

专栏寄语

肺癌是目前发病率及死亡率最高的恶性肿瘤，是人类健康的主要威胁之一。外科手术切除或辅以围术期综合治疗是早期和部分局部晚期非小细胞肺癌主要治疗手段，虽然将可切除非小细胞肺癌患者的 5 年总生存率提高了 5%，但患者生存预后仍有很大提升空间。随着非小细胞肺癌围术期治疗从化疗走向靶向和免疫治疗时代，我们一直致力于个体化治疗，从驱动基因阳性患者的术后辅助靶向治疗，到驱动基因阴性患者的围术期免疫治疗，不断优化治疗选择，将可切除非小细胞肺癌病理缓解深度及生存期不断提升。

同时在精准治疗及个体化治疗的背景下，对于未满足的临床治疗需求的情况，吴一龙教授进一步明确适应性治疗的定义与内涵；在标准治疗的基础上，基于生物标志物动态变化精准地筛选患者进行治疗的升阶或降阶，最大化肺癌患者的治疗疗效，从而进一步延长生存期；周彩存教授带来肺癌围手术期免疫治疗研究进展，提出免疫治疗已经成为 II ~ III 期非小细胞肺癌围手术期治疗的新标准，新型免疫药物的引入，优势人群筛选，优化整体策略可能进一步提高免疫治疗的总体效果；黄鼎智教授探讨了小细胞肺癌多学科治疗进展，强调多学科团队诊疗模式的重要性，制定个性化的综合治疗方案可有效提高小细胞肺癌患者的生存，并针对 PCI 及免疫联合等热点问题进行了深入的探讨；卢铀教授阐述适应性免疫放疗之进展，强调使放疗适应免疫治疗，放疗作为免疫治疗的联合治疗伴侣，有助于打破单用非小细胞肺癌免疫化疗疗效天花板；张真发教授在亚肺叶切除治疗肺结节的背景下，提出动脉先行的技术理念，为个体化亚肺叶切除提供理论和实践依据，为优化手术流程与降低围手术期并发症发生提供了新的思路和方法。

最后，感谢各位专家及所有作者对本专栏的支持和贡献，相信在国内广大同道共同的努力和不断钻研下，个体化肺癌治疗能够得到进一步发展。

—王长利 教授

天津市医科大学肿瘤医院



王长利 教授，主任医师、二级教授、博士研究生导师。担任天津医科大学肿瘤医院外科教研室主任，天津市肺癌诊治中心主任，国家卫健委能力建设和继续教育肿瘤专委会副主任委员，中国抗癌协会肺癌专委会名誉主任委员，中国临床肿瘤学会非小细胞肺癌专委会副主任委员，天津市抗癌协会肺癌专业委员会前任主任委员。参与制定《国家卫健委肺癌诊治规范》《中国抗癌协会肺癌专业委员会肺癌诊治规范》《CSCO 肺癌指南》《EGFR 突变和 ALK 融合基因阳性非小细胞肺癌的诊断和治疗指南》《中国间变性淋巴瘤激酶(ALK)阳性非小细胞肺癌诊疗指南》等诊疗规范。在柳叶刀(The Lancet Respiratory Medicine)、JCO 等国内外重要期刊发表论文 100 余篇，主编《肺癌》，参编《肿瘤手术学》等专著。担任《中国肿瘤临床》副主编，并任《中国肺癌杂志》《中华外科杂志》《癌症》等多家学术期刊编委。主持国家自然科学基金等多项，省部级科技进步一等奖两项、三等奖多项。

• 肺癌专栏-专家论坛 •



吴一龙 教授, 博士研究生导师, 广东省人民医院首席专家。中国医师协会副会长、广东省医师协会会长、广东省肺癌研究所名誉所长、中国胸部肿瘤研究协作组主席。国务院特殊津贴获得者。卫生部有突出贡献中青年专家, 全国杰出专业技术人才, 广东省百名南粤杰出人才, 国际肺癌研究协会(IASLC)杰出科学奖、吴杨奖和首届中国医师奖获得者。获得国际肺癌学会“杰出科学贡献奖”, 多次被评为“中国肺癌第一人”。获得国家科技进步二等奖 1 项, 省部级科技进步一、二等奖 8 项。连续 5 年获评临床医学领域全球高被引科学家, 2020 年世界肺癌大会(WCLC)主席。于国内外期刊发表学术论文近 500 篇, 系列成果被写入国际和中国肺癌多项治疗指南。出版《肺癌多学科综合治疗的理论与实践》《现代肺癌病理与临床》等专著。

肺癌适应性治疗: 未来研究方向*

郑媚美^{①②} 甘彬^① 吴一龙^①

摘要 基于精准医学原则, 肺癌已经形成基于分子分型进行个体化管理的模式, 未满足的临床需求进一步衍生了个体化治疗的新概念, 即适应性治疗 (adaptive therapy)。适应性治疗的定义是在标准治疗的基础上, 基于生物标志物动态变化精准地筛选患者进行治疗的加减, 目的是在获得更佳的治疗效果之时, 兼顾患者的生活质量及获得更好的成本效益。其中生物标志物需要在特定的临床场景下进行验证, 从而用于动态、稳定地预测疾病无复发或无进展, 或预测治疗疗效。适应性治疗的临床应用场景一般是经过治疗后, 影像学无可见或无可代谢的肿瘤病灶的状态。具体包括早期携带表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 突变非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 经完全性手术切除后、早期驱动基因阴性 NSCLC 完全性手术切除术后、局晚期驱动基因阴性 NSCLC 同步放化疗后及晚期“药物假期”策略等, 探索降阶治疗的可能, 其中循环肿瘤 DNA-微小残留病灶 (circulating tumor DNA-minimal residual disease, ctDNA-MRD) 是重要的生物标志物。升阶治疗策略则仍然在研究阶段。未来值得探索的方向包括筛选出基于标准治疗无法满足需求的患者, 同时采用生物标志物指导治疗, 为患者带来最具性价比的个体化策略。

关键词 非小细胞肺癌 适应性治疗 降阶治疗 生物标志物

doi:10.12354/j.issn.1000-8179.2024.20240641

Adaptive lung cancer therapy: future perspectives

Meimei Zheng^{1,2}, Bin Gan¹, Yilong Wu¹

Correspondence to: Yilong Wu; E-mail: syylwu@live.cn

¹Guangdong Cardiovascular Institute, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China; ²Guangdong Lung Cancer Institute, Guangdong Provincial People's Hospital (Guangdong Academy of Medical Sciences), Southern Medical University, Guangzhou 510080, China

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 82303641), the Guangdong Association of Clinical Trials (GACT)/Chinese Thoracic Oncology Group (CTONG) (No. CTONG-YC20220101), the Guangdong Basic and Applied Basic Research Foundation (No. 2023A1515010577), and the 73rd China Postdoctoral Science Foundation (No. 2023M730746)

Abstract In the era of precision medicine, patients with lung cancer receive molecular subtype-based personalized management. The unmet clinical need initiated the concept of adaptive therapy, a novel personalized treatment strategy referring to the biomarker-directed treatment escalation or de-escalation based on the standard of care, aiming to improve efficacy, quality of life, and cost efficiency. Biomarkers are validated under specific clinical scenarios to dynamically and stably predict disease-free status or efficacy. The optimal clinical scen-

作者单位: ①广东省心血管病研究所, 广东省人民医院, 广东省医学科学院(广州市510080); ②广东省肺癌研究所, 南方医科大学附属广东省人民医院(广东省医学科学院)

*本文课题受国家自然科学基金青年项目(编号:82303641)、广东省临床试验协会/中国胸部肿瘤研究协作组和广东省肺癌转化医学重点实验室开放课题(编号:CTONG-YC20220101)、广东省基础与应用基础研究基金(省自然科学基金)面上项目(编号:2023A1515010577)和中国博士后面上项目(编号:2023M730746)资助

通信作者: 吴一龙 syylwu@live.cn

arios for adaptive therapy comprises post-treatment and radiologically lesion-free or metabolically inactive disease status. Several promising clinical situations are exploring de-escalation therapy, including epidermal growth factor receptor (EGFR)-mutated, totally resected non-small cell lung cancer (NSCLC), driver gene-negative, totally resected NSCLC, driver gene-negative, radiochemotherapy-treated, locally advanced NSCLC, and drug holidays for metastatic NSCLC. Therefore, circulating tumor DNA-minimal residual disease, (ctDNA-MRD) is considered an important biomarker. Concerning escalation therapy, this field is less well-supported with results, demanding further exploration. Related to future perspectives, more effort should be invested in focusing on patients with unmet clinical needs, even those with a standard of care, and providing biomarker-based adaptive therapy for efficacy and efficiency improvement.

Keywords: non-small cell lung cancer (NSCLC), adaptive therapy, de-escalation therapy, biomarker

肺癌是全球发病率最高的恶性肿瘤之一,其死亡率居高不下^[1]。精准医学的进步使得肺癌患者有机会接受个体化管理,目前主要是通过生物标志物的检测对肿瘤进行分型,基于分型制定个体化治疗方案,如携带表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变^[2]、变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)融合变异^[3]等非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者可行酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)靶向治疗,对于常见驱动基因阴性的 NSCLC 患者则采用以免疫治疗为基础的全身治疗方案^[4],使患者的生存期不断延长。然而,随着肿瘤异质性特征的揭示、生物技术尤其是二代测序的推广和进步,越来越多的研究发现基于单个基因突变或蛋白表达变化不能完全地反应治疗的疗效,如早期 EGFR 突变的 NSCLC 经完全性手术治疗后,如合并 RB1 突变的,EGFR TKI 疗效甚至不如辅助化疗^[5]。EGFR 突变的晚期 NSCLC 患者携带 TP53 突变可能意味着单纯 EGFR 靶向药物的疗效削弱,或许需要加强策略进一步达到改善生存的目的^[6]。另一方面,基于血浆循环肿瘤 DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)检测的微小残留病灶(minimal residual disease, MRD)可识别出潜在治愈的人群^[7],因此这类患者可能不需要依照传统术后辅助治疗,从而避免过度治疗;进一步看,患者生存期的延长也提出了平衡疗效和保障生活质量的需求。传统的标准治疗策略日益无法满足的临床需求衍生了一个个体化治疗的概念,即适应性治疗(adaptive therapy)。

1 适应性治疗定义

适应性治疗是在标准治疗的基础上,基于生物标志物的变化精准地筛选需要行降阶或升阶治疗的患者,以期获得更佳的治疗效果,同时兼顾患者的生活质量及获得更好的成本效益。其中,标准治疗的实施是基础,进而通过生物标志物的动态变化进行加减,对某些患者避免不必要的治疗,可降低患病负担,而对某些患者则给予加强治疗,克服耐药的瓶颈,增加个体化治疗的新型策略。目前已知的生物标志物包括基于二代测序的肿瘤组织基因谱、血液 ctDNA 的动态监测、细胞

程序性死亡-配体 1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)蛋白表达、肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)等,及适用于根治性治疗后的基于血液 ctDNA 的 MRD、病理完全缓解(pathological complete response, pCR)等。通常可用于指导适应性治疗的生物标志物均需要在特定的临床场景下进行验证,从而用于动态、稳定地预测疾病无复发或无进展、预测治疗疗效。

2 潜在的临床应用场景

目前适应性治疗的概念已在某些临床场景下展现出潜能,尤其是降阶治疗策略。适应性降阶治疗包括完全降阶和部分降阶,依据生物标志物动态变化调整治疗策略,可进行探索的临床应用场景一般是经过系统治疗和(或)局部治疗后,影像学提示无可见或无可代谢的肿瘤病灶的状态。具体包括早期 EGFR 突变 NSCLC 经完全性手术切除后、早期驱动基因阴性 NSCLC 完全性手术切除术后、局晚期驱动基因阴性 NSCLC 同步放化疗后及晚期 NSCLC 的“药物假期”策略等。

3 驱动基因阳性 NSCLC 经完全性手术切除后

基于 2020 年 Wu 等^[8]发表的 ADAURA 研究,EGFR 突变可手术 NSCLC 患者术后行辅助靶向治疗(奥希替尼)成为标准治疗方案;接着 2024 年 Wu 等^[9]发表的 ALINA 研究确立了 ALK 融合可手术 NSCLC 患者接受阿来替尼作为辅助靶向治疗的标准策略,至此辅助靶向治疗应用于驱动基因阳性患者的临床格局形成。然而经过长时间的随访后发现,一部分接受辅助奥希替尼的患者不可避免仍然会出现耐药及疾病进展,而对照组有一部分患者即使未接受辅助奥希替尼治疗也能维持疾病不复发或进展的状态^[10],因此是否能进一步精准筛选出需要辅助加强治疗的患者,以及经手术治疗达到治愈的人群,值得进一步探索。对此,ctDNA-MRD 的连续监测具有较强的应用前景,研究发现术后 30 天内(landmark) MRD 阴性的患者对比 MRD 阳性其疾病复发时间显著延长,而 MRD 持续阴性的患者甚至可观察到疾病长期不复发进展,达到潜在治愈^[11]。2021 年 Zhang 等^[7]发表的一项研究纳入

较大样本量的早期 NSCLC 患者,采用 tumor-informed 的 MRD 检测策略,进行完全性手术切除后首月及之后每 3 个月 MRD 动态监测,发现 MRD 持续阴性的患者尽管未接受术后辅助治疗,经过随访后仍保持疾病未复发或进展,提示治愈的可能。这样的结果在多项前瞻性研究、采用其它 ctDNA-MRD 检测平台均得到验证^[12-14];临床上也可见其它实体瘤包括结直肠癌、乳腺癌等同样有类似的结果^[15-16],因此基于 ctDNA-MRD 作为适应性治疗的标志物,有望筛选出持续阴性的患者接受降阶治疗策略。值得注意的是,具有阴性预测价值、适用于 MRD 的 ctDNA 检测有严格的技术要求,并需要经前瞻性的临床研究进行确认。目前进行中的临床研究包括 CTONG 2201: 拟证实持续 MRD 阴性的阴性预测价值;CTONG 2101: 探索 EGFR 突变患者 MRD 指导下的适应性治疗等。

4 驱动基因阴性 NSCLC 完全性手术切除术后

对于驱动基因阴性的早期 NSCLC,一系列 III 期临床研究包括 Checkmate 816、Keynote 091、Neotorch、Checkmate77T 等已证实新辅助免疫和/或辅助免疫治疗显著延缓术后疾病复发或进展^[17-20],免疫治疗成为这类人群的临床标准,进一步分析发现,经过新辅助免疫治疗、完全性手术切除后评估达到 pCR 的患者经最长 3 年随访,超过 80% 维持稳定,提示 pCR 可能可以作为降阶辅助治疗的标志物^[17]。除了 pCR,ctDNA-MRD 在此场景下具有潜在的阴性预测价值,与驱动基因(EGFR)阳性的临床场景类似,ctDNA-MRD 阴性的患者似乎无法从术后辅助化疗获益:最早是 2017 年 Chaudhuri 等^[13] 发表的研究发现辅助治疗后 ctDNA 持续未检出的患者 3 年内均未见疾病复发或进展。此研究说明这类患者可能不需要辅助治疗,并且 landmark ctDNA 状态发现疾病进展的时间显著短于传统的 CT 影像检查,提示 ctDNA-MRD 有更优越的敏感性;在一项多中心 II 期临床研究(CTONG 1804)中,患者接受新辅助纳武利尤单抗联合化疗,术后相较于术前的 ctDNA 持续阴性提示 2 年疾病无进展率超过 90%^[21]。其它小样本量的分析结果同样看到 ctDNA-MRD 阴性的患者无论是否接受辅助治疗,良好的预后并未受影响^[14]。未来需要开展前瞻性的临床研究,确定驱动基因阴性患者完全性切除术后 ctDNA-MRD 阴性患者辅助治疗的价值。

5 局晚期驱动基因阴性 NSCLC 同步放疗后

目前局晚期 NSCLC 患者的标准治疗模式是同步放疗(PACIFIC 研究)或序贯放疗(Gemstone 301 研究)后行免疫维持治疗,其中 PACIFIC 研究主要纳入驱动基因阴性的患者^[22],Gemstone 301 研究^[23] 则完全排除驱动基因阳性的患者。Moding 等^[24] 的研究采用 ctDNA-MRD 动态监测,ctDNA-MRD 阴性提示良

好的预后,并且巩固免疫治疗无法进一步区分这部分人群的生存时间;潘焱等^[25] 的研究纳入根治性放疗+/-巩固治疗的局部晚期 NSCLC 患者,在放疗前、中、后的 3 个时间点及后续每 3~6 个月采集血浆检测 ctDNA-MRD,结果提示早期 ctDNA 清除提示更长的疾病无进展时间,巩固免疫治疗在这部分患者似乎获益较少,提示放疗期间动态 ctDNA-MRD 预测局晚期 NSCLC 临床结局的价值,尤其是阴性预测价值。未来仍需要更多前瞻性临床试验确定驱动基因阴性患者同步放疗后 MRD 阴性患者巩固治疗的价值。

6 晚期肺癌的“药物假期”

晚期肺癌经系统抗肿瘤治疗后耐药无可避免,依据肿瘤进化学说,系统治疗一方面杀伤敏感的肿瘤细胞,另一方面可能会诱导耐药克隆,这种对肿瘤的选择压力造成耐药克隆细胞获得竞争性生长优势,当耐药克隆成为主要成分时,表现为肿瘤增长增大,影像学表现为疾病进展^[26]。基于这个假说,适应性治疗策略主要目的在于驯化肿瘤-将耐药克隆和敏感克隆维持平衡的水平,延缓耐药进展。董高等开展的一项前瞻性干预性研究^[27],纳入晚期 EGFR/ALK 阳性的 NSCLC 患者,经靶向治疗及局部治疗后实现影像学无可见病灶的状态,通过血液检测 MRD 确认为阴性,给予患者“药物假期”,即仅需要定期随访监测而不需要接受靶向治疗,在该研究中,采用“药物假期”策略的患者中位无进展时间为 18.4 个月,中断治疗时间即额外的无肿瘤进展时间为 9.1 个月,推迟了耐药发生;而在 MRD 转阳或影像检查发现疾病进展后,重新接受原来的靶向治疗仍然有效。这种降阶策略不仅能延缓耐药,而且降低药物治疗的不良反应,让患者获得更高的生活质量。值得注意的是,目前的研究证据主要在 EGFR 突变晚期 NSCLC 患者,并且进入药物假期的标准需要在生物标志物的指导下,其中 ctDNA-MRD 检测水准需要前瞻性的研究验证;携带其它驱动基因突变或驱动基因阴性的晚期 NSCLC 患者目前不支持“药物假期”策略。

7 升阶治疗

既往的研究表明,并非所有携带驱动基因突变的患者从靶向治疗中获益程度一致,例如驱动基因伴随其它突变如 TP53、RB1 等导致靶向治疗效果减弱^[6],经治疗后 ctDNA 无法清零也意味着标准治疗有效时间缩短^[28],因此这部分患者可能需要开发加强治疗的策略。如有研究纳入晚期驱动基因阴性、PD-L1 表达 $\geq 50\%$ 的 NSCLC 患者,接受帕博利珠单抗/pembrolizumab 标准治疗,探索 ctDNA 未清零的患者是否能从 pembrolizumab 联合化疗获益^[29]。总之,相较于降阶治疗,升阶治疗的概念及临床应用仍然在研究中。对于 NSCLC 完全性切除术后 MRD 阳性的患者探索

升阶治疗的可能,以改善治疗疗效。对于晚期 NSCLC,目前在研究的临床研究包括 TOP(NCT04695925):针对 EGFR 合并 TP53 突变的患者在标准靶向治疗基础上给予升阶治疗;另外一项临床研究则是对 EGFR 伴随其它共突变的患者给予奥希替尼联合化疗和贝伐珠单抗(NCT05507606),及其它 [ACROSS1(NCT0450704)、ACROSS2(NCT04500717)] 等。

8 结语与展望

对肺癌患者的精细化管理衍生了适应性治疗的需求和概念,尽管已有不少研究尝试适应性治疗的理念,但如何结合技术发展开发合适的生物标志物、确定生物标志物的应用范围及监测周期、如何筛选真正从适应性治疗获益的患者等仍然需要未来的研究进一步探讨,例如 ctDNA-MRD 检测技术基本要求是达到 0.02% 的敏感性,但最新的技术可以达到百万分之一的级别^[30],如何将技术性能水平转化为合理的临床评价指标,技术参数最终应该通过临床研究来赋予意义;ctDNA-MRD 检测的方法、次数、周期等也尚未有统一论;现有的 ctDNA-MRD 仍然对脑转移的提前监测性能不足;基于 MRD 结果调整治疗策略能为患者带来多大的生存获益是未知的。因此未来的方向是,一方面关注基于标准治疗无法满足需求的群体,一方面开发生物标志物筛选患者、指导治疗,从而为患者带来最具性价比的个体化策略。

本文无影响其科学性与可信度的经济利益冲突。

参考文献

- 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.
- Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2):113-125.
- Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(9):829-838.
- Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(22):2078-2092.
- Liu SY, Bao H, Wang Q, et al. Genomic signatures define three subtypes of EGFR-mutant stage II-III non-small-cell lung cancer with distinct adjuvant therapy outcomes[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 6450.
- Stockhammer P, Grant M, Wurtz A, et al. Co-occurring alterations in multiple tumor suppressor genes are associated with worse outcomes in patients with EGFR-mutant lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2024, 19(2):240-251.
- Zhang JT, Liu SY, Gao W, et al. Longitudinal undetectable molecular residual disease defines potentially cured population in localized non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(7):1690-1701.
- Wu YL, Tsuboi M, He J, et al. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(18): 1711-1723.
- Wu YL, Dziadziuszko R, Ahn JS, et al. Alectinib in resected ALK-positive non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(14): 1265-1276.
- Herbst RS, Wu YL, John T, et al. Adjuvant osimertinib for resected EGFR-mutated stage I B-III A non-small-cell lung cancer: updated results from the phase III randomized ADAURA trial[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(10):1830-1840.
- Moding EJ, Nabet BY, Alizadeh AA, et al. Detecting liquid remnants of solid tumors: circulating tumor DNA minimal residual disease[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(12):2968-2986.
- Abbosh C, Birkbak NJ, Wilson GA, et al. Phylogenetic ctDNA analysis depicts early-stage lung cancer evolution[J]. *Nature*, 2017, 545(7655):446-451.
- Chaudhuri AA, Chabon JJ, Lovejoy AF, et al. Early detection of molecular residual disease in localized lung cancer by circulating tumor DNA profiling[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(12):1394-1403.
- Xia L, Mei JD, Kang R, et al. Perioperative ctDNA-based molecular residual disease detection for non-small cell lung cancer: a prospective multicenter cohort study(LUNGCA-1)[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(15):3308-3317.
- Reinert T, Henriksen TV, Christensen E, et al. Analysis of plasma cell-free DNA by ultradeep sequencing in patients with stages I to III colorectal cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(8):1124-1131.
- Garcia-Murillas I, Schiavon G, Weigelt B, et al. Mutation tracking in circulating tumor DNA predicts relapse in early breast cancer[J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(302):302ra133.
- Forde PM, Spicer J, Lu S, et al. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(21): 1973-1985.
- O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage I B-III A non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(10):1274-1286.
- Lu S, Zhang W, Wu L, et al. Perioperative toripalimab plus chemotherapy for patients with resectable non-small cell lung cancer: the neotorch randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2024, 331(3):201-211.
- Cascone T, Awad MM, Spicer JD, et al. Perioperative nivolumab in resectable lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(19):1756-1769.
- Liu SY, Dong S, Yang XN, et al. Neoadjuvant nivolumab with or without platinum-doublet chemotherapy based on PD-L1 expression in resectable NSCLC (CTONG1804): a multicenter open-label phase I study[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):442.
- 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):1919-1929.
- Zhou Q, Chen M, Jiang O, et al. Sugemalimab versus placebo after concurrent or sequential chemoradiotherapy in patients with locally advanced, unresectable, stage III non-small-cell lung cancer in

- China (GEMSTONE-301): interim results of a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(2):209-219.
- [24] Moding EJ, Liu YF, Nabet BY, et al. Circulating tumor DNA dynamics predict benefit from consolidation immunotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer[J]. *Nat Cancer*, 2020, 1(2):176-183.
- [25] Pan Y, Zhang JT, Gao X, et al. Dynamic circulating tumor DNA during chemoradiotherapy predicts clinical outcomes for locally advanced non-small cell lung cancer patients[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(10):1763-1773.
- [26] Gatenby RA, Brown JS. Integrating evolutionary dynamics into cancer therapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(11):675-686.
- [27] Dong S, Wang Z, Zhang J, et al. Circulating Tumor DNA-Guided De-Escalation Targeted Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Nonrandomized Clinical Trial[J]. *JAMA Oncol*, 2024. doi: 10.1001/jamaoncol.2024.1779.
- [28] Wang ZJ, Cheng Y, An TT, et al. Detection of EGFR mutations in plasma circulating tumour DNA as a selection criterion for first-line gefitinib treatment in patients with advanced lung adenocarcinoma (BENEFIT): a phase 2, single-arm, multicentre clinical trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(9):681-690.
- [29] Anagnostou V, Ho C, Nicholas G, et al. ctDNA response after pembrolizumab in non-small cell lung cancer: phase 2 adaptive trial results[J]. *Nat Med*, 2023, 29(10):2559-2569.
- [30] Kurtz DM, Soo J, Keh LCT, et al. Enhanced detection of minimal residual disease by targeted sequencing of phased variants in circulating tumor DNA[J]. *Nat Biotechnol*, 2021, 39(12):1537-1547.

(编辑: 范娟 校对: 武斌)

作者简介



郑媚美 专业方向为晚期肺癌的诊断和治疗。

E-mail: nicmmzh@126.com

· 读者 · 作者 · 编者 ·

致谢审稿专家

《中国肿瘤临床》秉承“引导创新、关注前沿、突出临床、讲求实用”的办刊宗旨，以为读者提供高质量的学术内容为己任，邀请肿瘤学学科带头人及优秀学者作为审稿专家对每篇稿件进行把关与指导。在此，《中国肿瘤临床》编辑部全体人员对于承担 2024 年第 51 卷第 16 期文章审稿工作的专家致以诚挚感谢，其公平、客观、准确、详实的审稿意见使文章质量得到了有效提高。专家名单列示如下（按姓氏笔画顺序）：

马 燕	副主任医师	复旦大学附属华山医院
尹 航	教授	哈尔滨医科大学附属肿瘤医院
匡裕康	教授	江西省肿瘤医院
任 丽	教授	天津医科大学肿瘤医院
任秀宝	教授	天津医科大学肿瘤医院
张永侠	副主任医师	中国人民解放军总医院第一医学中心
陈克终	主任医师	北京大学人民医院
周芳坚	教授	中山大学肿瘤防治中心
袁 瑛	主任医师	浙江大学医学院附属第二医院
高世乐	副主任医师	中国人民解放军联勤保障部队第九〇一医院