



· 专家述评 ·



叶兆祥，主任医师，教授，天津医科大学博士研究生导师，天津医科大学肿瘤医院放射科主任。擅长胸部疾病的影像学诊断、肿瘤功能成像及定量研究。兼任中国抗癌协会肿瘤影像专业委员会主任委员，中国医师协会放射医师分会委员，中华医学会放射学分会委员。近5年主持国家重点研发计划项目、国家自然科学基金面上项目4项。以第一完成人获天津市科技进步二等奖1项，主编专著1部，在SCI收录期刊上发表论文80余篇。获“天津名医”荣誉称号。

非小细胞肺癌新辅助免疫治疗进展及影像学疗效评价挑战

刘颖^{1,2,3}，张宇威^{1,2,3}，叶兆祥^{1,2,3}

1. 天津医科大学肿瘤医院放射科，国家肿瘤临床医学研究中心，天津 300060；
2. 天津市“肿瘤防治”重点实验室，天津 300060；
3. 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心，天津 300060

[摘要] 根治性手术切除是早期和部分局部晚期非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）的主要治疗方法，但术后远处和局部复发率较高，因此需要辅助系统性治疗，然而新辅助或辅助化疗仅能使这部分患者的总生存期（overall survival, OS）提高约5%。因此，对于早期可切除的NSCLC患者，迫切需要新的治疗方法。免疫检查点抑制剂的出现开启了肺癌治疗领域的新格局，可切除NSCLC新辅助免疫治疗临床试验如雨后天春笋般涌现。本文针对新辅助免疫治疗在可切除NSCLC的初步研究结果和临床应用中存在的决策困惑——特别是疗效评价和预测方面面临的挑战进行述评。

[关键词] 非小细胞肺癌；新辅助治疗；免疫检查点抑制剂；影像学评价

DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2022.04.002

中图分类号: R734.2; R730.51; R445 文献标志码: A 文章编号: 2096-6210(2022)04-0350-07

Research progress of neoadjuvant immunotherapy for non-small cell lung cancer and the challenge of evaluating therapeutic response with imaging methods LIU Ying^{1,2,3}, ZHANG Yuwei^{1,2,3}, YE Zhaoxiang^{1,2,3} (1. Department of Radiology, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China; 2. Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin 300060, China; 3. Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China)

Correspondence to: YE Zhaoxiang E-mail: yezhaoxiang@163.com

[Abstract] Although surgical resection is the mainstay of treatment for patients with early stage and locally advanced stage of non-small cell lung cancer (NSCLC), distant and local recurrence occur relatively frequently, justifying the need for systemic therapy. However, neoadjuvant or adjuvant chemotherapy leads to only a 5% improvement in overall survival (OS), highlighting a critical need for therapeutic innovation for patients with resectable NSCLC. Immune checkpoint inhibitors have opened a new pattern

基金项目: 国家自然科学基金(81974277, 82171932); 天津市医学重点学科(专科)建设项目(TJYXZDXK-010A)

通信作者: 叶兆祥 E-mail: yezhaoxiang@163.com

in the field of lung cancer treatment. Clinical trials of neoadjuvant immunotherapy for resectable NSCLC have sprung up. This review summarized early findings from reported and ongoing clinical trials that applied immunotherapy to neoadjuvant treatment for resectable NSCLC patients, and discussed the decision-making confusion of neoadjuvant immunotherapy in clinical application, especially the challenges faced by therapeutic efficacy evaluation and prediction.

[Key words] Non-small cell lung cancer; Neoadjuvant therapy; Immune-checkpoint inhibitor; Imaging evaluation

肺癌作为全球范围内发病率和死亡率均位居前列的恶性肿瘤，其患病数在逐年上升。在中国，2020年肺癌新发病例约81.6万人，因肺癌死亡病例约71.5万人，肺癌发病率和死亡率均位居癌症首位^[1]。非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）是肺癌的主要病理学类型，约占肺癌的85%^[2]。探索最优的综合治疗模式是肺癌治疗永恒的主题，尽管近20年来肺癌个体化、精准化诊治的实践使部分患者的预后获得改善，但晚期肺癌患者5年总生存（overall survival, OS）率仍不理想^[3]。随着以程序性死亡[蛋白]-1（programmed cell death-1, PD-1）/程序性死亡[蛋白]配体-1（programmed cell death ligand-1, PD-L1）抗体为代表的免疫检查点抑制剂（immune-checkpoint inhibitor, ICI）作为驱动基因阴性的局部晚期和转移性NSCLC治疗选择，被写入美国国立综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）及欧洲肿瘤内科学会（European Society for Medical Oncology, ESMO）指南^[4-5]，免疫治疗作为晚期肺癌一线和/或后线治疗方案开启了肺癌治疗的新格局。多项临床试验^[6-8]证实ICI显著延长晚期NSCLC患者的无进展生存期（progression-free survival, PFS）和OS期，鼓舞了研究者们^[9]探索ICI在可切除NSCLC新辅助治疗中的应用。本文将对新辅助免疫治疗在可切除NSCLC的初步研究结果和临床应用中存在的决策困惑——特别是疗效评价和预测方面所面临的挑战进行述评。

1 新辅助免疫治疗优势

新辅助治疗指在患者接受手术之前进行的治疗，目的在于缩瘤降期提高R0切除率，清除微转移灶，降低复发风险，从而延长无病生存期（disease-free survival, DFS）和OS期^[10-11]。肺癌的传统新辅助治疗以化疗为

主，一项meta分析^[12]发现，在IB~IIIA期的NSCLC患者中，新辅助化疗相比单纯手术可在一定程度上改善生存，5年OS率提高约5%，但药物灵敏度、用药周期等因素导致术后病理学检查证实的肿瘤退缩程度不尽如人意，达主要病理学缓解（major pathological response, MPR）的患者比例为19%~22%，进一步达病理学完全缓解（pathologic complete response, pCR）的患者比例更低，仅0%~8%。此外，以铂类药物为基础的化疗药物在杀伤肿瘤细胞的同时，也不可避免地对非肿瘤细胞产生损伤，同时化疗带来的3级或以上毒性反应的发生率超过60%^[13-14]。因此，新辅助化疗给可切除NSCLC患者带来的获益有限。

ICI的出现突破了新辅助治疗这一瓶颈。ICI通过阻断T细胞上表达的抑制性受体及相关配体的相互作用，调节机体正常的免疫细胞活性，发挥杀伤肿瘤细胞的作用。目前，临床应用较广泛的ICI包括细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4（cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4, CTLA-4）抑制剂和PD-1/PD-L1抑制剂等。新辅助免疫治疗与术后辅助免疫治疗相比具有独特的优势^[11, 15-19]：初治患者能更好地耐受系统性的抗肿瘤T细胞反应以及其他抗肿瘤药物，术前诱导的系统性免疫反应可发挥持续的抗肿瘤效能，使机体产生长期免疫记忆以预防肿瘤复发；肿瘤切除前的较大肿瘤负荷可最大化激活机体的抗肿瘤效应，同时其血管和淋巴管道完整性能保证药物更好地到达病灶；此外，新辅助治疗后肿瘤的病理学疗效评价结果可为患者后续辅助治疗方案的选择提供依据^[20]。

2 新辅助免疫治疗在可切除NSCLC的应用现状

肺癌新辅助免疫治疗主要有3种模式：单免疫药治疗、双联免疫药治疗和免疫治疗联合化疗。2018年，Forde等^[21]公布了全球首个

新辅助免疫治疗单臂临床试验CheckMate-159 (NCT02259621) 结果, 展示了新辅助免疫治疗的巨大潜力。该试验招募了 I~III A期NSCLC患者, 于术前接受2个周期的nivolumab治疗, 21例患者中有20例达到R0切除, 患者对nivolumab耐受性良好, 5例患者出现治疗相关不良事件 (treatment-related adverse event, TRAE), 其中仅1例为3级不良反应, 未出现手术延迟; 患者MPR率为45.0% (9例), 其中2例达pCR, 8例 (40.0%) 实现了肿瘤降期, 18个月无复发生存率为73.0%。国内开展的信迪利单抗单药新辅助治疗 I A~III B期NSCLC患者的研究 (ChiCTR-OIC-17013726) [22] 初步数据显示, 40例入组患者中4例出现3级及以上TRAE, 未出现手术延迟; 37例患者接受根治性手术, 15例 (40.5%) 达到MPR, 其中6例 (16.2%) 原发肿瘤达pCR, 3例 (8.1%) 淋巴结达pCR; 鳞癌患者病理学缓解率优于腺癌 (MPR分别为48.4%和0.0%); 病理学缓解与肿瘤标准摄取值 (standard uptake value, SUV) 降低显著相关 (Pearson系数为0.86, $P < 0.000\ 01$)。该项研究结果数据与前述CheckMate-159近似。II期多中心研究LCMC3 (NCT02927301) [23] 公布的最新研究结果显示, 纳入的181例未经治疗的 I B~III B期可切除NSCLC患者接受2个周期atezolizumab新辅助治疗后159例行手术治疗, 其中145例 (91.2%) 患者达到R0切除, 无表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) /间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 基因突变的144例患者中30例 (20.8%) 获得MPR, 其中10例 (6.9%) 达pCR。I/II期患者的1年OS率为92%, DFS率为85%; III期患者1年OS率为95%, DFS率为85%。MPR与PD-L1状态相关, PD-L1 肿瘤细胞阳性比例 (tumor proportion score, TPS) $< 1\%$ 的患者有16%达到MPR, TPS $\geq 1\%$ 的患者有29%达到MPR ($P=0.117$)。PD-L1 TPS $< 50\%$ 的患者有14%的患者达到MPR, TPS $\geq 50\%$ 的患者有37%达到MPR ($P=0.009$)。

II期临床试验NEOSTAR (NCT03158129)

研究 [24] 探讨了新辅助免疫单药对比双联免疫药物治疗的疗效, 该项目共招募44例 I~III A期NSCLC患者, 随机分入nivolumab单药组 ($n=23$) 或nivolumab联合ipilimumab组 ($n=21$), 39例患者进一步行手术治疗 (其中2例接受额外的系统治疗后切除), 单药组与双药联合组MPR率分别为23.8% (5/21) 和50.0% (8/16), 前者pCR率为9.5%, 后者pCR率达37.5%; 与nivolumab单药治疗相比, nivolumab联合ipilimumab治疗后切除的肿瘤标本含有较少的存活肿瘤细胞 ($P=0.033$); 两组3~5级TRAE的发生率分别为13%和10%。上述结果提示双免联合用药疗效优于单药治疗, 然而值得注意的是, 双免联合新辅助免疫治疗延迟/取消手术的患者比例显著增加。

免疫治疗联合化疗是学者们围绕新辅助免疫治疗探索的一个新方向, 推测新辅助免疫治疗和化疗之间可能存在一定的协同作用。化疗可以刺激肿瘤细胞突变并产生新表位, 从而激活抗肿瘤免疫反应, 提高肿瘤对ICI的灵敏度 [25-26]。既往研究 [27] 证实, 含铂药物不仅能诱导肿瘤细胞凋亡, 还通过抑制信号转导及转录激活因子 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 途径降低PD-L2的表达, 增强肿瘤与免疫细胞之间的相互作用; 化疗还可以通过增加树突状细胞和效应T细胞的增殖, 使肿瘤血管正常化, 重建免疫微环境。在开放多中心单臂II期临床试验NADIM研究 [28] 中, 采用PD-1单抗 (nivolumab) 与含铂双药化疗 (卡铂和紫杉醇) 方案联用, 纳入的46例III A期NSCLC患者中41例患者接受了根治性手术切除 (R0切除), 术后患者的pCR率达63.4% (26/41), MPR率高达82.9% (34/41), 24个月的PFS率为77.1%。

2022年初更新的NCCN指南已将新辅助免疫治疗纳入NSCLC围手术期治疗方案 [29]。需要指出的是, 尽管前期探索性临床试验公布的研究数据已充分证实了新辅助免疫治疗的安全性和有效性, 但上述研究大多数为II期研究, 具有小样本、非随机对照等局限性, 无法完全反映疗法在真实世界的应用效果, 且目前的数据显示新辅助

免疫治疗的总体疗效差异较大，如何识别新辅助免疫治疗的潜在获益人群是临床面临的巨大挑战。

3 新辅助免疫治疗效果的影像学评价

影像学检查是肺癌患者免疫治疗效果评价的客观依据。免疫治疗与传统治疗相比，具有特殊的肿瘤反应模式，如假性进展、超进展、延迟反应等^[30]。实体瘤疗效评价标准工作组及其免疫治疗委员会于2017年制定了针对免疫治疗的实体肿瘤免疫疗效评价标准（immune response evaluation criteria in solid tumor, iRECIST）^[31]，提出了待证实的疾病进展（unconfirmed progressive disease, iUPD）和已证实的疾病进展（confirmed progressive disease, iCPD）两个新的概念，但该评价标准仍然以单径测量为核心，通过计算肿瘤变化率来评价疗效，且具有明显的滞后性，无法实现前瞻性预测患者免疫治疗响应程度。NSCLC新辅助免疫治疗的先锋研究CheckMate-159^[21]即观察到接受免疫治疗患者影像学表现与其病理学改变不一致的问题：手术患者的客观缓解率（objective response rate, ORR）仅为10%，但MPR率达到45%；而术前复查计算机体层成像（computed tomography, CT）显示肿瘤明显增大的患者中，1例达MPR，1例达pCR，前者的镜下标本观察到大量淋巴细胞和巨噬细胞浸润。NEOSTAR研究^[24]中达到MPR的患者在影像学RECIST评价完全缓解（complete response, CR）与部分缓解（partial response, PR）之和所占比例仅为69%。NSCLC新辅助治疗专家共识^[32]也指出，41%~45%的NSCLC新辅助治疗患者病理学响应与影像学评价结果不符。上述不一致的原因可能与药物作用机制有关：对化疗和靶向治疗药物而言，用药后瘤床的病理学改变以坏死为主，同时伴有部分炎性浸润、间质形成及纤维化^[33]；而新辅助免疫治疗在上述治疗后病理学改变的基础上，免疫介导的肿瘤消退区域内出现大量淋巴细胞与巨噬细胞，以及三级淋巴结构形成等特殊病理学征象^[34-35]。常规影像学检查方法可通过病灶径线及CT值测量提示肿瘤床大小变化和坏死区域的存在，但难以评价

其他病理学改变。

正电子发射体层成像（positron emission tomography, PET）/CT利用不同细胞对¹⁸F-FDG摄取的差异区分上述组织成分，能够提供比常规CT更多的信息，但活跃的免疫细胞亦对¹⁸F-FDG摄取较高，尽管信迪利单抗新辅助治疗的I b期临床研究报道SUV的下降与病理学响应有关^[36]，但新辅助治疗后诱导的炎症反应可导致假阳性结果^[37]，且真实世界中患者承担两次PET/CT检查费用负担较重，限制了该成果的临床转化。此外，Cascone等^[38]在NEOSTAR研究中还观察到“淋巴结耀斑”（nodal immune flare, NIF）现象，即新辅助免疫治疗后影像学检查中呈现¹⁸F-FDG异常高摄取的淋巴结，病理学检查结果却不存在肿瘤浸润，而是炎性非干酪性肉芽肿样改变。NIF阳性和NIF阴性患者的肿瘤大小及其最大SUV（SUV_{max}）在治疗前后差异无统计学意义，因此影像学指标无法判断NIF是否存在；为进一步验证ICI治疗后肿瘤免疫浸润构成是否与NIF发生有关，后续进行了免疫相关指标研究，结果显示，NIF阳性患者淋巴结的微环境呈炎症状态且富含巨噬细胞、树突状细胞、Th1细胞等多种细胞，并可能参与功能性免疫反应通路以及免疫抑制程度的降低过程。以上结果表明，对于可切除NSCLC患者新辅助免疫治疗后出现径线增大的淋巴结，单纯凭借SUV_{max}升高无法判定真实性进展。

4 新辅助免疫治疗效果预测

新辅助免疫治疗的临床实践中，学者们一直致力于探索和挖掘精准预测新辅助免疫治疗反应的标志物。目前批准临床应用的ICI伴随诊断生物标志物包括基于组织切片的PD-L1表达与基于肿瘤基因组测序的肿瘤突变负荷（tumor mutational burden, TMB）。术后辅助免疫治疗IMpower010研究^[39]数据提示，DFS和PD-L1表达水平之间存在一定程度的相关性。然而，新辅助免疫治疗中却出现了相互矛盾的结果：NEOSTAR研究中^[24]PD-L1表达与MPR率显著相关，但在其他多个研究中PD-L1表达阴性患者亦可能达到MPR，PD-L1表达与MPR率并无相关

性^[21, 28, 40-42]。2020年6月高组织肿瘤突变负荷 (tTMB-H) 被美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准作为泛实体瘤免疫治疗伴随诊断生物标志物。理论上肿瘤细胞基因突变导致的新抗原表达越多, 其被免疫细胞识别的可能性越高。Checkmate-159研究^[21]即支持上述假设, 发现达到MPR的患者相对肿瘤突变负荷更高, 然而部分研究^[23, 42]提示较高的TMB并不意味着患者一定能够从ICI治疗中获益。术前穿刺标本在保证常规病理学检查所需组织量的情况下, 可能存在肿瘤细胞含量不足的情况导致无法进行测序及相应大规模测序组套 (Panel); 不同瘤种和不同PD-1/PD-L1单抗TMB预测值差异较大, 不同检测平台和检测基因数将会影响TMB结果; 因此在一定程度上限制了其在新辅助治疗中的推广应用。《肿瘤突变负荷应用于肺癌免疫治疗的专家共识》^[43]暂不推荐TMB用于预测免疫新辅助治疗效果。

近年来新兴的计算机视觉与人工智能技术推动了开发基于图像的生物标志物用于疾病预后分层的相关研究。目前, 影像组学及深度学习技术已成功应用于预测多种肿瘤新辅助治疗后肿瘤病理学响应^[44-49]。Khorrami等^[50]回顾并分析90例Ⅲ期术前行新辅助放化疗的NSCLC患者, 分别从肺内病灶及病灶向外周扩展15 mm形成的瘤周区域提取1 542个影像组学特征, 最终筛选出4个影像组学特征和1个临床特征构建多元逻辑回归分类器, 可很好地预测MPR [训练集中曲线下面积 (area under curve, AUC) =0.90, 测试集中AUC=0.86]; 多变量Cox回归生成的影像组学风险评估与OS和DFS显著相关。上述结果表明, 基于基线CT图像的肺肿瘤内部和瘤周的纹理特征可以预测新辅助放化疗后病理学响应程度, 并预估患者OS和DFS。NSCLC免疫治疗领域, 利用影像组学或深度学习分析NSCLC患者PET/CT、CT图像以精准预测药物作用下的肿瘤表型演进特性的研究, 证实了基于医学影像的智能决策模型用于预测接受ICI治疗患者预后的可行性^[51-53]; 有研究^[54-56]发现, 肺癌肿瘤CT图像的人工智能分析能够在一定程度上重建肿瘤驱动

基因突变、PD-L1表达及TMB等特征。尽管目前尚未见基于影像的人工智能方法预测新辅助免疫治疗效果的研究报道, 但前述研究结果为影像生物标志物用于新辅助免疫治疗前临床决策奠定了基础。

5 总结及展望

新辅助免疫治疗在可切除NSCLC的临床试验中显示出良好的安全性和耐受性, 并为NSCLC患者带来更高的疾病缓解率。新辅助免疫治疗后再分期对临床决策至关重要, 误判可能会导致手术时间延迟, 甚至造成部分患者丧失手术治疗机会, 但现有的疗效评价方法及预测手段尚无法实现精准化个体化的判断。CT是肺癌疗效评价最常用的影像学检查方法, 但短期内多次随访仍需考虑辐射问题; 磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 可以很好地解决这一问题, 且目前胸部高分辨率扫描技术可清晰地显示肺结节, MRI功能成像技术如体素内不相干运动 (intravoxel incoherent motion, IVIM)、动态增强MRI (dynamic contrast-enhanced MRI, DCE-MRI) 已尝试应用于进展期NSCLC化疗效果评估^[57]、肺良恶性结节的鉴别^[58]。未来基于CT及MRI图像的影像人工智能分析可深入挖掘影像组学特征中反映肿瘤组织对药物响应特性的信息, 并通过影像学和病理学检查结果对照研究揭示疗效相关的影像病理组学基础, 辅助临床医师筛选出新辅助免疫治疗的高获益人群, 实现肺癌精准治疗。

[参 考 文 献]

- [1] CAO W, CHEN H D, YU Y W, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020 [J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(7): 783-791.
- [2] MOLINA J R, YANG P, CASSIVI S D, et al. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship [J]. Mayo Clin Proc, 2008, 83(5): 584-594.
- [3] RECK M, RABE K F. Precision diagnosis and treatment for advanced non-small cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2017, 377(9): 849-861.
- [4] 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(12): 1464-1472.

- [5] PASSARO A, LEIGHL N, BLACKHALL F, et al. ESMO expert consensus statements on the management of *EGFR* mutant non-small cell lung cancer [J] . *Ann Oncol*, 2022, 33(5): 466–487.
- [6] WEST H, MCCLEOD M, HUSSEIN M, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial [J] . *Lancet Oncol*, 2019, 20(7): 924–937.
- [7] RECK M, CIULEANU T E, COBO M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy versus chemotherapy alone (four cycles) in advanced non-small cell lung cancer: CheckMate 9LA 2-year update [J] . *ESMO Open*, 2021, 6(5): 100273.
- [8] PAZ-ARES L G, RAMALINGAM S S, CIULEANU T E, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in advanced NSCLC: 4-year outcomes from the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 227 part 1 trial [J] . *J Thorac Oncol*, 2022, 17(2): 289–308.
- [9] LINEHAN A, FORDE P M. Moving immunotherapy into early-stage lung cancer [J] . *Cancer J*, 2020, 26(6): 543–547.
- [10] BETTICHER D C, HSU SCHMITZ S F, TÖTSCH M, et al. Mediastinal lymph node clearance after docetaxel-cisplatin neoadjuvant chemotherapy is prognostic of survival in patients with stage IIIA pN₂ non-small cell lung cancer: a multicenter phase II trial [J] . *J Clin Oncol*, 2003, 21(9): 1752–1759.
- [11] BLUMENTHAL G M, BUNN P A Jr, CHAFT J E, et al. Current status and future perspectives on neoadjuvant therapy in lung cancer [J] . *J Thorac Oncol*, 2018, 13(12): 1818–1831.
- [12] 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.
- [13] PIGNON J P, TRIBODET H, SCAGLIOTTI G V, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE collaborative group [J] . *J Clin Oncol*, 2008, 26(21): 3552–3559.
- [14] WAKELEE H A, DAHLBERG S E, KELLER S M, 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.
- [15] MCGGRANAHAN N, FURNESS A J, ROSENTHAL R, et al. Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade [J] . *Science*, 2016, 351(6280): 1463–1469.
- [16] KEUNG E Z, UKPONMWAN E U, COGDILL A P, et al. The rationale and emerging use of neoadjuvant immune checkpoint blockade for solid malignancies [J] . *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(7): 1814–1827.
- [17] MELERO I, BERRAONDO P, RODRÍGUEZ-RUIZ M E, et al. Making the most of cancer surgery with neoadjuvant immunotherapy [J] . *Cancer Discov*, 2016, 6(12): 1312–1314.
- [18] SHARMA P, SIDDIQUI B A, ANANDHAN S, et al. The next decade of immune checkpoint therapy [J] . *Cancer Discov*, 2021, 11(4): 838–857.
- [19] TOPALIAN S L, TAUBE J M, PARDOLL D M. Neoadjuvant checkpoint blockade for cancer immunotherapy [J] . *Science*, 2020, 367(6477): eaax0182.
- [20] 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.
- [21] 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(21): 1976–1986.
- [22] GAO S G, LI N, GAO S Y, et al. Neoadjuvant PD-1 inhibitor (sintilimab) in NSCLC [J] . *J Thorac Oncol*, 2020, 15(5): 816–826.
- [23] LEE J, CHAFT J, NICHOLAS A, et al. PS01.05 surgical and clinical outcomes with neoadjuvant atezolizumab in resectable stage I B–III B NSCLC: LCMC3 trial primary analysis [J] . *J Thorac Oncol*, 2021, 16(3): S59–S61.
- [24] CASCONE T, WILLIAM W N, WEISSFERDT A, et al. Neoadjuvant nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in operable non-small cell lung cancer: the phase 2 randomized NEOSTAR trial [J] . *Nat Med*, 2021, 27(3): 504–514.
- [25] BROWN J S, SUNDAR R, LOPEZ J. Combining DNA damaging therapeutics with immunotherapy: more haste, less speed [J] . *Br J Cancer*, 2018, 118(3): 312–324.
- [26] PFIRSCHKE C, ENGBLOM C, RICKELT S, et al. Immunogenic chemotherapy sensitizes tumors to checkpoint blockade therapy [J] . *Immunity*, 2016, 44(2): 343–354.
- [27] HATO S V, KHONG A, DE VRIES I J, et al. Molecular pathways: the immunogenic effects of platinum-based chemotherapeutics [J] . *Clin Cancer Res*, 2014, 20(11): 2831–2837.
- [28] 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.
- [29] NCCN. NCCN clinical practice guidelines in oncology: non-small cell lung cancer version 3.2022 [EB/OL] . (2022-03-08). [2022-04-24] . <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450>.
- [30] WANG G X, KURRA V, GAINOR J F, et al. Immune checkpoint inhibitor cancer therapy: spectrum of imaging findings [J] . *Radiographics*, 2017, 37(7): 2132–2144.
- [31] SEYMOUR L, BOGAERTS J, PERRONE A, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics [J] . *Lancet Oncol*, 2017, 18(3): e143–e152.
- [32] LIANG W H, CAI K C, CHEN C, et al. Expert consensus on neoadjuvant immunotherapy for non-small cell lung cancer [J] . *Transl Lung Cancer Res*, 2020, 9(6): 2696–2715.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [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] TAO X L, LI N, WU N, et al. The efficiency of ¹⁸F-FDG PET/CT for predicting the major pathologic response to the neoadjuvant PD-1 blockade in resectable non-small cell lung cancer [J] . *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(5): 1209–1219.
- [37] POETTGEN C, THEEGARTEN D, EBERHARDT W, et al. Correlation of PET/CT findings and histopathology after neoadjuvant therapy in non-small cell lung cancer [J] . *Oncology*, 2007, 73(5/6): 316–323.
- [38] CASCONI T, WEISSFERDT A, GODOY M C B, et al. Nodal immune flare mimics nodal disease progression following neoadjuvant immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer [J] . *Nat Commun*, 2021, 12(1): 5045.
- [39] FELIP E, ALTORKI N, ZHOU C C, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage I B–III A non-small cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial [J] . *Lancet*, 2021, 398(10308): 1344–1357.
- [40] ROTHSCHILD S I, ZIPPELIUS A, EBOULET E I, et al. SAKK 16/14: Durvalumab in addition to neoadjuvant chemotherapy in patients with stage III A(N₂) non-small cell lung cancer—a multicenter single-arm phase II trial [J] . *J Clin Oncol*, 2021, 39(26): 2872–2880.
- [41] SHU C A, GAINOR J F, AWAD M M, et al. Neoadjuvant atezolizumab and chemotherapy in patients with resectable non-small-cell lung cancer: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial [J] . *Lancet Oncol*, 2020, 21(6): 786–795.
- [42] ZHAO Z R, YANG C P, CHEN S, et al. Phase 2 trial of neoadjuvant toripalimab with chemotherapy for resectable stage III non-small cell lung cancer [J] . *Oncoimmunology*, 2021, 10(1): 1996000.
- [43] 中国临床肿瘤学会血管靶向治疗专家委员会, 中国临床肿瘤学会非小细胞肺癌专家委员会. 肿瘤突变负荷应用于肺癌免疫治疗的专家共识 [J] . *中国肺癌杂志*, 2021, 24(11): 743–752.
- [44] CHOI S J, PARK K J, HEO C, et al. Radiomics-based model for predicting pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer [J] . *Clin Radiol*, 2021, 76(8): 627.e13–627.627.e21.
- [45] LIU Z Y, ZHANG X Y, SHI Y J, et al. Radiomics analysis for evaluation of pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer [J] . *Clin Cancer Res*, 2017, 23(23): 7253–7262.
- [46] LIU Z Y, LI Z L, QU J R, et al. Radiomics of multiparametric MRI for pretreatment prediction of pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a multicenter study [J] . *Clin Cancer Res*, 2019, 25(12): 3538–3547.
- [47] SUN K Y, HU H T, CHEN S L, et al. CT-based radiomics scores predict response to neoadjuvant chemotherapy and survival in patients with gastric cancer [J] . *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 468.
- [48] HU Y H, XIE C Y, YANG H, et al. Computed tomography-based deep-learning prediction of neoadjuvant chemoradiotherapy treatment response in esophageal squamous cell carcinoma [J] . *Radiother Oncol*, 2021, 154: 6–13.
- [49] CHEN H M, ZHANG X, WANG X H, et al. MRI-based radiomics signature for pretreatment prediction of pathological response to neoadjuvant chemotherapy in osteosarcoma: a multicenter study [J] . *Eur Radiol*, 2021, 31(10): 7913–7924.
- [50] KHORRAMI M, JAIN P, BERA K, et al. Predicting pathologic response to neoadjuvant chemoradiation in resectable stage III non-small cell lung cancer patients using computed tomography radiomic features [J] . *Lung Cancer*, 2019, 135: 1–9.
- [51] TREBESCHI S, DRAGO S G, BIRKBAK N J, et al. Predicting response to cancer immunotherapy using noninvasive radiomic biomarkers [J] . *Ann Oncol*, 2019, 30(6): 998–1004.
- [52] KHORRAMI M, PRASANNA P, GUPTA A, et al. Changes in CT radiomic features associated with lymphocyte distribution predict overall survival and response to immunotherapy in non-small cell lung cancer [J] . *Cancer Immunol Res*, 2020, 8(1): 108–119.
- [53] MU W, TUNALI I, GRAY J E, et al. Radiomics of ¹⁸F-FDG PET/CT images predicts clinical benefit of advanced NSCLC patients to checkpoint blockade immunotherapy [J] . *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(5): 1168–1182.
- [54] HE B X, DONG D, SHE Y L, et al. Predicting response to immunotherapy in advanced non-small cell lung cancer using tumor mutational burden radiomic biomarker [J] . *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e000550.
- [55] WANG C D, MA J C, SHAO J, et al. Predicting EGFR and PD-L1 status in NSCLC patients using multitask AI system based on CT images [J] . *Front Immunol*, 2022, 13: 813072.
- [56] WEN Q, YANG Z, DAI H, et al. Radiomics study for predicting the expression of PD-L1 and tumor mutation burden in non-small cell lung cancer based on CT images and clinicopathological features [J] . *Front Oncol*, 2021, 11: 620246.
- [57] YUAN Z, NIU X M, LIU X M, et al. Use of diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DW-MRI) to predict early response to anti-tumor therapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a comparison of intravoxel incoherent motion-derived parameters and apparent diffusion coefficient [J] . *Transl Lung Cancer Res*, 2021, 10(8): 3671–3681.
- [58] WU W, ZHOU S C, HIPPE D S, et al. Whole-lesion DCE-MRI intensity histogram analysis for diagnosis in patients with suspected lung cancer [J] . *Acad Radiol*, 2021, 28(2): e27–e34.