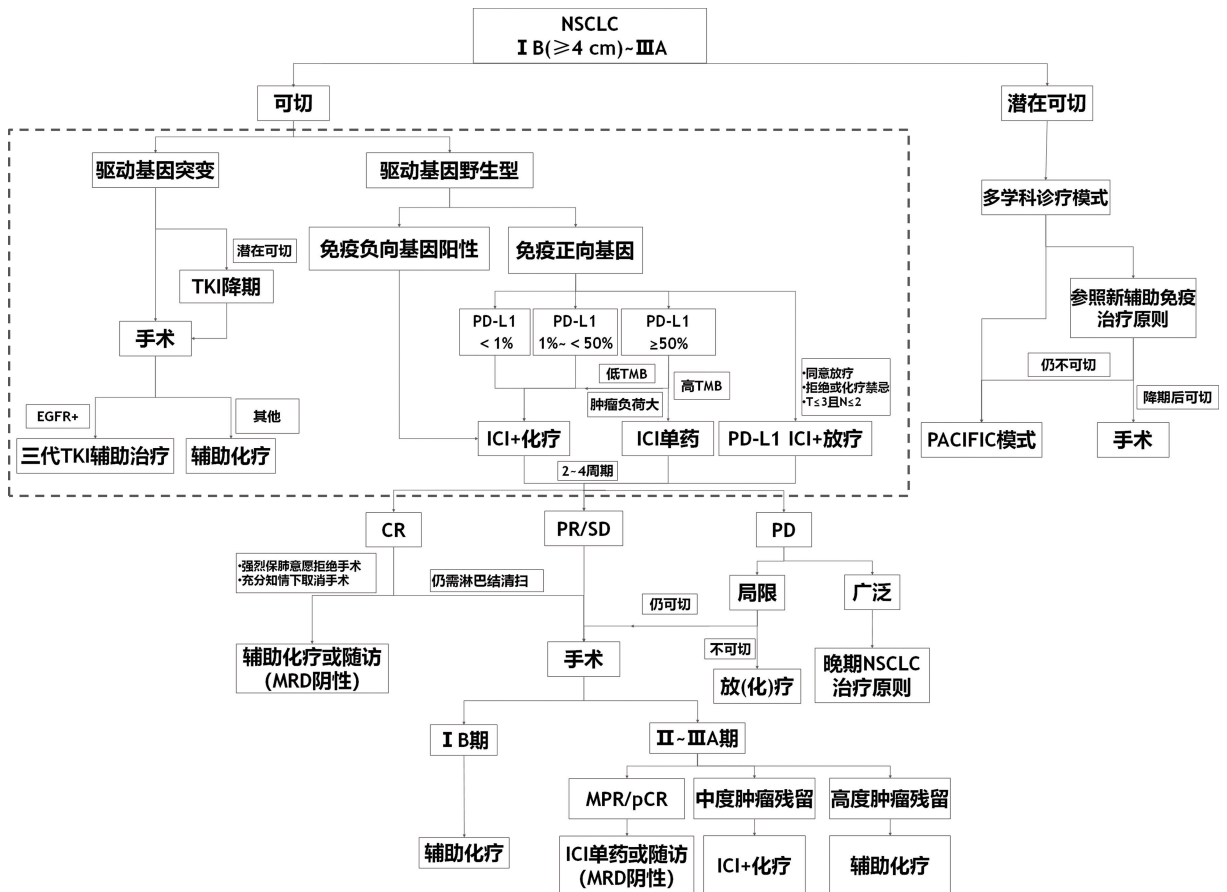


图 1 NSCLC 围术期免疫治疗的全程管理和决策树

重庆肺癌精准治疗协作组成员(按姓氏汉语拼音排序):宫亮,李力,李梦侠,李咏生,罗虎,罗志林,肇伟奇,阮志华,孙建国,谢启超,杨志祥,杨镇洲,张瑜,朱宇熹

特邀嘉宾:吴蔚教授(陆军军医大学第一附属医院)

邓波教授(陆军特色医学中心)

马强博士(陆军特色医学中心)

参考文献

- [1] ZHENG R, ZHANG S, ZENG H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016 [J]. JNCC, 2022, 2(1): 1-9.
- [2] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [3] EBERHARDT W E, MITCHELL A, CROWLEY J, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revision of the M descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification of lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2015, 10: 1515-1522.
- [4] RUSCH V W, CHANSKY K, KINDLER H L, et al. The IASLC mesothelioma staging project: proposals for the M descriptors and for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (Eighth) edition of the TNM classification for mesothelioma [J]. J Thorac Oncol, 2016, 11: 2112-2119.
- [5] HORITA N, MIYAZAWA N, MORITA S, et al. Preoperative chemotherapy is effective for stage III resectable non-small-cell lung cancer: meta-analysis of 16 trials [J]. Clin Lung Cancer, 2013, 14: 488-494.
- [6] PANKOVA O V, RODIONOV E O, MILLER S

- V, et al. Neoadjuvant chemotherapy combined with intraoperative radiotherapy is effective to prevent recurrence in high-risk non-small cell lung cancer (NSCLC) patients[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2020, 9: 988-999.
- [7] BLANK C U, ROZEMAN E A, FANCHI L F, et al. Neoadjuvant versus adjuvant Ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma[J]. *Nat Med*, 2018, 24: 1655-1661.
- [8] CLOUGHESY T F, MOCHIZUKI A Y, ORPILLA J R, et al. Neoadjuvant anti-PD-1 immunotherapy promotes a survival benefit with intratumoral and systemic immune responses in recurrent glioblastoma[J]. *Nat Med*, 2019, 25: 477-486.
- [9] 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: 1976-1986.
- [10] PROVENCIO M, NADAL E, INSA A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung cancer (NADIM): an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21: 1413-1422.
- [11] FORDE P M, SPICER J, LU S, et al. CT003- Nivolumab (NIVO) + platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs chemo as neoadjuvant treatment (tx) for resectable (I B- III A) non-small cell lung cancer (NSCLC) in the phase 3 CheckMate 816 trial[EB/OL]. [2021-12-17]. <https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/9325/presentation/5134>. % 20Accessed% 20January% 2029, % 202022.
- [12] SPICER J, WANG C, TANAKA F, et al. Surgical outcomes from the phase 3 CheckMate 816 trial: Nivolumab (NIVO) + platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs chemo alone as neoadjuvant treatment for patients with resectable non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15): 8503.
- [13] Neoadjuvant Opdivo (nivolumab) plus chemotherapy significantly improves event-free survival in patients with resectable non-small cell lung cancer in phase 3 CheckMate-816 trial [EB/OL]. [2021-12-17]. <https://news.bms.com/news/corporate-financial/2021/Neoadjuvant-Opdivo-nivolumab-Plus-Chemotherapy-Significantly-Improves-Event-Free-Survival-in-Patients-with-Resectable-Non-Small-Cell-Lung-Cancer-in-Phase-3-CheckMate--816-Trial/default.aspx>.
- [14] JIA X H, XU H, GENG L Y, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant immunotherapy in resectable nonsmall cell lung cancer: a meta-analysis [J]. *Lung Cancer*, 2020, 147: 143-153.
- [15] DAFNI U, TSOURTI Z, VERVITA K, et al. Immune checkpoint inhibitors, alone or in combination with chemotherapy, as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer. A systematic review and network meta-analysis [J]. *Lung Cancer*, 2019, 134: 127-140.
- [16] Long term survival in operable stage III A NSCLC patients treated with neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy-NADIM study [EB/OL]. [2021-12-17]. https://library.iaslc.org/conference-program?product_id=24&author=&category=&date=&session_type=&session=&presentation=&keyword=NADIM&cme=undefined&. % 20Accessed% 20January% 2029, % 202022.
- [17] RUSCH V, CHAFT J, JOHNSON B, et al. MA04.09 neoadjuvant Atezolizumab in resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): updated results from a multicenter study (LCMC3) [J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13: S369.
- [18] BORGHAEI H, PAZ-ARES L, HORN L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373: 1627-1639.
- [19] HERBST R S, BAAS P, KIM D W, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2016, 387: 1540-1550.
- [20] RECK M, RODRÍGUEZ-ABREU D, ROBINS ON A G, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375: 1823-1833.
- [21] ETTINGER D S, WOOD D E, AGGARWAL C, et al. NCCN guidelines insights: non-small

- cell lung cancer, version 1. 2020 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17:1464-1472.
- [22] DONG Z Y, ZHANG J T, LIU S Y, et al. EGFR mutation correlates with uninflamed phenotype and weak immunogenicity, causing impaired response to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer [J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6: e1356145.
- [23] AZUMA K, OTA K, KAWAHARA A, et al. Association of PD-L1 overexpression with activating EGFR mutations in surgically resected nonsmall-cell lung cancer [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25: 1935-1940.
- [24] DONG Z Y, ZHANG J T, LIU S Y, et al. EGFR mutation correlates with uninflamed phenotype and weak immunogenicity, causing impaired response to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer [J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6 (11): e1356145.
- [25] GU W, WANG N, GU W, et al. Molecular gene mutation profiles, TMB and the impact of prognosis in Caucasians and east Asian patients with lung adenocarcinoma [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2020, 9(3): 629-638.
- [26] DONG Z Y, ZHONG W Z, ZHANG X C, et al. Potential predictive value of TP53 and KRAS mutation status for response to PD-1 blockade immunotherapy in lung adenocarcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23: 3012-3024.
- [27] SHI Y, AU J S, THONGPRASERT S, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER) [J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(2): 154-162.
- [28] 宫亮, 李力, 阮志华. 晚期非小细胞肺癌一线去化疗时代是否已来临? [J]. *第三军医大学学报*, 2020, 42(15): 1573-1578.
- [29] ALTORKI N K, MCGRAW T E, BORCZUK A C, et al. Neoadjuvant durvalumab with or without stereotactic body radiotherapy in patients with early-stage non-small-cell lung cancer: a single-centre, randomised phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(6): 824-835.
- [30] TRAVIS W D, DACIC S, WISTUBA I, et al. IASLC multidisciplinary recommendations for pathologic assessment of lung cancer resection specimens after neoadjuvant therapy [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15: 709-740.
- [31] WILLIAM W N J R, PATAER A, KALHOR N, et al. Computed tomography RECIST assessment of histopathologic response and prediction of survival in patients with resectable non-small-cell lung cancer after neoadjuvant chemotherapy [J]. *J Thorac Oncol*, 2013, 8: 222-228.
- [32] COTTRELL T R, THOMPSON E D, FORDE P M, et al. Pathologic features of response to neoadjuvant anti-PD-1 in resected non-small-cell lung carcinoma: a proposal for quantitative immune-related pathologic response criteria (irPRC) [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29 (8): 1853-1860.
- [33] 黄焰, 张莉萍, 侯立坤, 等. 非小细胞肺癌新辅助治疗后手术切除标本的病理评估 [J]. *中华病理学杂志*, 2021, 50(7): 773-778.
- [34] 魏家聪, 袁培, 凌云, 等. 新辅助免疫治疗后肺鳞状细胞癌手术标本病理反应形态学观察 [J]. *中华病理学杂志*, 2021, 50(5): 453-457.
- [35] LING Y, LI N, LI L, et al. Different pathologic responses to neoadjuvant anti-PD-1 in primary squamous lung cancer and regional lymph nodes [J]. *NPJ Precis Oncol*, 2020, 4(1): 32.
- [36] 国家肿瘤质控中心肺癌质控专家委员会. 非小细胞肺癌新辅助治疗疗效病理评估专家共识 [J]. *中华病理学杂志*, 2021, 50(9): 1002-1007.
- [37] JUNKER K, LANGNER K, KLINKE F, et al. Grading of tumor regression in non-small cell lung cancer: morphology and prognosis [J]. *Chest*, 2001, 120: 1584-1591.
- [38] PATAER A, KALHOR N, CORREA A M, et al. Histopathologic response criteria predict survival of patients with resected lung cancer after neoadjuvant chemotherapy [J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7: 825-832.
- [39] HELLMANN M D, CHAFT J E, WILLIAM W N, et al. Pathological response after neoadjuvant chemotherapy in resectable non-small-cell lung cancers: proposal for the use of major pathological response as a surrogate endpoint

- [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15: e42-50.
- [40] WASER N A, ADAM A, SCHWEIKERT B, et al. 1243P Pathologic response as early endpoint for survival following neoadjuvant therapy (NEO-AT) in resectable non-small cell lung cancer (rNSCLC): Systematic literature review and meta-analysis [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31 (S4): S806.
- [41] Clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics: guidance for industry [EB/OL]. [2021-12-17]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fdaguidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-cancer-drugs-and-biologics>.
- [42] APALLA Z, PAPAGEORGIOU C, LALLAS A, et al. Cutaneous adverse events of immune checkpoint inhibitors: a literature review [J]. *Dermatol Pract Concept*, 2021, 11: e2021155.
- [43] FERRARA R, MEZQUITA L, TEXIER M, et al. Hyperprogressive disease in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with PD-1/PD-L1 inhibitors or with single-agent chemotherapy [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4: 1543-1552.
- [44] LEE J H, LONG G V, MENZIES A M, et al. Association between circulating tumor DNA and pseudoprogression in patients with metastatic melanoma treated with anti-programmed cell death 1 antibodies [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4: 717-721.
- [45] MA Y, WANG Q, DONG Q, et al. How to differentiate pseudoprogression from true progression in cancer patients treated with immunotherapy [J]. *Am J Cancer Res*, 2019, 9: 1546-1553.
- [46] VEKENS K, EVERAERT H, NEYNS B, et al. The value of 18F-FDG PET/CT in predicting the response to PD-1 blocking immunotherapy in advanced NSCLC patients with high-level PD-L1 expression [J]. *Clin Lung Cancer*, 2021, 22(5): 432-440.
- [47] 2021 world conference on lung cancer [EB/OL]. [2021-12-17]. https://library.iaslc.org/conference-program?product_id=24&author=&category=&date=&session_type=&session=&presentation=&keyword=IMpower010&cme=undefined&.%20Accessed%20January%202022.
- [48] NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines[®] for non-small cell lung cancer V7. 2021 [EB/OL]. [2021-12-17]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. %20Accessed%20January%202022.
- [49] HUANG C, LIU S, TONG X, et al. Extracellular vesicles and ctDNA in lung cancer: biomarker sources and therapeutic applications [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2018, 82: 171-183.
- [50] CHAE Y K, OH M S. Detection of minimal residual disease using ctDNA in lung cancer: current evidence and future directions [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14: 16-24.
- [51] XIA L, MEI J, KANG R, et al. Perioperative ctDNA-based molecular residual disease detection for non-small cell lung cancer: a prospective multi-center cohort study (LUNGCA-1) [J/OL]. [2021-12-17]. *Clin Cancer Res*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34844976/>.
- [52] NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data [J]. *Lancet*, 2014, 383: 1561-1571.