

· 专家共识 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.01.001

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210831.1530.002.html\(2021-08-31\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210831.1530.002.html(2021-08-31))

驱动基因阴性Ⅲ期非小细胞肺癌临床治疗决策探讨*

重庆肺癌精准治疗协作组,执笔:杨镇洲¹,李梦侠²,阮志华³

(1. 重庆医科大学附属第二医院肿瘤中心 400010; 2. 陆军特色医学中心肿瘤科, 重庆 400042;

3. 陆军军医大学第一附属医院肿瘤科, 重庆 400038)

[中图法分类号] R73

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2022)01-0001-05

肺癌是发病率和病死率最高的肿瘤,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占 80%~85%,约有 1/3 的 NSCLC 患者确诊时已为Ⅲ期^[1],且大多数患者已失去了最佳手术时机。

Ⅲ期 NSCLC 是一种高度异质性的疾病,患者预后差异较大,其 5 年生存率为 13%~36%^[1]。作为不可切除的Ⅲ期 NSCLC 领域的“破局者”,根治性同步放化疗(concurrent chemo-radiotherapy, cCRT)后使用度伐利尤单抗巩固治疗的模式(PACIFIC 研究)大获成功^[2],相继被多个国内外临床实践指南推荐,并在中国获批为适应证。

PACIFIC 研究结果带来临床选择的同时提出了新挑战,如何在指南和共识的基础上精准筛选优势人群进行有效治疗,充分发挥免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)的抗肿瘤作用? 序贯放化疗(sequential chemo-radiotherapy, sCRT)能否替代 cCRT? 根据程序性死亡配体-1(programmed death ligand-1, PD-L1)表达分层在临床决策中的作用和价值,能否采用免疫治疗作为诱导治疗? 诱导治疗后如何进行动态疗效评价及明确手术指征? 根治性 cCRT 后是否建议手术治疗? 不可切除Ⅲ期 NSCLC 能否采用Ⅳ期 NSCLC 的治疗模式? 面对这样的学术争议和临床困惑,重庆肺癌精准治疗协作组(Chongqing Precision Lung Oncology Group, CPLOG)展开了学术沙龙,进行了“驱动基因阴性Ⅲ期 NSCLC 临床治疗决策探讨”,以期对基层医生的临床实践给予指导。

1 主题背景介绍

李梦侠教授(陆军特色医学中心肿瘤科)

近 30 年来,不可切除Ⅲ期 NSCLC 的研究进展缓慢,主要集中在如何优化放化疗剂量、时机和化疗方案。PACIFIC 研究结果显示,度伐利尤单抗组和安慰剂组患者中位无进展生存期(median progression free survival, mPFS)分别为 16.9、5.6 个月(危害比=0.55,95%可信区间:0.45~0.68),中位总生存期

(median overall survival, mOS)分别达到 47.5、29.1 个月(危害比=0.72,95%可信区间:0.59~0.89),5 年总生存(overall survival, OS)率分别为 42.9%、33.4%^[2]。

PACIFIC 研究成功后针对不可切除Ⅲ期 NSCLC 已开展多项Ⅱ期单臂拓展研究,cCRT 后给予 ICIs 单药(Lun14-179)或 ICIs 联合化疗巩固治疗(DETERRED)或将 ICIs 同步 cCRT(NICOLAS)或 ICIs 序贯 cCRT(AFT-16)或 ICIs 在 cCRT 之前同步和之后(KEYNOTE-799)加入,初步疗效均显示安全可耐受^[3-7]。同时根据 cCRT 结合免疫治疗时机不同正在开展 PACIFIC-2、PACIFIC-5 等Ⅲ期临床研究。因此,驱动基因阴性不可切除Ⅲ期 NSCLC 治疗模式,根据 ICIs 与放化疗的联合方式和顺序可分为 5 种:(1) cCRT 联合 ICIs 模式。cCRT→免疫巩固治疗(如 PACIFIC 研究、LUN14-179 研究)。(2) sCRT 联合 ICIs 模式。sCRT 或 cCRT→免疫巩固治疗(如 PACIFIC5 研究)。(3) ICIs 诱导联合 cCRT 模式。免疫诱导治疗→cCRT→免疫巩固治疗(PACIFIC2 研究)。(4) cCRT 同步 ICIs 模式。cCRT 联合免疫治疗→免疫巩固治疗(DETERRED 研究);诱导化疗→cCRT 联合免疫→免疫巩固治疗(NICOLAS 研究)。(5) ICIs 诱导联合 cCRT 同步 ICIs 模式。cCRT 前免疫诱导联合免疫巩固治疗(AFT-16 研究);免疫治疗联合化疗诱导→cCRT 联合免疫→免疫巩固治疗(KEYNOTE 799)。

2 CPLOG 专家讨论

孙建国教授(陆军军医大学第二附属医院肿瘤科)

Ⅲ期 NSCLC 是最需要 MDT 决策的人群,分为可切除、潜在可切除和不可切除 3 种情况。如果 MDT 评估为可切除,可直接手术切除,也可以采用新辅助化疗或者新辅助免疫治疗再给予手术的治疗选择,本次研讨会主要聚焦在潜在可切除或不可切除Ⅲ期 NSCLC 人群。鉴于 PACIFIC 研究分层分析中,驱

* 基金项目:重庆市重点疾病防治技术攻关研究课题(2019ZX002);重庆市科卫联合医学科研项目(2021MSXM248)。

动基因阳性患者免疫治疗的生存率并未优于对照组,更适合采取靶向治疗,因此不在本次讨论中。

本次研讨会是在 2019 年陆舜教授发表的 III 期 NSCLC 共识框架内,围绕 III 期 NSCLC 人群的治疗策略进行细化和讨论,以完善《共识》中未涉及的临床问题,并给予临床指导^[8]。

首先,对于不可切除/可切除的定义,应考虑实际临床情况。在目前指南和共识定义的不可切除和可切除的基础上增加一条,患者自身意愿、MDT 团队力量、平台设备条件、手术团队实力等因素,由各家医院 MDT 团队综合评估为不可切除/可切除。

其次,需要明确新辅助治疗和转化治疗的定义。新辅助治疗是指在可以完成根治性手术的前提下所进行的全身治疗,目的是提高术后生存率,减少复发率。转化治疗指在不能完成根治性手术的前提下,通过全身治疗使肿瘤分期下降,将不可切除肿瘤转变为可 R0 切除的手术指征。转化治疗适用于潜在可切除的患者,需与可切除患者的新辅助治疗清楚地划开界限^[9]。

马强博士(陆军特色医学中心病理科)

需要强调新辅助免疫治疗的病理评估,指标定义参考 IASLC 多学科建议^[10]。临床医生需告知病理科是否接受新辅助治疗,以便病理科充分取材,区分瘤床中肿瘤存活、肿瘤坏死及基质成分(包括炎症、纤维化)。

邓波教授(陆军特色医学中心胸外科)

临床实践显示,新辅助免疫治疗在一定程度上增加了手术难度,是否增加术后并发症尚有待于进一步证实。Checkmate816 研究是对可手术切除 NSCLC 患者进行新辅助免疫联合化疗的 III 期随机对照试验,2021 年 AACR 及 ASCO 研究结果显示,纳武利尤单抗联合含铂双药化疗对比含铂双药化疗的主要研究终点病理完全缓解(pathological complete response, pCR)率分别为 24.0%、2.2%,次要研究终点主要病理缓解(major pathologic response, MPR)率分别为 36.9%、8.9%,两组人群开胸手术、中转开胸及 90 d 手术并发症相似^[9]。

结合肿瘤缩小情况和阳性淋巴结分布及肺 CT 增强扫描评估血管是否受侵,以及新辅助免疫治疗后行手术治疗的可行性。按照《中国临床肿瘤学会(CSCO)非小细胞肺癌诊疗指南》,不可切除 III 期 NSCLC 患者是指不能完全切除肿瘤、胸腔积液或心包积液癌细胞阳性、淋巴结外膜受侵、淋巴结阳性不能切除的患者;对潜在可切除人群如年龄小于 60 岁、治疗期望值高、肺功能良好者考虑新辅助 ICI 联合化疗。

刘权兴教授(陆军军医大学第二附属医院胸外科)

不可切除 III 期 NSCLC 人群包括 3 种情况,(1)手术技术无法达到根治切除;(2)患者拒绝手术治疗;

(3)即使 ICI 联合化疗后仍无降期行根治切除的可能。对于这类人群建议采用 PACIFIC 研究治疗模式,如果患者不能耐受放疗或拒绝接受放疗,则参考 CSCO 指南按照 IV 期 NSCLC 的治疗原则进行治疗。

吴蔚教授(陆军军医大学第一附属医院胸外科)

对于潜在可切除 III 期 NSCLC 人群,考虑到放疗对于手术的影响,不建议常规给予放疗,而应以化疗或者免疫联合化疗作为首选。无论 PD-L1 表达如何,均建议采用 ICI 联合化疗。

完成 ICI 联合化疗后,经评估降期后行手术根治治疗,术后治疗按照指南推荐,采用辅助化疗为主,根据 IMpower010 研究结果^[11],可采用辅助免疫治疗。

王东教授(陆军特色医学中心肿瘤科)

本次讨论旨在指南和共识的推荐范围内,在已有确定治疗模式下,将人群进行再分层分析,从而解决更多的临床问题。应该强调:首先对 III 期 NSCLC 患者进行精准的病理分期和临床分期;其次,在指南和共识框架内讨论定义不可切除 III 期 NSCLC,包括部分 III A、III B,全部 III C;第三,对于不可切除 III 期 NSCLC,同步放化疗和序贯放化疗仍是主流,免疫治疗只是一种选择模式。总之,根据 PD-L1 分层进行免疫联合治疗,经 MDT 再评估手术指征,保证所有患者不丧失手术的可能性,也保证所有患者不丧失放疗的可能性,从而获得最佳的临床疗效。

对于潜在可切除 III 期 NSCLC 患者,建议采用 PACIFIC 研究的模式。鉴于 PACIFIC 模式在 PD-L1 阴性人群没有显示出生存优势,因此,需要根据 PD-L1 表达水平来对 III 期 NSCLC 进行分层,其中,PD-L1 < 1% 的人群,建议巩固治疗采用 ICI 联合化疗的方式进行,2~4 个周期免疫治疗后给予评估。如为 PR/CR,行手术切除;如为 SD 且 MDT 评估为不可手术者,可采用原方案追加治疗 2 个周期,再评估手术可能性;如为 PD 者,则采用 IV 期 NSCLC 的治疗模式,具体参考 CSCO 指南。

李力副教授(陆军特色医学中心呼吸科)

驱动基因阴性的 III 期 NSCLC 患者主张首先根据 PD-L1 表达水平进行分层(PD-L1 阴性、低表达、高表达)。PD-L1 高表达的 III 期患者建议 ICI 单药或 ICI 联合化疗进行诱导治疗,个人倾向 ICI 联合化疗,行 2~4 个周期治疗后进行 MDT 讨论评估后续治疗,类似 PACIFIC 2 和 AFT-16 模式。不可切除 III 期患者按照 IV 期 NSCLC 治疗,具体参考 CPLOG 第一期^[12]。PD-L1 低表达的 III 期患者选择 NADIM 或 PACIFIC 模式,同时结合 MDT 讨论的决定,对潜在可切除 III 期患者倾向于 ICI 联合化疗的模式,2~4 个周期后需要完善正电子发射断层扫描/电子计算机断层扫描(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)和下一代测序(next-generation sequencing, NGS)检查评估影像学 and 分子病理残

留情况,判断下一步治疗。对不可切除的Ⅲ期患者则采用 PACIFIC 模式。PD-L1 阴性人群不建议采用 PACIFIC 模式。PACIFIC 研究中 PD-L1 表达状态未明者比例较高,试验组和对照组分别为 45.4%(79/174)、65.9%(58/88),其中 PD-L1<1%者,ICIs 巩固未表现出 OS 获益^[2]。因此,PACIFIC 研究在美国和欧洲获批的适应证人群不同,在欧洲只有 PD-L1>1%者才获批。对 PD-L1<1%者建议尝试 KEYNOTE-799 研究的模式。

杨志祥教授(重庆北部宽仁医院肿瘤科)

Ⅲ期 NSCLC 患者是有治愈希望的,准确分期十分重要,需要结合 PET/CT 和不同病理及分子病理肿瘤突变负荷(tumor mutational burden, TMB)、PD-L1 表达等因素综合考量。Ⅲ期潜在可切除 NSCLC 患者的治疗需要全程管理,主张采用 PD-L1 进行患者分层,然后根据 PD-L1 表达状态进行 ICIs 诱导治疗。PD-L1 高表达人群单用 ICIs 诱导即可,PD-L1 表达为 1%~<50%人群采用 ICIs 联合化疗,PD-L1<1%人群可采用 ICIs 联合化疗。对免疫诱导后能降期者可转化为手术治疗,不能转化者接受 cCRT。此外,需要结合患者实际情况进行个体化治疗。如 ICIs 治疗 1~2 个周期后评价临床疗效不佳者是否需要调整治疗方案?是否结合抗血管生成或加入局部治疗,在免疫治疗联合放疗应用时需要考虑放疗技术在放疗靶区、放疗剂量和分割方式等方面的进步,需要进行相应的调整。

谢启超教授(重庆医科大学附属第三医院肿瘤科)

采用免疫诱导治疗的周期数如何考量?KEYNOTE-799 模式行 1 个周期免疫联合化疗进行诱导,随后 2~3 个周期免疫联合放化疗。AFT-16 研究和 PACIFIC 2 采用 4 个周期的免疫诱导。

建议采用动态评估,每 2 周期评估 1 次,连续评估 4 个周期仍不能转化者,则进行后续治疗方案制订,如同步放化疗联合 ICIs 或者序贯放化疗后行 ICIs 治疗。

宫亮教授(陆军军医大学第一附属医院呼吸科)

驱动基因阴性的Ⅲ期 NSCLC 按照潜在可切除和不可切除再分层进行治疗方案制订。总体上尽可能和放疗靠近,如放射性肺炎的发生风险高者,则将放疗延后。

不可切除 NSCLC,根据 PD-L1 的表达状态,若 PD-L1<1%,不考虑 ICIs 单药治疗;若 PD-L1>1%,主张采用 PACIFIC 模式及其延展模式。

对于潜在可切除的人群,可给予免疫诱导治疗,依据 PD-L1 表达水平,分别采用 ICIs 单药、ICIs 双免、ICIs+化疗等方式,同意 2~4 个周期评估。

阮志华教授(陆军军医大学第一附属医院肿瘤科)

对于潜在不可切除Ⅲ期 NSCLC,转化治疗是目标。对于 PD-L1 \geq 50%的人群,ICIs 单药优选,PD-L1 \geq 1%的人群,ICIs 单药和双免疫治疗;无论 PD-L1 的表达情况,ICIs 联合化疗都可以采用。免疫诱导治疗 2~4 个周期后动态评估是非常必要的。对于 CR 者,人群需要进一步细化。如果是明确为病理 CR(pCR),可考虑不行手术治疗;非 pCR 需行手术治疗;对于 PR 者需行手术治疗;对于 SD 者,可继续诱导 2 个周期,原先为 ICIs 单药者可增加化疗,也可增加放疗来缩小肿瘤,然后再行 MDT 评估治疗疗效及根治手术可能性;对于 PD 者,如为原发灶局部进展,转为不可切除人群,需给予根治性放疗,如出现远处转移,则进入Ⅳ期 NSCLC 的治疗模式。

朱宇熹教授(重庆医科大学附属第一医院肿瘤科)

PACIFIC 研究入选患者为优选,对一般情况差、老年、放疗范围大、有Ⅱ级以上放射线肺炎的患者进行了排除,而真实世界患者多种多样。为满足临床需求,围绕 PACIFIC 模式开展众多临床研究。旨在解决放疗范围、时长、分割模式以及放疗与免疫治疗配合时机等问题。另外,目前数据看,PACIFIC 研究的 \geq 3 级肺炎发生率仅 3.6%,而真实世界研究中Ⅲ级及以上肺炎发生率较 PACIFIC 研究增加超过 3 倍,总的肺炎发生率达到 60%以上^[2]。由于免疫治疗和放射治疗都可能诱发间质性肺炎,如何鉴别免疫性肺炎与放射线肺炎,寻找肺炎的临床指标和分子指标,具有重要意义。同时,放射性肺炎实际上是个全程管理的问题,涉及患者身体状况、疾病范围、放射物理、联合用药等各个方面,也需要大量的临床研究来完善诊疗过程。

罗虎博士(陆军军医大学第一附属医院呼吸科)

临床实践中Ⅲ期不可切除 NSCLC 需要考量采用 cCRT 还是 sCRT。个人主张首选 cCRT,但如果放射性肺炎风险高或不容易耐受者可选择 sCRT。对于 cCRT 时化疗方案的选择,依托泊苷联合顺铂(EP)方案是优选,但其化疗剂量必须进行调整;根据 PROCLAIM 研究^[13],非鳞癌患者也可选培美曲赛联合铂剂;此外,紫杉醇联合铂剂方案也可作为候选。需要注意的是,鉴于吉西他滨有较高的放射性肺炎风险,不能作为 cCRT 的化疗方案选择。

犏伟奇教授(重庆市中医院肿瘤科)

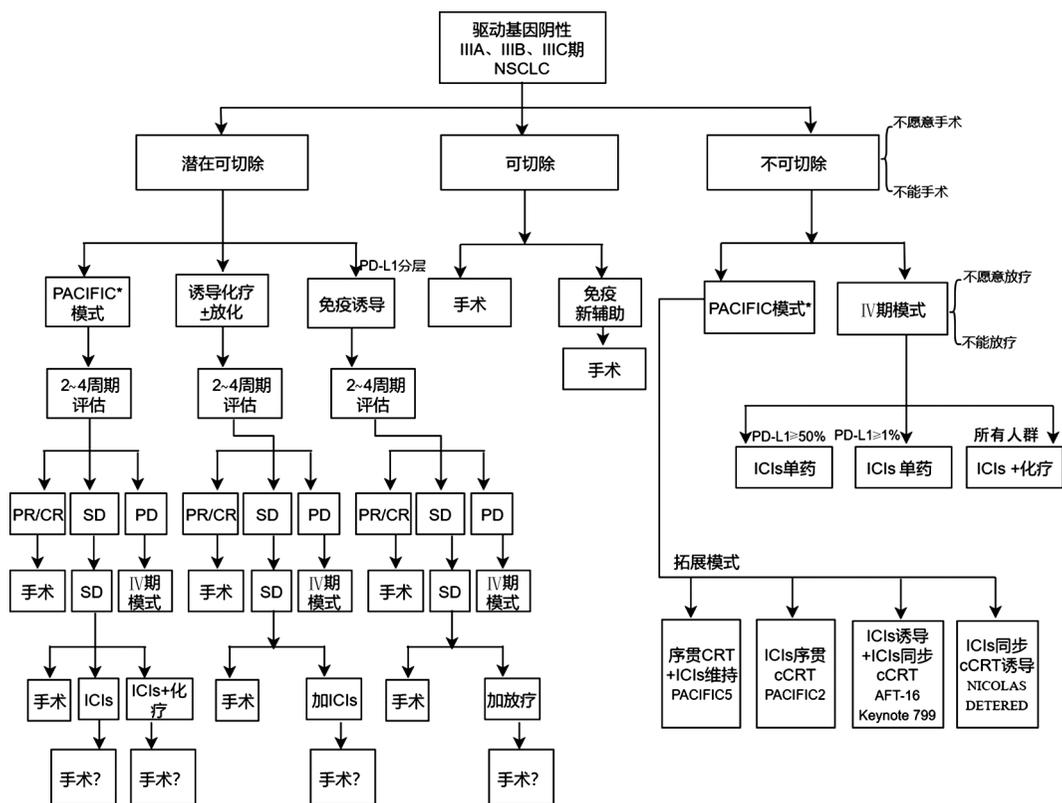
对于驱动基因阴性的不可切除Ⅲ期 NSCLC, PACIFIC 模式中对于放化疗后进展的患者,不能进入到后期 ICIs 巩固治疗的进程中,可能使一部分患者失去了免疫治疗的机会。针对晚期 NSCLC 的Ⅲ期临床研究,纳入了不能进行根治性手术或放疗的不可切除Ⅲ期 NSCLC^[14],如 KEYNOTE042、TASUKI-52、RATONALE 304/307、CAMEL、ORIENT-11/12。因此,不可切除Ⅲ期 NSCLC 患者,如不能耐受放疗或者不愿接受

放疗者,可以当作Ⅳ期 NSCLC 来对待,具体参考 CSCO 指南。

杨镇洲教授(重庆医科大学附属第二医院肿瘤中心)

对于驱动基因阴性的Ⅲ期 NSCLC 如何进行临床决策,CPLOG 基本达成以下专家建议:第一,强调临床分期的科学性。在指南和共识的基础上强调结合临床实际情况进行定义,完善可切除的定义、界定完全不可切除人群。第二,针对不愿意切除或者不可切除人群,在指南和共识的基础上建议增加Ⅳ期 NSCLC 的治疗模式,并根据 PD-L1 的表达进行分层。PD-L1 \geq 50%的人群,接受 ICI 单药治疗;PD-L1 \geq 1%的人群,接受 ICI 单药或 ICI 双免方案;所有人群,都可接受 ICI 联合化疗。同时根据指南推荐的 PACIFIC 模式以及 PACIFIC 延展研究,进行人群细

分,酌情对 ICI 与同步放化疗的联合方式进行个体化分类,根据患者实际情况考量采用序贯或者同步放化疗。第三,重点讨论了潜在可切除人群治疗策略的优化。在 PACIFIC 模式基础上,强调 PD-L1 表达分层的重要性,对于 PD-L1 $<$ 1%人群,巩固治疗宜采用 ICI 联合化疗来完成。对于免疫巩固治疗前,除传统的放化疗之外,可给予 ICI 诱导治疗,对于 PD-L1 \geq 50%的人群,ICI 单药是优选,PD-L1 \geq 1%的人群,接受 ICI 单药或 ICI 双免方案;无论 PD-L1 的表达情况,都可接受 ICI 联合化疗。第四,对于诱导治疗后的临床选择,建议在 2~4 个周期诱导治疗后给予疗效评估,PR/CR 者,行手术治疗;SD 者,MDT 评估为不可手术者,追加 2 个周期原方案治疗或局部放疗,再评估手术的可能性;PD 者,进入Ⅳ期治疗策略。见图 1。



*:PD-L1 $<$ 1%建议 ICI+化疗,2~4 个周期后评估为 SD 则原方案追加 2 个周期。

图 1 驱动基因阴性潜在可切除/不可切除Ⅲ期 NSCLC 治疗决策图

3 结 语

关于不可切除Ⅲ期 NSCLC 人群,目前 PACIFIC 研究的治疗模式已获得 NCCN 和 CSCO 指南推荐,本次 CPLOG 专家讨论,集中反映了重庆地区肺癌诊治专家对研究文献的剖析和凝练,结合自身经验体会进行个体化分析,对于临床实践具有重要指导意义。本专家建议仍有尚未解决的问题及缺乏循证证据的经验分析,需要大规模前瞻性研究来证实。

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,罗虎,鞏伟奇,阮志华,孙

建国,谢启超,杨志祥,杨镇洲,朱宇熹

特邀专家:王东教授(陆军特色医学中心)

特邀嘉宾:刘权兴教授(陆军军医大学第二附属医院)

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] 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.
- [2] SPIGEL D R, FAIVRE-FINN C, GRAY J E, et al. Five-year survival outcomes with durvalumab after chemoradiotherapy in unresectable stage III NSCLC: an update from the PACIFIC trial[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15): 8511.
- [3] DURM G A, JABBOUR S K, ALTHOUSE S K, et al. A phase 2 trial of consolidation pembrolizumab following concurrent chemoradiation for patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer: Hoosier Cancer Research Network LUN 14-179[J]. *Cancer*, 2020, 126(19): 4353-4361.
- [4] LIN S H, LIN Y, MORK I, et al. Phase II trial combining atezolizumab concurrently with chemoradiation therapy in locally advanced non-small cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 26(15): 8512.
- [5] FAIVRE-FINN C, VICENTE D, KURATA T, et al. Four-year survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC—an update from the PACIFIC trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(5): 860-867.
- [6] ROSS H J, KOZONO D E, URBANIC J J, et al. AFT-16: Phase II trial of neoadjuvant and adjuvant atezolizumab and chemoradiation (CRT) for stage III non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15): 8513.
- [7] JABBOUR S K, LEE K H, FROST N, et al. Pembrolizumab plus platinum chemotherapy and radiotherapy in unresectable, locally advanced, stage III NSCLC: KEYNOTE-799[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15): 8512.
- [8] 中国抗癌协会肺癌专业委员会, 中华医学会肿瘤学分会肺癌学组. III 期非小细胞肺癌多学科诊疗专家共识(2019 版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2019, 41(12): 881-884.
- [9] SPICER J, WANG C L, 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.
- [10] 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(5): 709-740.
- [11] WAKELEE H A, ALTORKI N K, ZHOU C C, et al. Mpower010: primary results of a phase III global study of atezolizumab versus best supportive care after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-III A non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15): 8500.
- [12] 孙建国, 李梦侠, 杨镇洲, 等. PD-L1 高表达晚期非小细胞肺癌一线免疫治疗策略的探讨[J]. *第三军医大学学报*, 2020, 42(3): 314-318.
- [13] SENAN S, BRADE A, WANG L H, et al. PROCLAIM: Randomized phase III trial of pemetrexed-cisplatin or etoposide-cisplatin plus thoracic radiation therapy followed by consolidation chemotherapy in locally advanced non-squamous non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(9): 953-962.
- [14] GRANT M J, HERBST R S, GOLDBERG S B, et al. Selecting the optimal immunotherapy regimen in driver-negative metastatic NSCLC[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(10): 625-644.

(收稿日期: 2021-11-18 修回日期: 2021-12-08)