



乔贵宾 中山大学肿瘤学博士,德国石荷州大学医学博士,博士研究生导师,现任广东省人民医院胸外科行政主任,主任医师。兼任广东省医疗行业协会胸外科管理分会副主任委员,广东省医师协会胸外科分会副主任委员,广东省医学会微创外科分会副主任委员,中国研究型医院学会胸外科学专业委员会常委,中国医疗保健国际交流促进会胃食管反流多学科分会常委,中国医师协会胃食管反流分会委员,中国医师协会内镜分会胸腔镜学组委员,中国抗癌协会肺癌专业委员会委员,中华医学会肿瘤学分会肺癌学组委员。擅长胸部肿瘤微创外科手术和多学科综合治疗,研究方向为肺癌、食管癌等胸部肿瘤的早期筛查,血液检测,转移机制和治疗耐药等。现为 Journal of Thoracic Disease、《中国微创外科杂志》、《国际肿瘤学杂志》编委。发表学术论文 100 余篇,主编专著 3 部,获广东省科技进步二等奖 1 项,三等奖 1 项。

## EGFR 敏感突变 II ~ III A 期非小细胞肺癌治疗的研究进展\*

唐勇<sup>①</sup> 乔贵宾<sup>②</sup>

**摘要** 非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)为发病率最高的恶性肿瘤,II ~ III A 期患者为潜在可根治人群。目前,围手术期的标准治疗为化疗,而表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)敏感突变的患者,新辅助或辅助靶向治疗可提高无病生存期(disease free survival, DFS),但是能否带来生存获益,尚未明确。III A(N2)期 NSCLC 患者术后辅助放疗可带来生存获益,而不可手术切除的局部晚期 NSCLC 患者,同步放化疗后 durvalumab 维持治疗成为新标准。在驱动基因突变人群中的免疫治疗还有待于进一步探索,免疫治疗联合化疗可能为方向之一,而抗血管生成治疗不适宜在术后辅助治疗。

**关键词** 非小细胞肺癌 表皮生长因子受体 治疗 进展

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2019.14.812

## Advances in the treatment of patients with stage II - III A non-small cell lung cancer and the EGFR mutation

Yong Tang<sup>1</sup>, Guibin Qiao<sup>2</sup>

Correspondence to: Guibin Qiao; E-mail: guibinqiao@126.com

<sup>1</sup>Department of Thoracic Surgery, General Hospital of Southern Theatre Command of PLA, Guangzhou 510010, China; <sup>2</sup>Department of Thoracic Surgery, Guangdong General Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China

This work was supported by Military Youth Incubation Program (No.15QNP026)

**Abstract** The incidence of non-small cell lung cancer (NSCLC) is the highest among malignant tumors. Stages II to III A patients are potentially treatable. Perioperative chemotherapy is the standard treatment for NSCLC; however, in patients with the EGFR mutation, neoadjuvant or adjuvant targeted therapy can improve disease-free survival (DFS). Despite this, the survival benefit is not clear. Postoperative adjuvant radiotherapy can enhance survival in patients with stage III A (N2) NSCLC. Durvalumab maintenance therapy, after concurrent chemoradiotherapy, has become the new standard for patients with locally advanced and unresectable NSCLC. Immunotherapy requires additional investigation in patients with driver gene mutations, as does the combination of immunotherapy plus chemotherapy. Notably, anti-angiogenesis therapy has failed as a postoperative adjuvant therapy.

**Keywords:** non-small cell lung cancer (NSCLC), epidermal growth factor receptor (EGFR), therapy, advances

近年来,肺癌成为中国发病率和死亡率均位居第 1 位的恶性肿瘤,2018 年国家癌症中心发布的数据显示<sup>[1]</sup>,

中国肺癌每年发病约 78.1 万,死亡约 62.6 万。II ~ III A 期患者为潜在可根治人群,但经过局部联合全身治疗,

作者单位:①南部战区总医院胸外科(广州市 510010);②广东省生命医学科学院,广东省人民医院胸外科

\*本文课题受青年培育孵化项目(编号:15QNP026)资助

通信作者:乔贵宾 guibinqiao@126.com

5年生存率(overall survival, OS)仅为36%~60%<sup>[2]</sup>。围手术期治疗可在术前缩小肿瘤,降低手术难度,清除微小转移灶,提高患者的生存率。对于表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)敏感突变的非小细胞肺癌患者(non-small cell lung cancer, NSCLC),表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor–tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)可显著改善患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS)及生存质量。本文就EGFR敏感突变Ⅱ~ⅢA期NSCLC的研究进展进行综述。

## 1 围手术期化疗

2008年的LACE荟萃分析显示<sup>[3]</sup>,辅助化疗可将患者的5年OS提高5%,从43.5%至48.8%。2014年1项包含了15项研究2 385例ⅠB~ⅢA期患者的Meta分析数据显示<sup>[4]</sup>,新辅助化疗对比无新辅助化疗的患者5年OS增加5%(45% vs. 40%);生存获益主要体现在无复发生存率和至远处转移时间。多项Ⅲ期临床研究证实<sup>[5~7]</sup>,新辅助化疗与辅助化疗获益相似。CSLC0501研究<sup>[8]</sup>比较了中国人群中ⅠB~ⅢA期NSCLC患者新辅助化疗与辅助化疗,结果显示术后辅助化疗组在3、5年无病生存率(disease free survival, DFS)和5年OS均显著优于术前新辅助化疗组(53.4% vs. 40.2%、47.9% vs. 29.9%、57.8% vs. 42.1%,  $P<0.05$ );但两组的5年中位生存期(median overall survival, mOS)相近(7.1年 vs. 4.2年,  $P=0.104$ )。

美国国家癌症数据库(NCDB)显示<sup>[9]</sup>,2006年至2012年间35 134例NSCLC患者的大样本中Ⅱ~Ⅲ期NSCLC患者约50%仅接受手术治疗,40%以上患者接受辅助化疗,新辅助化疗比例不足5%。其中Ⅱ期NSCLC辅助化疗OS为80.8个月,新辅助化疗的OS为67个月,显著优于仅手术治疗患者的51个月;Ⅲ期NSCLC辅助化疗的OS为49个月,新辅助化疗的OS为42个月,亦显著优于仅手术治疗的24.3个月;辅助化疗用于Ⅱ期或Ⅲ期NSCLC均优于新辅助化疗。上述研究提示,无论是新辅助化疗还是辅助化疗,均能给患者带来生存获益。临床实践中Ⅱ~Ⅲ期患者更多是接受辅助化疗,可能辅助化疗较新辅助化疗更优。

## 2 围手术期放疗

对于Ⅰ、Ⅱ期NSCLC患者,手术切除为治愈的最佳选择<sup>[10]</sup>,通常不接受围手术期放疗,患者不可耐受手术除外。25%~40%NSCLC患者属于局部晚期(Ⅲ期)<sup>[11]</sup>,其中ⅢA期NSCLC可分为“可切除”和“不可切除”,确定哪些患者适合接受手术治疗很复杂,潜在可切除肿瘤需要经过多学科团队协作(multiple disciplinary team, MDT)小组评估<sup>[12]</sup>。若纵隔广泛受侵犯,多站N2或N2淋巴结直径 $\geq 3\text{ cm}$ <sup>[10]</sup>,则一般考虑为不

可切除<sup>[13]</sup>。对于可切除的ⅢA期患者需考虑新辅助放疗或辅助放疗,而不可切除的ⅢA期患者同步放化疗是标准方案。

SAKKⅢ期研究<sup>[14]</sup>,对比新辅助放化疗与新辅助化疗在ⅢA/N2期NSCLC患者中的效果。结果显示,无论是无事件生存时间还是总生存时间,新辅助放化疗组比新辅助化疗组均无获益(12.8 m vs. 11.6 m, 37.1 m vs. 26.2 m),提示对于这部分患者,单纯新辅助化疗已足够。一项Meta分析显示<sup>[15]</sup>,新辅助放化疗较新辅助化疗,可提高纵隔淋巴结的病理完全缓解率(pathological complete response, pCR),但OS和DFS无显著性差异。一项Meta分析显示<sup>[16]</sup>,12项研究中8项随机性研究、4项回顾性研究,共纳入2 724例患者,比较新辅助放化疗与新辅助化疗在ⅢA/N2期NSCLC患者中的效果。结果显示,新辅助放化疗能显著增加肿瘤降期率( $P=0.01$ )、纵隔淋巴结的完全缓解率( $P=0.028$ )及局部控制率( $P=0.002$ ),但不能改善OS。亦有一系列的数据支持对ⅢA/N2期患者开展术后辅助放疗(postoperative radiotherapy, PORT)。Robinson等<sup>[17]</sup>对NCDB中2006年至2010年间接受化疔的4 483例pN2期NSCLC进行分析,结果显示PORT显著提高了mOS(45.2个月 vs. 40.7个月,  $P=0.014$ )和5年OS(39.3% vs. 34.8%,  $P=0.014$ ),且多因素分析也提示PORT为独立的预后因素(HR=0.888,  $P=0.029$ )。2010年Lancet发表的荟萃分析<sup>[18]</sup>进一步奠定了术后辅助放疗的地位,并重复生存改善结果,即5年OS绝对获益为4%。美国临床肿瘤学会(ASCO)NSCLC术后辅助治疗指南<sup>[19]</sup>对于ⅢA(N2)期的患者,不推荐常规行辅助放疗。术后需要的多学科评估,权衡N2期患者进行辅助放疗的利弊。

自1990年,同步放化疗就成为不可切除Ⅲ期NSCLC治疗的标准方案,但同步放化疗的不良反应较大,比序贯放化疗增加了20%的3级以上非血液学急性不良反应<sup>[20~21]</sup>。因此,对于同步放化疗因各种原因不可耐受的人群,指南推荐序贯放化疗<sup>[22]</sup>。针对EGFR敏感突变人群,正在开展的随机Ⅱ期研究RTOG210/Alliance31101<sup>[23]</sup>,针对不可切除的Ⅲ期NSCLC患者,存在EGFR敏感突变(19Del或L858R)和(或)棘皮动物微管相关蛋白样4-间变淋巴瘤激酶(echinoderm microtubule associated protein like 4-anaplastic lymphoma kinase, EML4-ALK)融合重排,无EGFR T790M突变,EGFR突变组使用厄洛替尼12周,间变淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)重排组使用克唑替尼12周,并且在靶向药物诱导治疗2周后开始同步放化疗,对照组为同步放化疗。

近年来,在局部晚期NSCLC治疗领域最大的进展,非PACIFIC研究莫属。一项随机对照的国际Ⅲ期

临床研究,针对局部晚期不可切除的Ⅲ期 NSCLC 患者,在至少完成 2 个周期以铂类为基础的同步放化疗后,对比 durvalumab 或安慰剂作为维持治疗的效果,结果显示 durvalumab 对比安慰剂的中位 PFS(median PFS, mPFS) 获得显著延长(16.8 个月 vs. 5.6 个月,  $P < 0.001$ )<sup>[24]</sup>,治疗效果显著。2018 年美国食品药品监督管理局(FDA)批准了 durvalumab 作为不可切除Ⅲ期 NSCLC 同步放化疗后的维持治疗,也被写入美国国立综合癌症网络(NCCN)指南,成为局部晚期 NSCLC 维持治疗的新标准。LUN 14-179<sup>[25]</sup>为不可切除Ⅲ期 NSCLC 同步放化疗后 pembrolizumab 巩固治疗的Ⅱ期研究,研究终点为无转移生存。2018 年 ASCO 报道了安全性,证实同步放化疗后抗 PD-1 免疫巩固治疗的可行性。NICOLAS<sup>[26]</sup>研究为 nivolumab 联合放疗在局部晚期不可切除Ⅲ期 NSCLC 的Ⅱ期研究,主要终点为放疗后 6 个月内无 3 度以上肺炎(CTCAE v4.0)的发生率,次要终点为 1 年无进展生存率等,该研究提供了抗 PD-1 治疗联合同步放化疗的安全性数据,58 例患者的安全性分析显示,89.7% 患者出现不良反应,41.4% 患者出现严重不良反应。所以,对于可切除的ⅢA(N2)期 NSCLC 患者,新辅助放疗不能改善患者 OS,辅助放疗可将 5 年 OS 提高约 4%,尚需多学科评估;对于不可切除的局部晚期 NSCLC 患者,同步放化疗后 Durvalumab 维持治疗成为新标准。

### 3 围手术期靶向治疗

围手术期的靶向治疗曾开展过部分研究,但结果均为失败。早在 2011 年,MSKCC 就报道了一项回顾性研究<sup>[27]</sup>,发现在完全切除的 I ~ Ⅲ期 EGFR 突变阳性的肺腺癌患者中,EGFR-TKI 辅助治疗有延长 DFS 和 OS 的趋势,2 年 DFS(89% vs. 72%,  $P=0.060$ ),2 年 OS(96% vs. 90%,  $P=0.296$ );BR19 为首个前瞻性考察吉非替尼辅助治疗对 NSCLC 患者 OS 影响的研究<sup>[28]</sup>,在 mOS 为 4.7 年的随访期间,未发现两组间在 OS 或 DFS 差异无统计学意义,故于 2015 年终止研究;RADIANT<sup>[29]</sup>研究旨在探索厄洛替尼辅助治疗联合化疗,能否延长完全切除的 I B 期 ~ Ⅲ A 期 EGFR 阳性 NSCLC 患者的 DFS,同样为阴性结果。上述研究存在人群选择的问题,I ~ Ⅱ 期人群比例过高,此部分患者自然生存期长,2 年 DFS 不能反映真实情况,更重要的是两个前瞻性的研究设计时未认识到 EGFR-TKIs 的疗效与 EGFR 基因突变有关,RADIANT 研究仅选择了 EGFR IHC/FISH 阳性患者,所以,会出现阴性结果。国内的相关性研究则充分的考虑了敏感人群的选择,获得阳性结果。

新辅助治疗方面,CTONG1103<sup>[30]</sup>为比较厄洛替尼与 GP 方案新辅助治疗ⅢA(N2)期 EGFR 突变阳性 NSCLC

的随机Ⅱ期研究。初步研究结果显示,新辅助靶向治疗改善ⅢA ~ N2 期 EGFR 阳性 NSCLC 患者的客观缓解率(objective response rate, ORR)为 54.1% vs. 34.3%,尽管 ORR 差异无统计学意义( $P=0.092$ ),但可明显改善显著病理缓解率(major pathologic response, MPR),为 10.7% vs. 0, 手术切除率(83.8% vs. 68.6%), R0 切除率(73.0% vs. 62.9%)及淋巴结降期率(10.8% vs. 2.9%);延长 PFS(21.5 个月 vs. 11.9 个月,  $P=0.003$ )。

辅助治疗方面,ADJUVANT 研究<sup>[31]</sup>将完全性切除Ⅱ ~ ⅢA 期伴 EGFR(+)NSCLC 患者被随机分配至标准铂类化疗组(顺铂第 1 天 75 mg/m<sup>2</sup>+长春瑞滨第 1 和第 8 天为 25 mg/m<sup>2</sup>, 21 天为 1 个疗程,共 4 个疗程)和吉非替尼组(250 mg/天, 2 年)。该研究结果提示,吉非替尼组 DFS 明显优于传统化疗组(28.7 个月 vs. 18.0 个月,  $P=0.005$ )。虽然该研究中患者总体生存数据还未明确,但安全性和生存质量方面均有利于吉非替尼组。而吉非替尼组和传统化疗组总体不良反应的发生率分别为 58% 和 80%;对于两组 3 级或 3 级以上最常见的不良反应中,吉非替尼组为高转氨酶血症(化疗组 2% vs. 0),传统化疗组为中性粒细胞减少症(吉非替尼组 34% vs. 0),白细胞减少症(16% vs. 0)和呕吐(9% vs. 0)。因此,该研究者得出吉非替尼可作为 EGFR(+)NSCLC 患者的一种治疗方案。相似的随机Ⅱ期临床试验 EVEN<sup>[32]</sup>进一步验证了 ADJUVANT 的结果。纳入高风险复发(ⅢA 期)亚洲人群,分为顺铂+长春瑞滨组和厄洛替尼组。与 ADJUVANT 结果相似,EGFR-TKI 组不仅 DFS 优于化疗组(42.4 个月 vs. 20.9 个月,  $P<0.001$ ),而且安全性更优。

由此可见,在选择人群中,新辅助或辅助靶向治疗均可带来 PFS 或 DFS 的获益,可作为临床治疗的选择,若最终能延长患者 OS,则围手术期的靶向治疗将成为新标准。

### 4 围手术期免疫治疗

尽管免疫治疗在早期 NSCLC 新辅助治疗上显示出较好的疾病控制率(disease control rate, DCR)、MPR 及 pCR,且无论是单药还是免疫联合化疗还是双免疫联合,但仅 1 项研究报道了在 EGFR 敏感突变患者中的效果。LCMC3 研究<sup>[33]</sup>,评估 atezolizumab 作为新辅助和辅助治疗用于可切除 NSCLC 患者的作用,2018 年 ASCO 报道了其作为新辅助治疗的数据,35 例患者行手术治疗,32 例疗效可评估患者,6 例未携带 EGFR/ALK 驱动基因突变获得 MPR,2 例存在 EGFR 敏感突变,病理缓解率不足 10%,在所有可评估患者中最低。基于免疫治疗单药在 EGFR 敏感突变患者中的疗效不佳。目前,尚无针对 EGFR 敏感突变患者应用免疫治疗作为新辅助或辅助治疗方面的研究。Impower150 研究显示<sup>[34]</sup>,免疫联

合抗血管生成及化疗的四药联合方案,在EGFR或ALK基因突变阳性患者中显示出较好的疗效。另外,一项关于atezolizumab联合厄洛替尼治疗晚期NSCLC的Ib期研究的长期安全性和临床结果显示<sup>[35]</sup>,ORR为75%(95%CI:51%~91%),中位缓解持续时间(median duration of response,mDOR)为16.7(4~26+)个月,mOS为32.7(32.7~NE)个月,mPFS为15.4(95%CI:8.4~NE)个月。2018年ASCO会议一项SHR-1210联合阿帕替尼<sup>[36]</sup>用于多线治疗失败的晚期非鳞NSCLC I b期研究,纳入27例患者,其中23例为EGFR突变型。该研究两组的阿帕替尼剂量不同,低剂量组的ORR为30.8%,DCR为92.8%;而高剂量组的ORR高达75%,DCR达到100%,但也有较多患者因不良反应停止治疗。经过多线治疗的晚期NSCLC患者一般治疗效果不佳,SHR-1210联合阿帕替尼的ORR超过30%,mPFS达6个月。

上述研究结果提示,单药免疫治疗对于EGFR敏感突变的NSCLC患者效果均不理想;但免疫联合化疗或抗血管生成药物的方案,可能带来临床获益,在中早期NSCLC围手术期方面有所突破,尚需考虑联合方案。

## 5 围手术期抗血管生成治疗

不可手术切除的Ⅲ期NSCLC患者主要为同步放化疗治疗,贝伐珠单抗在晚期NSCLC中已取得较好疗效。在新辅助治疗方面,GASTO1001<sup>[37]</sup>研究为评估对于不可切除的Ⅲ期肺腺癌患者,先使用贝伐珠单抗+化疗诱导治疗后再手术治疗的有效性和安全性,入组42例患者,31例接受手术治疗,中位无事件生存期(median event free survival,mEFS)为15.4个月,1年无事件生存期(event free survival,EFS)为56.1%,提示贝伐珠单抗联合培美曲塞、卡铂新辅助化疗可提高不可切除Ⅲ期肺腺癌的手术切除率且安全性良好。辅助治疗方面,历时10年的E1505研究<sup>[38]</sup>将1501例完全手术切除后ⅠB~ⅢA期NSCLC患者按1:1随机分为化疗加贝伐珠单抗组(n=752)和化疗不加贝伐珠单抗组(n=749)。该研究结果显示,两组患者无论是DFS还是OS差异均无统计学意义,提示接受肺癌切除术的早期NSCLC患者在随后的辅助治疗中加入贝伐珠单抗并不能改善OS。

## 6 结语

综上所述,EGFR敏感突变的Ⅱ~ⅢA期NSCLC,无论是新辅助化疗或辅助化疗,均能给患者带来生存获益,仍是目前的标准治疗。对于ⅢA/N2期可手术切除的NSCLC患者,新辅助放疗不能改善OS,术后辅助放疗可提高5年OS,但需多学科评估,权衡利弊;而对于不可手术切除的Ⅲ期患者,同步放化疗后durvalumab维持治疗成为新标准。新辅助或辅助靶

向治疗在选择人群中可能成为新的标准治疗。免疫治疗在驱动基因阳性的NSCLC患者围手术期中应用需慎重,可考虑联合治疗。抗血管生成作为术后辅助治疗已宣告失败。

## 参考文献

- 陈万青,孙可欣,郑荣寿,等.2014年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J].中国肿瘤,2018,27(1):1-14.
- Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, 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.
- Pignon JP, Hélène Tribodet, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: A pooled analysis by the LACE collaborative group [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(21):3552-3559.
- 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(9928):1561-1571.
- Felip E, Rosell R, José Antonio Maestre, et al. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(19):3138-3145.
- Westeel V, Quoix E, Puyraveau M, et al. A randomised trial comparing preoperative to perioperative chemotherapy in early-stage non-small-cell lung cancer (IFCT 0002 trial)[J]. Eur J Cancer, 2013, 49(12):2654-2664.
- Boffa DJ, Hancock JG, Yao X, et al. Now or later: evaluating the importance of chemotherapy timing in resectable stage III (N2) lung cancer in the national cancer database[J]. Ann Thorac Surg, 2015, 99(1):200-208.
- Wu YL, Yang XN, Zhong W, et al. Multi-centre randomized controlled study comparing adjuvant vs neo-adjuvant chemotherapy with docetaxel plus carboplatin in resectable stage I B to III A NSCLC: final results of CSLC0501[J]. Ann Oncol, 2016, 27(Suppl\_6):11780.
- Maclean M, Luo X, Wang S, et al. Outcomes of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in stage 2 and 3 non-small cell lung cancer: an analysis of the national cancer database[J]. Oncotarget, 2018, 9(36):24470-24479.
- Fruh M, De Ruysscher D, Popat S, et al. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2013, 24(Suppl 6):vi99-vi105.
- American Cancer Society. NSCLC survival rates by stage. <https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>. Accessed November 2017.
- Patel V. Which patients with stage III non-small cell lung cancer should undergo surgical resection[J]? Oncol, 2005, 10(5):335-344.
- Martins RG, D'Amico TA, Loo BW Jr, et al. The management of patients with stage III A non-small cell lung cancer with N2 mediastinal node involvement[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2012, (10):599-613.
- Pless M, Stupp R, Ris HB, et al. Induction chemoradiation in stage III A/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial[J]. Lancet, 2015:S014067361560294X.
- Xu YP, Li B, Xu XL, et al. Is there a survival benefit in patients with stage III A (N2) non-small cell lung cancer receiving neoadjuvant chemo-

- therapy and/or radiotherapy prior to surgical resection: a systematic review and meta-analysis[J]. Medicine, 2015, 94(23):e879.
- [16] Guo SX, Jian Y, Chen YL, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy versus chemotherapy alone followed by surgery for resectable stage III non-small-cell lung cancer: a meta-analysis[J]. Sci Rep, 2016, 6(1):34388.
- [17] Robinson CG, Patel AP, Bradley JD, et al. Postoperative radiotherapy for pathologic N2 non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: a review of the national cancer data base[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(8):870-876.
- [18] Arriagada R, Auperin A, Burdett S, et al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data[J]. Lancet, 2010, 375(9722):1267-1277.
- [19] Kris MG, Gaspar LE, Chaff JE, et al. Adjuvant systemic therapy and adjuvant radiation therapy for stage I to IIIA completely resected non-small-cell lung cancers: American society of clinical oncology/cancer care ontario clinical practice guideline update[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(25):JCO2017724401.
- [20] Rodrigues G. Cons: concurrent chemo-radiotherapy remains the ideal treatment in fit patients with inoperable large volume stage III non-small cell lung cancer[J]. Transl Lung Cancer Res, 2016, 5(2):195.
- [21] Curran WJ, Paulus R, Langer CJ, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410[J]. J Nat Cancer Inst, 2011, 103(19): 1452-1460.
- [22] Liao ZX, Komaki RR, Jr TH, et al. Influence of technologic advances on outcomes in patients with unresectable, locally advanced non-small-cell lung cancer receiving concomitant chemoradiotherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 76(3):775-781.
- [23] Lampaki S, Lazaridis G, Zarogoulidis K, et al. Defining the role of tyrosine kinase inhibitors in early stage non-small cell lung cancer[J]. J Cancer, 2015, 6(6):568-574.
- [24] Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2017, 377(20):1919.
- [25] Greg AD, Sandra KA, Ahad AS, et al. Phase II trial of concurrent chemoradiation with consolidation pembrolizumab in patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer: hoosier cancer research network LUN 14-179[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(15\_Suppl): 8500-8505.
- [26] Peters S, Felip E, Dafni U, et al. Safety evaluation of nivolumab added concurrently to radiotherapy in a standard first line chemo-radiotherapy regimen in stage III non-small cell lung cancer-The ETOP NICOLAS trial[J]. Lung Cancer, 2019, (133):83-87.
- [27] Janjigian YY, Park BJ, Zakowski MF, et al. Impact on disease-free survival of adjuvant erlotinib or gefitinib in patients with resected lung adenocarcinomas that harbor EGFR mutations[J]. J Thorac Oncol, 2011, 6 (3):569-575.
- [28] Goss GD, O'Callaghan C, Lorimer I. Gefitinib versus placebo in completely resected non-small-cell lung cancer: results of the NCIC CTG BR19 study[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(27):3320-3326.
- [29] Kelly K, Altorki NK, Eberhardt WEE, et al. Adjuvant erlotinib versus placebo in patients with stage I B-III A non-small-cell lung cancer (RADIANT): a randomized, double-blind, phase III trial[J]. J Clin Oncol, 2015, (61):8918.
- [30] Zhong WZ, Chen KN, Chen C, et al. Erlotinib versus gemcitabine plus cisplatin as neoadjuvant treatment of stage IIIA-N2 EGFR-mutant non-small-cell lung cancer (EMERGING-CTONG 1103): a randomized phase II study[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(25):2235-2245.
- [31] Zhong WZ, Wang Q, Mao WM, et al. Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II - IIIA (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC(ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study[J]. Lancet Oncol, 2018, (19):139-148
- [32] Yue D, Xu S, Wang Q, et al. Efficacy and safety of erlotinib vs vinorelbine/cisplatin as adjuvant therapy for stage IIIA EGFR mutant NSCLC patients[J]. J Thorac Oncol, 2017, (12):abstrS1789
- [33] Valerie W. Rusch, Jamie E. Chafft, et al. Neoadjuvant atezolizumab in resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): Initial results from a multicenter study (LCMC3)[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(15\_Suppl):8541-8541.
- [34] Reck M, Mok TSK, Nishio M, et al. IMpower150 study group. atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial[J]. Lancet Respir Med, 2019, 7(5):387-401.
- [35] Rudin, C. et al. Long-term safety and clinical activity results from a phase I b study of erlotinib plus atezolizumab in advanced NSCLC[J]. J Thorac Oncol, 13(10):S407.
- [36] Zhou CC. A phase I b study of SHR-1210 plus apatinib for heavily previously treated advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) patients[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(15\_Suppl):e21017.
- [37] Ou W, Li N, Wang SY, et al. Phase 2 trial of neoadjuvant bevacizumab plus pemetrexed and carboplatin in patients with unresectable stage III lung adenocarcinoma (GASTO 1001)[J]. Cancer, 2016, 122(5):740-747.
- [38] Wakelee HA, Dahlberg SE, Keller SM, et al. Adjuvant chemotherapy with or without bevacizumab in patients with resected non-small-cell lung cancer (E1505): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2017, 18(12):1610-1623.

(2019-05-12 收稿)

(编辑:孙喜佳 校对:王超)

### 作者简介



唐勇 专业方向为胸外科诊治与临床研究。

E-mail:ywz1112@sina.com