

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2026.07.001

· 专家论坛 ·

新辅助免疫联合化疗后非病理完全缓解的非小细胞肺癌患者的辅助强化治疗策略

姜战胜^a, 徐杰^{b,Δ}, 张真发^b, 潘战宇^a(天津医科大学肿瘤医院, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市肿瘤防治重点实验室, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津市肿瘤免疫与生物治疗重点实验室 a. 中西医结合科; b. 肺部肿瘤科, 天津 300060)



姜战胜 医学博士、主任医师、硕士生导师。学术兼职: 中国抗癌协会第一届安宁疗护专业委员会副主任委员; 天津市抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会主任委员; 天津市抗癌协会中西医结合肿瘤治疗专业委员会候任主任委员。作为第一负责人承担国家自然科学基金青年项目1项、国家卫生健康委医药卫生科技发展研究中心课题1项、天津市中医药重点领域科研项目1项, 参与癌症防治研究国家科技重大专项1项。获授权发明专利3项、实用新型专利2项。研究方向聚焦肿瘤内科靶向治疗、免疫治疗相关进展及耐药机制, 并在分子生物学层面筛选中药等天然药物。临床主要从事恶性肿瘤的内科治疗和中西医结合治疗, 专注于乳腺癌、肺癌、卵巢癌、结肠癌等常见病、多发病。以第一或通信作者身份发表SCI论文30余篇, 被引总次数983次。



徐杰 医学博士、主任医师、硕士生导师。兼任天津市医学会胸外科分会青年委员, 天津市解剖学会理事, 天津市抗癌协会肺癌委员会委员, 中国医药教育协会化疗专业委员会委员, 天津市医疗健康学会肿瘤专业委员会委员, 天津市医疗健康学会老年医学专业委员会委员, 天津市精准医疗学会中西医结合肿瘤精准诊疗与转化专业委员会委员, 天津市生物医学工程学会精准医学技术专业委员会委员, 《癌症》、《临床肺科杂志》、《腹腔镜外科杂志》等杂志编委。主持天津市自然科学基金面上项目1项, 参与国家自然科学基金面上项目4项。主要从事肺恶性肿瘤的基础与转化研究, 临床主要从事肺及纵隔良恶性肿瘤的外科手术及综合治疗。近年来以第一和共同第一作者身份发表SCI论文8篇、通信作者身份发表SCI收录论文1篇, 累计影响因子约20分。



张真发 医学博士、主任医师、教授、博士生导师, 现任天津医科大学肿瘤医院肺部肿瘤科主任(科室负责人)。兼任中国抗癌协会青年理事、中国抗癌协会肺癌专业委员会常务委员、天津市抗癌协会肺癌专业委员会主任委员。主持国家自然科学基金项目“KANK3在肺腺癌附壁状和实体状成分间的作用及机制研究”, 承担了多项国家级、省部级科研课题。主要研究方向为肺癌精准外科治疗, 2018年提出并推广“动脉先行—以动脉为核心的精准亚肺叶切除术体系”, 致力于在根治肿瘤的同时最大限度地保留患者肺功能, 推动了早期肺癌外科手术的技术发展。同时开展肺癌围手术期综合治疗、肺癌手术关键技术等相关研究。临床主要从事肺部肿瘤的外科与综合治疗, 临床经验丰富, 专注于微创外科手术、复杂手术和精准诊疗。近5年来以第一作者或通信作者身份在 *J Clin Oncol*、*Signal Transduct Target Ther* 等国际知名杂志发表SCI论文30余篇。



潘战宇 主任医师, 硕士生导师, 天津市名中医。现任天津医科大学肿瘤医院中西医结合科主任。学术兼职: 中国抗癌协会针灸专业委员会副主任委员、中国中药协会肿瘤药物研究专业委员会常务委员、中国医师协会中西医结合医师分会肿瘤病学专业委员会常务委员。主持和参与多项国家和省部级课题, 发表论文数十篇, 其中SCI收录多篇, 累计影响因子20分以上。主要从事肿瘤内科的综合治疗和中西医结合治疗。依托天津市肿瘤医院的多学科诊疗平台, 推广肿瘤多学科诊疗的分级诊疗和省际合作, 与河北省、内蒙古自治区、山东省多家肿瘤科室或医院交流。组建了天津市中西医结合抗癌联盟, 推广“天津市肿瘤治疗安全年-2020”项目, 始终致力于提升天津市肿瘤治疗水平。

[基金项目] 国家自然科学基金(82274607); 天津市卫健委中医药重点领域科研项目(2024013); 卫生健康科技发展促进项目—肺癌诊疗研究项目(PMY202410110097-041)

[作者简介] 姜战胜, 男, 博士, 主任医师; 徐杰, 男, 博士, 主任医师。Δ为共同第一作者

[通信作者] 张真发; 潘战宇(扫码获取作者通信方式)



[摘要] 新辅助免疫联合化疗(NICT)已成为可切除的非小细胞肺癌(NSCLC)的标准治疗模式,但约80%的患者术后仍存在残留病灶(非病理完全缓解,non-pCR)。这部分患者的长期生存显著低于达到病理完全缓解(pCR)的患者,5年总生存(OS)率约55%,成为当前围手术期治疗的重大挑战。借鉴乳腺癌领域对non-pCR患者实施辅助强化治疗(如恩美曲妥珠单抗、卡培他滨)的经验,本文探讨NSCLC在NICT后non-pCR人群的辅助治疗策略优化路径。重点分析了多种具有潜力的辅助强化手段,包括抗血管生成药物、抗体药物偶联物(ADC)、双特异性抗体(BsAb)、个体化新抗原疫苗及放疗和口服化疗药物等,旨在为清除耐药残留克隆提供新策略。同时提出可根据残留存活肿瘤(RVT)比例对复发风险进行精细分层、基于分子残留病灶(MRD)进行动态监测,建立整合RVT与MRD状态的风险自适应模型,以实现“因人施策”的个体化辅助强化治疗,以期改善non-pCR NSCLC人群的生存预后,并为该领域提供理论依据与研究方向。

[关键词] 非小细胞肺癌;新辅助免疫联合化疗;非病理完全缓解;辅助强化治疗

[中图分类号] R734.2;R730.54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2026)07-0709-10

Adjuvant intensification strategies for non-small cell lung cancer patients with non-pathological complete response after neoadjuvant immunotherapy combined with chemotherapy

Jiang Zhansheng^a, Xu Jie^{b,Δ}, Zhang Zhenfa^b, Pan Zhanyu^a (a. Department of Integrated Chinese and Western Medicine; b. Department of Lung Cancer, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy of Tianjin City, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Immunology and Biotherapy [Tianjin], Tianjin 300060, China)

[Abstract] Neoadjuvant immunotherapy combined with chemotherapy (NICT) has become a standard treatment modality for patients with resectable non-small cell lung cancer (NSCLC). However, approximately 80% of patients still have residual disease (non-pathological complete response, non-pCR) after surgery. These patients exhibit significantly poorer long-term survival compared with those achieving pCR, with a 5-year overall survival rate of approximately 55%, representing a major challenge in current perioperative therapy. Drawing on the successful experience of implementing adjuvant intensification strategies (e.g., ado-trastuzumab emtansine and capecitabine) for non-pCR patients in breast cancer, this article explores the optimization of adjuvant treatment strategies for the non-pCR population following NICT in NSCLC. We focus on analyzing various promising adjuvant intensification approaches, including anti-angiogenic agents, antibody-drug conjugates (ADCs), bispecific antibodies (BsAbs), personalized neoantigen vaccines, radiotherapy, and oral chemotherapy agents, aiming to eradicate drug-resistant residual tumor clones. Furthermore, we propose that fine-grained risk stratification based on the residual viable tumor (RVT) proportion and dynamic monitoring of molecular residual disease (MRD) should be implemented. Establishing a risk-adaptive model integrating RVT and MRD status holds promise for achieving an individualized adjuvant intensification strategy, with the goal of improving survival outcomes for non-pCR NSCLC patients. This review provides a theoretical basis and future research directions for adjuvant intensification in patients with non-pCR NSCLC.

[Key words] non-small cell lung cancer (NSCLC); neoadjuvant immunotherapy combined with chemotherapy (NICT); non-pathological complete response (non-pCR); adjuvant intensification therapy

[Chin J Cancer Biother, 2026, 33(7): 709-718. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2026.07.001]

中国国家癌症中心数据^[1]显示,2022年中国新发肺癌病例数为1 060 600例,其发病率位居所有恶性肿瘤之首。美国癌症学会公布的2025年癌症统计报告^[2]预测,美国新发肺癌病例数为226 650例,仅次于乳腺癌(319 750例)和前列腺癌(313 780例)。其中,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占全部肺癌病例的80%~85%,是最常见的病理类型。近年来,随着免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)在晚期NSCLC治疗中的广泛应用,新辅助免疫联合化疗(neoadjuvant immunotherapy combined with chemotherapy, NICT)

逐步成为可切除的NSCLC围手术期治疗的重要模式。多项随机对照试验证实,NICT可有效提高患者病理完全缓解(pathological complete response, pCR)率、延长无事件生存期(event-free survival, EFS),进而改善远期总生存期(overall survival, OS)^[3]。

目前,CheckMate 816^[4]、KEYNOTE-671^[5]、AEGEAN^[6]和CheckMate 77T^[7]等多项临床研究支持NICT的临床价值,推动该治疗模式成为可切除NSCLC的重要新辅助治疗方案。但越来越多的分层分析发现,NICT的生存获益存在显著人群异质性,pCR患者的获益最为突出。在乳腺癌领域,针对非病理完全缓解(non-

pathological complete response, non-pCR) 患者的术后辅助强化治疗已成为改善预后的重要策略, 其中HER2阳性^[8]和三阴性^[9]乳腺癌亚型的获益尤为显著。“辅助强化治疗”是指在NICT后, 针对non-pCR高危人群, 将原先疗法更换为疗效更强或机制相异的治疗方案, 以清除残留病灶。然而, 与乳腺癌领域已建立较为成熟的辅助强化治疗策略不同, 可切除NSCLC围手术期免疫治疗研究仍主要聚焦于NICT方案的优化, 针对non-pCR患者的术后辅助强化治疗策略尚缺乏系统研究与临床共识。基于此, 本文围绕可切除NSCLC在NICT后non-pCR患者的诊疗困境、研究现状及未来发展方向展开述评与展望。

1 NSCLC患者NICT的希望与困境

NADIM研究率先证实新辅助化疗联合ICI可显著改善可切除NSCLC患者的病理缓解水平, 开启了NICT模式的探索。该研究^[10-11]共纳入46例可切除IIIA期NSCLC患者, 给予紫杉醇+卡铂标准化疗联合纳武利尤单抗3个周期, 术后辅助阶段继续使用纳武利尤单抗治疗1年。研究结果显示, 在接受手术的患者中pCR率高达63%(26/41), 2年EFS率为77.1%^[10], 3年OS率达91%^[11], 初步验证了NICT模式的潜在临床获益与可接受的安全性。

在此基础上, 后续开展的多项III期对照临床试验(表1)进一步夯实了NICT的临床价值。CheckMate 816^[4]研究扩大了入组范围, 纳入IB(肿瘤最大径≥4 cm)~IIIA期可切除NSCLC患者共358

例, 采用3周期NICT, 且术后不再进行辅助治疗。长期随访显示, 与单纯化疗相比, 新辅助纳武利尤单抗联合化疗可显著提高患者pCR率(24.0% vs 2.2%); 中位随访68.4个月的远期结果显示, 联合治疗组中位EFS(mEFS)也得到显著延长(59.6个月 vs 21.1个月, $HR = 0.68$), 5年OS率同步改善(65.4% vs 55.0%, $HR = 0.72$)^[12], 进一步支持NICT作为可切除NSCLC的重要标准方案。CheckMate 77T^[7]研究在设计上与CheckMate 816略有不同, 入组人群覆盖IIA~IIIB期可切除NSCLC患者, 采用4周期NICT, 术后继续给予纳武利尤单抗辅助。中期分析显示, 纳武利尤单抗联合化疗组可显著提升18个月EFS率(70.2% vs 50.0%, $HR = 0.58$, $P < 0.001$)和pCR率(25.3% vs 4.7%)。

KEYNOTE-671^[5,13]和AEGEAN^[6]两项研究分别探索了帕博利珠单抗和度伐利尤单抗的围手术期应用价值, 两组研究的入组人群均为IIA~IIIB期的可切除NSCLC患者, 采用4周期NICT+术后免疫治疗辅助的方案。KEYNOTE-671结果^[5,13]显示, 联合治疗组与单纯化疗组的pCR率分别为18.1%和4.0%; 2025年ESMO会议(LBA67)公布的5年随访数据显示, 帕博利珠单抗联合化疗组EFS率显著高于安慰剂联合化疗组(49.9% vs 26.5%, $HR = 0.58$)。AEGEAN研究^[6]中, 度伐利尤单抗联合含铂双药化疗组pCR率显著高于安慰剂组(17.2% vs 4.3%), 12个月的EFS率分别为73.4%和64.5%, 充分验证了不同PD-1/PD-L1抑制剂在NICT方案中的普适性获益。

表1 免疫新辅助III期临床研究的结果汇总

试验名称	试验药物	pCR率	2年EFS率	5年EFS率	5年OS率
CheckMate 816	纳武利尤单抗联合化疗	24.0%	63.8%	49.2%	65.4%
	单纯化疗	2.2%	45.3%	34.4%	55.0%
CheckMate 77T	纳武利尤单抗联合化疗	25.3%	67.0%	—	—
	单纯化疗	4.7%	44.0%	—	—
KEYNOTE-671	帕博利珠单抗联合化疗	18.1%	62.4%	49.9%	64.6%
	单纯化疗	4.0%	40.6%	26.5%	53.6%
AEGEAN	度伐利尤单抗联合化疗	17.2%	63.3%	—	—
	单纯化疗	4.3%	52.4%	—	—

“—”, 尚未报道。

尽管NICT已成为可切除NSCLC的标准治疗方案, 有效改善了部分患者的远期预后, 但其生存获益仍存在显著的人群异质性。以CheckMate 816^[4]为例: 纳武利尤单抗联合化疗组中, pCR患者的2年EFS率高达93%, 而non-pCR患者仅为58%, 与单纯化疗组中的non-pCR患者EFS率(52%)仅差6%。5年随访数据^[12]进一步印证了上述结论, 纳武利尤单抗联合化

疗组中pCR人群的5年OS率高达95.3%, 而non-pCR人群5年OS率仅为55.7%, 与单纯化疗组中non-pCR人群的5年OS率(53.9%)差异较小。结合表1数据, 各研究免疫联合化疗组pCR率仅为17.2%~25.3%, 即近80%的患者未达到pCR, 仍存在较高复发风险。因此, 针对这一庞大的non-pCR人群, 如何改善其长期生存困境已成为亟待解决的临床问题。

2 “他山之石”:乳腺癌新辅助治疗后 non-pCR 患者的辅助治疗模式和成功经验

在实体瘤围手术期治疗领域,乳腺癌率先开展了新辅助治疗后 non-pCR 人群的辅助强化干预探索,有效改善了残留病灶患者的不良预后,为 non-pCR NSCLC 人群的治疗优化提供了重要的临床参考依据。在针对 HER2 阳性乳腺癌和 HER2 阴性乳腺癌 non-pCR 人群的辅助治疗探索过程中, KATHERINE^[8,14] 和 CREATE-X^[9] 两项标志性研究均取得了阳性结果,证实了术后治疗药物转换强化策略的临床价值。

KATHERINE 研究^[8] 聚焦 HER2 阳性乳腺癌 NICT 后残留病灶人群,入组患者术前均接受以曲妥珠单抗为主的抗 HER2 靶向联合新辅助化疗,针对治疗后 non-pCR 的患者进行随机分组干预。研究共纳入 1 486 例患者,对照组术后继续采用曲妥珠单抗辅助治疗,试验组则更换为抗 HER2 抗体药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC) 恩美曲妥珠单抗进行辅助强化治疗。研究主要终点为无浸润性疾病生存期(invasive disease-free survival, iDFS),结果显示,短期随访中,恩美曲妥珠单抗强化组的 3 年 iDFS 率显著优于曲妥珠单抗组(88.3% vs 77.0%, $HR = 0.50, P < 0.001$)。该研究中位随访 8.4 年的长期数据显示,曲妥珠单抗组的 7 年 iDFS 率为 67.1%,而恩美曲妥珠单抗强化组 7 年 iDFS 率高达 80.8%,有效降低了 34% 的疾病复发风险($HR = 0.66, P = 0.003$)。上述结果证实,对于 HER2 阳性乳腺癌 non-pCR 的患者,术后更换新型 ADC 药物进行强化治疗较继续单抗治疗可带来更好的长期预后。德曲妥珠单抗是一种新型的抗 HER2 类 ADC 药物,最近的临床试验 DESTINY-Breast05^[15] 结果显示,在 non-pCR 的患者中德曲妥珠单抗的疗效优于恩美曲妥珠单抗,3 年 iDFS 率分别是 92.4% 和 83.7%,进一步证实其在 non-pCR 患者治疗中的临床应用价值。

CREATE-X 研究^[9] 则针对 HER2 阴性乳腺癌人群,验证了传统化疗药物卡培他滨在 non-pCR 患者术后辅助强化治疗中的应用价值。该研究共纳入 887 例术前接受过含紫杉醇及蒽环类药物化疗的患者,在标准术后治疗的基础上,试验组接受 6~8 个周期的辅助卡培他滨巩固强化,对照组不予额外干预。结果显示,术后卡培他滨辅助治疗的 non-pCR 患者 5 年无病生存(disease-free survival, DFS)率(74.1% vs 67.6%, $HR = 0.70, P = 0.01$)与 5 年 OS 率(89.2% vs 83.6%, $HR = 0.59, P = 0.01$)显著改善。这一疗效在复发风险更高的三阴性乳腺癌中更为突出,其 5 年 DFS 率由 56.1% 提升至 69.8% ($HR = 0.58$),提示

了卡培他滨强化方案对三阴性乳腺癌 non-pCR 患者的复发防控价值。

乳腺癌领域的研究为 non-pCR NSCLC 人群治疗优化提供了重要启示。其一,对于 NICT 后存在残留病灶、预后不良的 non-pCR 高危人群,应摒弃术前原有治疗方案,采用换药强化的积极干预策略,从而有效清除微小残留病灶、降低复发转移风险,突破传统维持治疗的疗效瓶颈。其二,辅助强化治疗的药物选择具备多元化可行性,既可选用恩美曲妥珠单抗、德曲妥珠单抗等新型高效靶向 ADC 药物,也可采用卡培他滨等传统化疗药物实现预后改善,无需局限于单一药物类别,核心在于结合肿瘤亚型、患者病情与术前治疗方案,制定个体化、精准化的强化方案。这一治疗思路为破解 NSCLC non-pCR 患者的预后困境,提供了成熟的借鉴范式与创新研究方向。

3 辅助强化策略:药物机制与耐药途径的精准匹配

NICT 后 non-pCR 病灶可能富集在化疗与免疫双重选择压力下筛选、存活下来的耐药克隆亚群,该部分肿瘤细胞能够在免疫抑制性肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中逃避免疫监视^[16],导致残留病灶进展。此类耐药属于典型的获得性耐药,反映了肿瘤细胞在持续的免疫压力下所进行的适应性进化。与原发性耐药相比,获得性耐药涉及 TME 的动态重塑、T 细胞功能的衰竭及肿瘤细胞内在的转录和表观遗传适应,其耐药机制更为复杂且异质性较强。因此,单纯延续术前免疫联合化疗方案难以根除微小残留病灶。结合当前可切除 NSCLC 领域内的药物研发进展与耐药机制特征,适用于 non-pCR 患者的术后辅助强化干预手段已呈现多元化发展趋势,主要包括口服多靶点抗血管酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)(安罗替尼)、化疗药物(长春瑞滨)、ADC 类药物、双特异性抗体(bispecific antibody, BsAb)、mRNA 疫苗及辅助放疗等。

3.1 靶向 TME 正常化:口服抗血管生成药物与化疗药物

3.1.1 抗血管生成药物:安罗替尼

安罗替尼是一种多靶点口服小分子 TKI,主要靶向血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)、成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)、血小板源性生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)等多条血管生成通路,通过诱导肿瘤血管正常化、改善 TME,有效促进 CD8⁺ T 细胞、NK 细胞等肿瘤免疫细胞向肿

瘤浸润^[17],提高肿瘤组织对免疫治疗的应答敏感性,从而有望克服non-pCR肿瘤普遍存在的血管异常和免疫排斥机制。

在晚期PD-L1阳性NSCLC中,安罗替尼联合免疫治疗已显示出较单纯免疫治疗更优的无进展生存获益,提示其具有良好的免疫协同作用^[18]。进一步地,多项围手术期探索研究支持了安罗替尼在可切除NSCLC中的应用潜力。一项研究^[19]显示,在标准NICT方案基础上联合安罗替尼,可使患者pCR率达57.8%,主要病理缓解(major pathologic response, MPR)率达66.7%。本研究团队开展的相关探索也取得了积极结果,张真发教授等^[20]采用派安普利单抗联合安罗替尼的去化疗的新辅助方案,使患者pCR率提升至38.1%,进一步验证了安罗替尼联合免疫方案在提升肿瘤病理缓解、克服治疗抵抗方面的独特优势。基于其协同增效机制与前期临床获益证据,本团队目前正在开展一项单臂II期探索性研究(NCT06352008),探究安罗替尼用于NICT后non-pCR NSCLC患者术后辅助强化,其结果有望为该类高危患者提供循证依据。

3.1.2 口服化疗药物:长春瑞滨

口服化疗药物是术后辅助治疗的候选方案之一,其给药模式便捷、患者依从性较高,且无需反复住院给药,可有效降低医疗资源消耗、减轻患者治疗负担,适合长期维持或强化治疗,相较于传统静脉化疗具备显著优势。长春瑞滨联合铂类方案是NSCLC术后辅助治疗的临床常用方案之一^[21-22],由于当前的NICT多选用紫杉醇或培美曲塞联合铂类,药物作用机制相对集中,而长春瑞滨作用靶点为肿瘤细胞微管系统,与前述药物无交叉耐药性,从药理学层面具备新辅助后换药强化的合理性与可行性。多项临床研究进一步验证了口服长春瑞滨的临床安全性与有效性,有研究^[23]证实,口服长春瑞滨联合信达单抗作为PS 2分或老年NSCLC患者的一线治疗,可获得9.1个月的mPFS,且整体安全可控,耐受性良好。此外,节拍化疗(metronomic chemotherapy)作为规范化口服给药策略,可通过低剂量、高频次的给药模式发挥持续抗肿瘤增殖、抑制异常血管生成及重塑TME的多重作用,能够持续抑制残留微小病灶,从机制上降低肿瘤远期复发转移风险。葡萄牙的一项回顾性研究^[24]也证实,节拍式口服长春瑞滨化疗在NSCLC患者中耐受性良好。

3.2 消除肿瘤异质性与免疫重编程:ADC

ADC是肿瘤精准治疗领域的创新生物制剂,由单克隆抗体、可裂解连接子与细胞毒性载荷三部分偶联而成,可依托单克隆抗体的靶向特异性精准识别

肿瘤细胞表面抗原,经内吞作用进入肿瘤细胞后释放细胞毒性药物,实现对靶细胞的精准杀伤^[25-27]。相较于其他药物,ADC的核心优势不仅在于精准定位,更在于其“旁观者效应”。对于肿瘤组织内抗原表达阴性、存在异质性的耐药肿瘤亚群,ADC类药物释放的细胞毒性分子可通过细胞间隙扩散,杀伤邻近未表达靶点的肿瘤细胞,这一特性使其能够有效清除NICT后残留的耐药克隆,克服肿瘤细胞抗原表达不均带来的治疗局限性,是目前non-pCR患者辅助强化治疗中具有应用前景的药物类别之一。当前NSCLC领域的ADC类药物研发聚焦TROP-2、HER3和PD-L1三大核心靶点,各类靶向ADC药物均展现出抗耐药活性。

3.2.1 TROP-2 ADC:sac-TMT与德达博妥单抗

TROP-2是一种在NSCLC细胞表面广泛高表达的跨膜糖蛋白,已成为ADC药物的理想靶点。德达博妥单抗是靶向TROP-2的代表性ADC药物之一。TROPION-Lung01研究^[28]纳入既往接受过一线免疫联合化疗的晚期/转移性NSCLC患者,对比了德达博妥单抗与多西他赛的疗效。结果显示,德达博妥单抗可显著改善患者PFS(mPFS:4.4个月 vs 3.7个月, $HR = 0.75, P = 0.004$),但OS未见显著获益(mOS:12.9个月 vs 11.8个月, $HR = 0.94, P = 0.530$)。芦康沙妥珠单抗(sac-TMT, MK-2870 或 SKB264)是中国自主研发的另一款TROP-2 ADC药物,联合ICI在晚期NSCLC一线治疗中已显示出显著疗效。OptiTROP-Lung01研究^[29]显示,sac-TMT联合PD-L1抗体一线治疗驱动基因阴性晚期NSCLC的ORR达66.7%,DCR为92.1%,mPFS尚未达到。OptiTROP-Lung05研究^[30]进一步证实,sac-TMT联合帕博利珠单抗较帕博利珠单抗单药显著延长PFS(mPFS:未达到 vs 5.7个月, $HR = 0.35, P < 0.0001$),12个月PFS率分别为62.4%与29.0%,ORR分别为70.2%与42.0%。值得注意的是,默沙东已发起一项III期临床试验(NCT06312137),旨在探索帕博利珠单抗联合sacituzumab tirumotecan(简称sac-TMT,又称MK-2870/SKB264)用于NICT后non-pCR NSCLC患者的术后辅助强化治疗,以帕博利珠单抗单药为对照,该研究有望为该类高危人群的ADC强化治疗提供循证依据。

3.2.2 HER3 ADC: patritumab deruxtecan 和 izalontamab brengitecan

HER3异常激活是NSCLC免疫耐药、靶向耐药的核心机制之一,在NICT后残留耐药病灶中高表达,成为辅助强化治疗的重要靶点。Patritumab deruxtecan是靶向HER3的代表性ADC药物。在EGFR

突变及野生型 NSCLC 中均表现出良好的抗肿瘤活性^[31-32]。一项纳入 47 例经铂类化疗、免疫治疗的晚期 NSCLC 患者的研究^[31]显示, patritumab deruxtecan 治疗后患者的 ORR 可达 27.7%, 中位缓解持续 8.1 个月, mPFS 为 5.5 个月, mOS 长达 15.2 个月。该药物在经化疗和免疫治疗后进展的晚期 NSCLC 中显示活性, 为 NICT 后残留病灶的辅助强化提供了潜在选择。izalontamab brengitecan 是一种 EGFR/HER3 的 BsAb 类 ADC, 目前已在免疫耐药鼻咽癌中展现出了疗效^[33]。一项 I/II 期研究^[34]纳入 171 例既往 EGFR-TKI 治疗后进展的 EGFR 突变晚期 NSCLC 患者, 结果显示 ORR 为 47.4%, DCR 为 81.3%, mPFS 为 6.9 个月, mOS 为 24.8 个月; 其中未接受过化疗的患者 ORR 达 56.0%, mPFS 为 12.5 个月。上述数据显示, izalontamab brengitecan 在 EGFR 突变耐药人群中具有活性, 为 HER3 通路异常且潜在多重耐药的 non-pCR 患者提供了强化治疗选择。

3.2.3 PD-L1 ADC: HLX43 与 PF-08046054

PD-L1 作为免疫治疗的核心靶点, 在耐药残留肿瘤细胞中持续异常表达, 靶向 PD-L1 的 ADC 药物可实现靶点精准识别与局部杀伤。HLX43 是中国新兴研发的靶向 PD-L1 的 ADC, 由全人源 IgG1 抗 PD-L1 抗体与连接子-拓扑异构酶抑制剂荷载偶联而成。2025 年 ASCO 年会公布的 Ib 期临床数据^[35]显示, 在既往接受过免疫治疗及铂类化疗失败的 NSCLC 患者(中位治疗线数为 3 线)中, 采用 2 mg/kg 剂量的 HLX43 治疗仍能实现 38.1% 的 ORR, mPFS 延长至 5.4 个月, 甚至在预后极差的脑转移亚组中, 疾病控制率达 100%, 展现出令人鼓舞的初步疗效和安全性。PF-08046054 (SGN-PDL1V) 是辉瑞公司研发的靶向 PD-L1 ADC, 目前正在开展一项 III 期临床研究(NCT07144280), 对比该 ADC 与多西他赛用于经一线免疫治疗后耐药的晚期 NSCLC 患者的疗效与安全性。

3.3 靶向多重耐药通路: BsAb

BsAb 可同时特异性结合两个不同的抗原靶点, 凭借其双重靶向机制, 既可桥联免疫细胞与肿瘤细胞, 强化机体对肿瘤的识别和杀伤能力^[36], 又可通过阻断多条免疫抑制通路来克服单一免疫检查点抑制剂治疗的耐药问题。单一 ICI 易产生免疫耐药, 部分原因是 TME 中存在多种免疫抑制信号通路。BsAb 能够同时靶向两种或多种免疫抑制通路, 如 PD-1/PD-L1 与 VEGF、TGF- β 受体等, 从而增强抗肿瘤免疫应答, 提高治疗效果。

3.3.1 PD-1/VEGF BsAb: 依沃西单抗

依沃西单抗(AK112)是临床应用相对成熟的 PD-1/VEGF BsAb 类药物, 可同时阻断 PD-1 和 VEGF 信

号通路, 一方面可恢复耗竭 T 细胞的抗肿瘤免疫功能, 另一方面可改善肿瘤免疫抑制微环境, 抑制肿瘤血管生成, 这种双重机制的协同作用, 尤其适配 non-pCR 患者血管紊乱、免疫逃逸的耐药特征, 是围手术期辅助强化的可选药物。HARMONi-2 研究^[37]纳入 PD-L1 阳性的晚期 NSCLC 患者, 将依沃西单抗与帕博利珠单抗单药治疗进行了“头对头”的比较, 结果显示依沃西单抗可显著延长患者 PFS(11.1 个月 vs 5.8 个月, $HR = 0.51, P < 0.0001$)。HARMONi-6 研究^[38]针对初治的晚期鳞状 NSCLC 患者, 对比依沃西单抗联合化疗和替雷利珠单抗联合化疗, 结果显示 BsAb 联合方案可显著延长 PFS(11.1 个月 vs 6.9 个月, $HR = 0.60, P < 0.0001$), 且 PFS 获益不受 PD-L1 表达状态影响。

3.3.2 PD-L1/TGF- β BsAb: SHR-1701

TGF- β 是 TME 中关键的免疫抑制因子, 可诱导 T 细胞功能耗竭、促进肿瘤纤维化与侵袭转移, 是 NICT 后免疫耐药的重要驱动因素。而 SHR-1701 可同时靶向阻断 PD-L1 免疫检查点通路并阻断 TGF- β 抑制通路, 有助于解除双重免疫抑制, 弥补了单一 PD-1/PD-L1 抑制剂无法逆转 TGF- β 介导微环境耐受的短板。这种双靶向策略有效克服了 TME 驱动的免疫抑制, 预示其在清除 non-pCR 残留病灶方面的潜力。一项 II 期试验^[39]评估了新辅助 SHR-1701 联合或不联合化疗, 继以手术或放疗, 再行巩固 SHR-1701 治疗不可切除 III 期 NSCLC 的疗效。结果显示, 接受新辅助联合治疗队列的 97 例患者的 ORR 为 58%, 18 个月 EFS 率为 56.6%。该研究中 27 例接受手术切除的患者, MPR 率达 44%(12/27), pCR 率达 26%(7/27), 且手术患者 18 个月 EFS 率为 74.1%。

3.4 免疫原性重塑: 个体化新抗原疫苗

mRNA-4157(V940)是一种基于 mRNA 技术的个体化肿瘤疫苗, 最多可靶向 34 种特异性肿瘤新抗原, 诱导 T 细胞应答并增强抗肿瘤活性^[40]。I 期研究^[41]在 NSCLC 和皮肤黑色素瘤患者中并未观察到 4~5 级严重毒性或剂量限制性毒性。II b 期随机对照研究^[42]进一步评估了其临床疗效, 研究纳入 157 例已完全切除的高危皮肤黑色素瘤(IIIB~IV 期)患者, 按 2:1 随机分配接受 mRNA-4157 联合帕博利珠单抗或帕博利珠单抗单药治疗, 结果显示联合治疗组无复发生存(recurrence-free survival, RFS)率优于单药组(18 个月 RFS 率: 79% vs 62%, $HR = 0.561, P = 0.053$), 提示疫苗联合 ICI 可能实现长效抗肿瘤获益。基于上述阳性结果, 该方案已快速拓展至 NSCLC 围手术期领域, 目前帕博利珠单抗联合 mRNA-4157 应用于 NSCLC 的两项前瞻性临床研究正在开展, 分别聚焦于

NICT 后的 non-pCR 人群(NCT06623422)和直接进行术后辅助的人群(INTERpath-002,NCT06077760)。

3.5 局部强化手段: 术后辅助放疗 (post-operative radiotherapy, PORT)

PORT 是 NSCLC 局部残留病灶的核心补救手段, 是局部晚期 NSCLC 治疗的重要组成部分, 尤其是在 III 期患者中获益显著^[43-44]。Lung ART 研究^[45]显示, 传统单纯化疗模式下, IIIA/N2 期 NSCLC 患者进行 PORT 无显著生存获益, 但该研究并未纳入 NICT 治疗人群。目前, NICT 后存在淋巴结残留、病灶浸润残留的 non-pCR 患者能否从 PORT 中获益, 仍缺乏明确临床数据与

共识。针对这一临床问题, 加拿大蒙特利尔大学开展了一项将 PORT 用于 NICT 治疗后 non-pCR 的 II 期 NSCLC 患者的研究(NCT06878274), 预期可将患者 3 年 EFS 提高 15%, 目前该研究正在进行中, 其研究结果有望填补局部残留病灶强化治疗的空白, 为 non-pCR 患者的局部精准干预提供指导。

当前各类新型强化方案的临床潜力已获初步机制研究与阶段性数据支持, 多项针对性前瞻性临床试验正在开展, 为 non-pCR NSCLC 辅助强化治疗的临床应用提供循证依据, 现阶段在研临床试验汇总如表 2 所示。

表2 针对NICT后 non-pCR NSCLC 的在研临床试验汇总

临床试验注册号	研究设计	治疗方案	样本量/例	时间节点 (开始-预期结束)
NCT06352008	II 期, 单臂	口服安罗替尼	64	开始: 2024 年 7 月 预计完成: 2027 年 6 月
NCT06312137	III 期, 随机、开放研究	试验组: 帕博利珠单抗 + Sac-TMT(MK-2870) 对照组: 帕博利珠单抗(单药标准治疗)	780	开始: 2024 年 4 月 预计完成: 2034 年 10 月
NCT06623422	III 期, 随机、双盲研究	试验组: 帕博利珠单抗 + V940(mRNA-4157) 对照组: 帕博利珠单抗 + 安慰剂	680	开始: 2024 年 10 月 预计完成: 2038 年 1 月
NCT06878274	II 期, 随机对照研究	试验组: PORT 针对受累淋巴结区域 对照组: 无放疗	80	开始: 2025 年 5 月 预计完成: 2030 年 2 月

4 精准医学指导下的未来辅助强化治疗原则

未来的辅助强化治疗探索必须建立在精准的患者分层和动态疗效监测之上, 将病理风险量化和分子残留病灶(molecular residual disease, MRD)检测整合到临床试验设计中, 实现个体化治疗。

4.1 整合病理反应与残留存活肿瘤(residual viable tumor, RVT)指导治疗强度

RVT 作为一种连续的定量指标, 在预测辅助治疗后的复发风险方面具有效力。已有研究^[46]证实, RVT 可更精准预测纳武利尤单抗联合化疗的患者远期 EFS(AUC = 0.74), 预后分层差异显著: 0~5%、>5%~30%、>30%~80% 和 >80% 的 4 组患者 2 年 EFS 率分别为 90%、60%、57% 和 39%, 且 RVT 每增加 1%, EFS 的风险比对应增加 1.7%。上述数据提示病理残留负荷与患者远期生存的密切关系。因此, 未来辅助强化方案的设计需突破单一的 pCR/non-pCR 二元划分模式, 将 RVT 量化分层作为临床试验入组、风险分层及方案制定的核心依据, 针对不同病理反应实施差异化干预。例如, 针对 RVT 在 5%~30% 的患者(中度风险)和 RVT > 30% 的患者(极高风险)设计不同的辅助强化方案强度, 确保最激进的治疗方案只用于具有最高复发风险的 non-pCR 亚组, 从而提高研究效率并避免

过度治疗, 实现疗效与安全性的平衡。其中, 病理学家对残留病灶的精确量化评估, 是辅助强化策略临床转化成功的核心环节。

4.2 循环肿瘤 DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)在辅助强化治疗决策中的核心地位

ctDNA 检测可实现对 MRD 的动态无创评估, 其清除状态与患者远期生存高度相关^[47]。CheckMate 816 研究^[12]的数据显示, 术前实现 ctDNA 清除的 NICT 患者 5 年 OS 率可达 75.0%, 而未清除者的 5 年 OS 率仅为 52.6%, 凸显了 MRD 状态对预后的价值。因此, 动态监测 ctDNA 清除情况, 可为辅助强化治疗的强度和时间设计提供重要参考。术后 ctDNA 持续阳性是 MRD 的明确标志, 可作为辅助强化治疗的重要指征。临床决策中, 即使部分患者术后病理达到 pCR, 若 ctDNA 检测持续阳性, 仍提示存在隐匿性肿瘤残留, 应纳入辅助强化治疗队列。此外, ctDNA 也可用于指导辅助治疗的降阶梯或终止, 规避过度治疗毒性: 对于病理提示 non-pCR 但术后 ctDNA 阴性的患者, 其复发风险显著降低, 可在前瞻性试验中探索降阶梯策略, 以减少不必要的毒性负担。未来围手术期临床试验将以 ctDNA 动态监测为核心, 构建适应性个体化治疗方案, 根据不同时期的分子残留状态动态调整辅助治疗强度与疗程, 最大化优化患者的风险获益比。

结合前述RVT量化病理分层与术后ctDNA分子残留检测,可建立一套适配NICT后non-pCR人群的风险分层与辅助治疗决策模型,整合病理残留负荷与分子残留状态以指导个体化治疗,具体分层与治疗策略见表3。

表3 基于RVT和ctDNA的辅助治疗决策风险分层探索性模型

RVT 分层	MRD 分层	复发风险状态	辅助强化决策	证据与阈值
non-pCR (RVT < 5%)	阴性	低风险/良好生物学行为	标准辅助ICI ± 口服化疗	RVT < 5% 预后接近pCR组(2年EFS率为90%),避免过度治疗。
non-pCR (RVT 5%~30%)	阳性	中高风险/需要强化	强化:口服安罗替尼 + ICI 或换用BsAb治疗	RVT > 5% 风险显著增加,MRD阳性 需中等强度联合模式。
non-pCR (RVT > 30%)	阴性/阳性	极高风险	最高强度强化:ADC + ICI, 或PORT(yPN2 ⁺)	病理残留负荷大,MRD持续阳性者 需最高强度联合模式。

4.3 辅助强化临床试验的设计与关键生物标志物

针对NICT后non-pCR NSCLC人群的辅助强化临床试验,设计应关注以下方面。

(1)精准入组:临床试验需聚焦高危获益人群,优先纳入RVT高残留水平、术后ctDNA阳性的高复发风险non-pCR患者,以确保强化策略在目标人群中得以验证。

(2)生物标志物整合:除RVT和ctDNA作为预后与分层标志物外,还需探索特定的预测性生物标志物,实现机制匹配的精准施治。例如,评估肿瘤组织中TROP-2或HER3的表达水平以预测ADC的疗效,或评估TME中的VEGF水平以预测抗血管类药物的获益。

(3)创新终点:在传统EFS和OS等远期生存终点的基础上,将ctDNA转阴率和TME中免疫细胞浸润的病理学变化(如三级淋巴样结构形成、T细胞表型变化等指标)也应作为重要的早期替代终点与探索性终点,用于快速评估干预方案的免疫重编程效果与抗肿瘤潜力,有望缩短临床试验周期。

5 结 论

non-pCR NSCLC患者普遍存在复发率高、远期预后差的临床困境,是制约围手术期整体疗效提升的关键瓶颈,凸显了优化辅助强化治疗策略的必要性和紧迫性。乳腺癌领域已通过针对non-pCR患者的换药强化模式(引入HER2-ADC、辅助化疗等),显著改善了患者的疾病相关生存终点,为NSCLC辅助强化治疗提供了参考思路。相较于乳腺癌,NSCLC具有更高的肿瘤异质性,其耐药表型、分子特征和免疫微环境存在显著个体差异,单一治疗方案难以适配所有non-pCR人群。NICT后残留病灶是肿瘤在化疗与免疫双重选择压力下形成的适应性耐药克隆,其本质

为肿瘤的适应性进化与免疫逃逸重塑。因此,辅助强化治疗不应被视为简单的“加码”,而是一次利用肿瘤可塑性窗口进行“纠错与重编程”的机会,通过更换非交叉耐药的治疗方案(如ADC、BsAb、疫苗),来暴露和清除这些在免疫压力下产生的、具有高度适应性的残留病灶,实现耐药肿瘤的精准清除与肿瘤微环境的免疫重编程。

展望未来,non-pCR NSCLC的辅助强化治疗有望趋向精准化、分层化、个体化的系统治疗模式,通过整合RVT的量化病理评估和ctDNA的MRD动态监测,实现患者的精细分层和治疗的个体化调整,为差异化治疗方案制定提供客观依据。未来临床试验设计需深度整合病理评估与分子生物标志物,推动新型药物作用机制与明确的免疫耐药通路精准匹配,建立“分层干预、机制互补、动态调整”的围手术期治疗新范式。持续探索与优化,有望改善占比近八成的non-pCR NSCLC患者的长期生存。该方向的深入探索对推动可切除NSCLC围手术期精准治疗体系的发展具有重要价值。

[参 考 文 献]

[1] Han B F, Zheng R S, Zeng H M, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1): 47-53. DOI:10.1016/j.jncc.2024.01.006.

[2] Siegel R L, Kratzer T B, Giaquinto A N, et al. Cancer statistics, 2025 [J]. CA Cancer J Clin, 2025, 75(1): 10-45. DOI:10.3322/caac.21871.

[3] Zhang Q, Duan J, Zhang Y M, et al. Perioperative or neo/adjuvant chemioimmunotherapy versus chemotherapy for resectable non-small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis[J]. Syst Rev, 2025, 14(1): 24. DOI: 10.1186/s13643-025-02767-6.

[4] 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. DOI:10.1056/nejmoa2202170.

- [5] Spicer J D, Garassino M C, Wakelee H, et al. 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 [J]. *Lancet*, 2024, 404(10459): 1240-1252. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01756-2.
- [6] 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. DOI:10.1056/nejmoa2304875.
- [7] Cascone T, Awad M M, Spicer J D, et al. Perioperative nivolumab in resectable lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(19): 1756-1769. DOI:10.1056/NEJMoa2311926.
- [8] Geyer C E Jr, Untch M, Huang C S, et al. Survival with trastuzumab emtansine in residual HER2-positive breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2025, 392(3): 249-257. DOI:10.1056/NEJMoa2406070.
- [9] Masuda N, Lee S J, Ohtani S, et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(22): 2147-2159. DOI:10.1056/nejmoa1612645.
- [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(11): 1413-1422. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30453-8.
- [11] Provencio M, Serna-Blasco R, Nadal E, et al. Overall survival and biomarker analysis of neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in operable stage IIIA non-small-cell lung cancer (NADIM phase II trial) [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(25): 2924-2933. DOI: 10.1200/jco.21.02660.
- [12] Forde P M, Spicer J D, Provencio M, et al. Overall survival with neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2025, 393(8): 741-752. DOI:10.1056/nejmoa2502931.
- [13] 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. DOI:10.1056/NEJMoa2302983.
- [14] Von Minckwitz G, Huang C S, Mano M S, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(7): 617-628. DOI:10.1056/NEJMoa1814017.
- [15] Loibl S, Park Y H, Shao Z M, et al. Trastuzumab deruxtecan in residual HER2-positive early breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2026, 394(9): 845-857. DOI:10.1056/nejmoa2514661.
- [16] Marinello A, Borgeaud M, Weiner M, et al. Primary and acquired resistance to immunotherapy with checkpoint inhibitors in NSCLC: from bedside to bench and back[J]. *BioDrugs*, 2025, 39(2): 215-235. DOI:10.1007/s40259-024-00700-2.
- [17] Yang Y L, Li L, Jiang Z S, et al. Anlotinib optimizes anti-tumor innate immunity to potentiate the therapeutic effect of PD-1 blockade in lung cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(12): 2523-2532. DOI:10.1007/s00262-020-02641-5.
- [18] Zhong H, Wang J, Yang R X, et al. Benmelstobart plus anlotinib versus pembrolizumab as first-line treatment for PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (CAMPASS): a blinded, randomised, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2026, 27(4): 419-431. DOI:10.1016/S1470-2045(26)00049-5.
- [19] Duan H T, Shao C J, Luo Z L, et al. Perioperative sintilimab and neoadjuvant anlotinib plus chemotherapy for resectable non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial (TD-NeoFOUR trial) [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9: 296. DOI:10.1038/s41392-024-01992-0.
- [20] Wang M, Liu W R, Guo H B, et al. Perioperative penpulimab-based combination therapy in patients with resectable non-small cell lung cancer (ALTER-L043): an open-label, multicenter, randomized, phase II trial[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2026, 11: 21. DOI: 10.1038/s41392-025-02544-w.
- [21] Douillard J Y, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage I B-III A non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2006, 7(9): 719-727. DOI:10.1016/S1470-2045(06)70804-X.
- [22] Douillard J Y, Tribodet H, Aubert D, et al. Adjuvant cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer: subgroup analysis of the lung adjuvant cisplatin evaluation[J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(2): 220-228. DOI:10.1097/JTO.0b013e3181c814e7.
- [23] Su W Z, Li J Q. Clinical efficacy and safety of sintilimab plus oral vinorelbine as first-line treatment for newly diagnosed stage III B-IV nonsmall cell lung cancer patients with performance status 2 or age ≥ 75 years[J]. *Anti Cancer Drugs*, 2025, 36(5): 401-407. DOI: 10.1097/cad.0000000000001699.
- [24] Estevinho F, Gomes R, Hasmucrai D, et al. Metronomic oral vinorelbine in a real-world population of advanced non-small cell lung cancer patients[J]. *Pulmonology*, 2022, 28(5): 368-375. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2020.09.003.
- [25] Pettinato M C. Introduction to antibody-drug conjugates[J]. *Antibodies*, 2021, 10(4): 42. DOI:10.3390/antib10040042.
- [26] Walko C M, West H J. Antibody drug conjugates for cancer treatment [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(11): 1648. DOI:10.1001/jamaoncol.2019.3552.
- [27] Chau C H, Steeg P S, Figg W D. Antibody-drug conjugates for cancer[J]. *Lancet*, 2019, 394(10200): 793-804. DOI:10.1016/S0140-6736(19)31774-X.
- [28] Ahn M J, Tanaka K, Paz-Ares L, et al. Datopotamab deruxtecan versus docetaxel for previously treated advanced or metastatic non-small cell lung cancer: the randomized, open-label phase III TROPION-Lung01 study[J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(3): 260-272. DOI:10.1200/jco-24-01544.
- [29] Hong S D, Wang Q M, Cheng Y, et al. First-line sacituzumab tirumotecan with tagitanlimab in advanced non-small-cell lung cancer: a phase 2 trial[J]. *Nat Med*, 2025, 31(11): 3654-3661. DOI: 10.1038/s41591-025-03883-5.
- [30] Xiong A W, Yao W X, Zheng W, et al. Sacituzumab tirumotecan plus pembrolizumab versus pembrolizumab in PD-L1-positive advanced non-small-cell lung cancer (OptiTROP-Lung05): interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2026, 407(10548): 2578-2580. DOI:10.1016/S0140-6736(26)00968-2.
- [31] Steuer C E, Hayashi H, Su W C, et al. Patritumab deruxtecan (HER3-DXd; MK-1022) in non-small cell lung cancer after platinum-based chemotherapy and immunotherapy[J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(25): 2816-2826. DOI:10.1200/jco-24-02744.
- [32] Yu H A, Baik C, Kim D W, et al. Translational insights and overall survival in the U31402-A-U102 study of patritumab deruxtecan

- (HER3-DXd) in EGFR-mutated NSCLC[J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(5): 437-447. DOI:10.1016/j.annonc.2024.02.003.
- [33] Yang Y P, Zhou H Q, Tang L Q, et al. Izalontamab brengitecan, an EGFR and HER3 bispecific antibody-drug conjugate, versus chemotherapy in heavily pretreated recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study in China[J]. *Lancet*, 2025, 406(10516): 2235-2243. DOI:10.1016/S0140-6736(25)01954-3.
- [34] Hong S D, Wang Y S, Zhao H Y, et al. Izalontamab brengitecan (Iza-bren; BL-B01D1), a first-in-class EGFR-HER3 bispecific antibody-drug conjugate, for patients with EGFR-mutated NSCLC: pooled analysis of phase I and phase II trials[J]. *Ann Oncol*, 2026, 37(6): 813-824. DOI:10.1016/j.annonc.2026.01.009.
- [35] Wang J, Wan R, Zeng S, et al. A phase I clinical study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetic characteristics of HLX43 (anti-PD-L1 ADC) in patients with advanced/metastatic solid tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(16_suppl): 3025. DOI: 10.1200/jco.2025.43.16_suppl.3025.
- [36] Esfandiari A, Cassidy S, Webster R M. Bispecific antibodies in oncology[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(6): 411-412. DOI: 10.1038/d41573-022-00040-2.
- [37] Xiong A W, Wang L, Chen J H, et al. Ivonescimab versus pembrolizumab for PD-L1-positive non-small cell lung cancer (HARMONi-2): a randomised, double-blind, phase 3 study in China [J]. *Lancet*, 2025, 405(10481): 839-849. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)02722-3.
- [38] Chen Z W, Yang F, Jiang Z, et al. Ivonescimab plus chemotherapy versus tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment for advanced squamous non-small-cell lung cancer (HARMONi-6): a randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2025, 406(10515): 2078-2088. DOI:10.1016/S0140-6736(25)01848-3.
- [39] Zhou Q, Pan Y, Yang X N, et al. Neoadjuvant SHR-1701 with or without chemotherapy in unresectable stage III non-small-cell lung cancer: a proof-of-concept, phase 2 trial[J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(7): 1258-1267.e2. DOI:10.1016/j.ccell.2024.05.024.
- [40] Zoroddu S, Bagella L. Next-generation mRNA vaccines in melanoma: advances in delivery and combination strategies[J]. *Cells*, 2025, 14(18): 1476. DOI:10.3390/cells14181476.
- [41] Gainor J F, Patel M R, Weber J S, et al. T-cell responses to individualized neoantigen therapy mRNA-4157 (V940) alone or in combination with pembrolizumab in the phase I KEYNOTE-603 study[J]. *Cancer Discov*, 2024, 14(11): 2209-2223. DOI: 10.1158/2159-8290.cd-24-0158.
- [42] Weber J S, Carlino M S, Khattak A, et al. Individualised neoantigen therapy mRNA-4157 (V940) plus pembrolizumab versus pembrolizumab monotherapy in resected melanoma (KEYNOTE-942): a randomised, phase 2b study[J]. *Lancet*, 2024, 403(10427): 632-644. DOI:10.1016/S0140-6736(23)02268-7.
- [43] Spigel D R, Faivre-Finn C, Gray J E, et al. Five-year survival outcomes from the PACIFIC trial: durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(12): 1301-1311. DOI:10.1200/jco.21.01308.
- [44] Lu S, Kato T, Dong X R, et al. Osimertinib after chemoradiotherapy in stage III EGFR-mutated NSCLC[J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(7): 585-597. DOI:10.1056/nejmoa2402614.
- [45] Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F, et al. Postoperative radiotherapy versus no postoperative radiotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer and proven mediastinal N2 involvement (Lung ART, IFCT 0503): an open-label, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(1): 104-114. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00606-9.
- [46] Deutsch J S, Cimino-Mathews A, Thompson E, et al. Association between pathologic response and survival after neoadjuvant therapy in lung cancer[J]. *Nat Med*, 2024, 30(1): 218-228. DOI: 10.1038/s41591-023-02660-6.
- [47] Normanno N, Morabito A, Rachiglio A M, et al. Circulating tumour DNA in early stage and locally advanced NSCLC: ready for clinical implementation? [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2025, 22(3): 215-231. DOI:10.1038/s41571-024-00985-w.

[收稿日期] 2026-05-05

[修回日期] 2026-06-21

[本文编辑] 陈怡宁