

原发性肺癌化疗规范化应用中国指南(2024版)

王洁¹ 赫捷² 国家肿瘤质控中心肺癌质控专家委员会 中国医师协会肿瘤多学科诊疗专业委员会

¹国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科, 北京100021; ²国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胸外科, 北京100021

通信作者: 王洁, Email: zlhuxi@163.com; 赫捷, Email: prof.jiehe@gmail.com

【摘要】 近年来, 中国肺癌的发病率和死亡率呈上升趋势。随着靶向治疗和免疫治疗的发展, 肺癌的系统治疗实现了飞跃式的进展, 然而, 化疗仍是肺癌全程化管理中不可或缺且应用较为广泛的一种治疗手段。为规范肺癌的化疗, 国家肿瘤质控中心肺癌质控专家委员会、中国医师协会肿瘤多学科诊疗专业委员会在国内外最新指南的基础上, 结合肺癌治疗领域新发表的临床研究证据, 由专家共同讨论并达成统一意见制定《原发性肺癌化疗规范化应用中国指南(2024版)》, 以期进一步提高中国肺癌化疗的规范化水平。

【关键词】 肺肿瘤; 癌, 非小细胞肺; 癌, 小细胞肺; 化疗; 指南

DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.113494-2024-2024-0222

Chinese guidelines on standardized application of chemotherapy for lung cancer (2024 edition)

Wang jie¹; He jie²; Expert Committee on Quality Control of Lung Cancer, National Quality Control Center for Cancer; Multidisciplinary Committee on Oncology, Chinese Physicians Association

¹Department of Medical Oncology, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China; ²Department of Thoracic Surgery, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Corresponding author: Wang jie, Email: zlhuxi@163.com; He jie, Email: prof.jiehe@gmail.com

【Abstract】 In recent years, the incidence and mortality rates of lung cancer in China have shown an upward trend. Application of targeted therapy and immunotherapy have resulted in greatly improved survival for advanced non-small-cell lung cancer, however, chemotherapy is still indispensable and widely used. In order to improve the standardized application of chemotherapy, Expert Committee on Quality Control of Lung Cancer, National Quality Control Center for Cancer together with Multidisciplinary Committee on Oncology, Chinese Physicians Association analyze, summarize and discuss the relevant guidelines and research data about chemotherapy in lung cancer and formulate the “Chinese guidelines on standardized application of chemotherapy for lung

cancer (2024)”。

【Key words】 Lung neoplasms; Neoplasms, non-small-cell lung; Neoplasms, small cell lung; Chemotherapy; Guidelines

DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.113494-2024-2024-0222

肺癌是我国及世界范围内发病率和死亡率较高的恶性肿瘤之一。在我国,肺癌的发病率和死亡率呈上升趋势,据国家癌症中心统计,2022年我国肺癌发病率和死亡率均居恶性肿瘤首位,其中新发病例约106.06万,死亡病例约73.33万^[1]。近年来,肺癌的治疗实现了飞跃式的发展,尤其是针对表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)和间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)等靶点的药物研发及临床应用,显著改善了驱动基因阳性肺癌患者的预后。此外,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)的研发和临床应用,使肺癌的治疗进入免疫治疗时代,部分晚期肺癌患者也可实现长期生存。然而,不可否认的是针对围手术期肺癌、小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)、驱动基因阴性的晚期非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)以及驱动基因阳性NSCLC靶向治疗耐药后的治疗仍是以化疗为基础,化疗依然是目前不可或缺且应用较为广泛的治疗手段。

一、指南制定方法学

为规范我国肺癌化疗以及为各级临床医师提供专业的循证医学意见,中国医师协会肿瘤多学科诊疗专业委员会在国内外最新指南与专家共识的基础上,结合肺癌治疗领域新发表的临床研究证据和实践经验,由专家组组长与执笔作者整理出初稿,设定了11个涉及SCLC化疗方案、NSCLC围手术期化疗方案、晚期NSCLC化疗方案等相关问题,发给42位国家肿瘤质控中心肺癌质控专家委员会及中国医师协会肿瘤多

学科诊疗专业委员会专家代表进行投票,收集投票结果及修改意见,并请每位专家提供支持问题答案的证据和相关材料。在随后进行的共识研讨会上,参会专家对上述问题和循证医学证据进行了充分讨论,对指导意见进行推荐等级、证据级别分类,并进行第二轮投票,制定出《原发性肺癌化疗规范化应用中国指南(2024版)》,以期为肺癌领域各级临床医师提供具有循证依据的专业性、指导性意见。

通过Pubmed、EMBASE和Web of Science 3个国际文献数据库以及万方医学中文数据库、中国知网进行文献检索,检索出版物截至时间为2024年3月23日。在Pubmed、EMBASE和Web of Science数据库中检索关键词为“lung cancer” AND “chemotherapy”,时间限制范围为“1981/1/1”:“2024/3/23”。在万方医学中文数据库、中国知网检索策略关键词为“=(化疗) AND 关键词=(肺癌 OR 小细胞肺癌 OR 非小细胞肺癌 OR NSCLC OR SCLC)”。检索文献类型限制为系统综述、荟萃分析、临床研究,除外重复文献、述评、来信、新闻报道、编辑点评等文献。基于上述检索策略,获得英文文献5 798篇,中文文献294篇,总计6 092篇。指南推荐证据级别及推荐等级见表1、2。

二、SCLC

(一)局限性SCLC

1. 术后辅助化疗方案

指南推荐:SCLC术后推荐行含铂辅助化疗,辅助化疗推荐依托泊苷联合顺铂(EP)方案或依托泊苷联合卡铂(EC)方案(证据等级:2类;推荐级别:强),具体方案见表3。

表1 证据级别分类

级别	说明
1类证据	基于高水平数据,包括严谨的荟萃分析或大型随机对照临床试验结果等
2类证据	基于稍低水平证据,包括一般质量的Meta分析、小型随机对照研究、设计良好的大型回顾性研究、病例对照研究等
3类证据	基于较低水平证据,包括小型回顾性研究、非对照的单臂研究、病例报告或专家共识等

表2 推荐级别分类

级别	说明
强	主要基于1类证据,国内已商业上市,已获批NMPA适应证,专家组达成一致共识
中	主要基于1类、2类证据,国内已商业上市,目前尚未获批NMPA适应证,专家组基本达成一致共识
弱	基于任何级别的证据,国内尚未商业上市,或专家组共识度低,争议较大

注:NMPA:国家药品监督管理局

表3 局限性小细胞肺癌化疗方案

推荐方案	用药方法
依托泊苷+顺铂	依托泊苷 100 mg/m ² ,静脉滴注,第1~3天;顺铂 75 mg/m ² ,静脉滴注,第1天;每21天为1个周期
依托泊苷+卡铂	依托泊苷 100 mg/m ² ,静脉滴注,第1~3天;卡铂 AUC=5,静脉滴注,第1天;每21天为1个周期

注:AUC:曲线下面积

证据:SCLC患者术后辅助治疗探索的研究相对较少,日本开展的多中心单臂Ⅱ期研究JCOG9101中纳入62例Ⅰ~ⅢA期根治术后的SCLC患者,其中42例接受EP方案化疗4个周期,Ⅰ期、Ⅱ期、Ⅲ期患者的3年生存率分别为68%、56%和13%^[2]。美国国家癌症数据库对2003年至2011年进行手术的1574例pT1~2N0M0期SCLC患者数据进行分析,有566例患者接受术后辅助治疗,其中辅助化疗354例,结果显示,与单纯手术比较,术后接受辅助化疗联合或不联合放疗能够显著提高患者的远期生存($HR=0.78$, 95%CI: 0.63~0.95)^[3]。

2.同步放化疗中的化疗方案

指南推荐:不可手术的局限性SCLC同

步放化疗是标准治疗,放疗应在化疗的第1~3个周期内尽早介入,不能耐受同步放化疗的患者,可行序贯化放疗。推荐EP或EC方案化疗(证据等级:1类;推荐级别:强)。

证据:JCOG9104研究纳入231例局限性SCLC,随机接受同步放化疗或序贯化放疗,化疗方案采用EP方案,结果显示,同步放化疗组患者的中位总生存时间(overall survival, OS)为27.2个月,5年生存率为23.7%,序贯化放疗组患者的中位OS为19.7个月,5年生存率为18.3%^[4]。荟萃分析结果显示,相比放疗晚期介入(化疗3个周期后开始同步放化疗),尽早接受同步放化疗(不晚于第3个周期)能进一步提高患者的2年生存率^[5]。一

项荟萃分析纳入4项临床研究共663例SCLC,评估EP或EC方案在SCLC中的疗效,结果显示,EP或EC方案患者的中位OS、客观缓解率(objective response, ORR)和中位无进展生存时间(progression-free survival, PFS)差异均无统计学意义(分别为9.6和9.4个月、67%和66%、5.5和5.3个月,均 $P>0.05$),表明EP和EC方案疗效相似,EC方案也是同步放化疗期间的可选方案,但EC方案血液学不良反应相对较高^[6]。

(二)广泛期SCLC

1. 一线化疗方案

指南推荐:ICIs(阿替利珠单抗、度伐利尤单抗、阿得贝利单抗、斯鲁利单抗,证据等级:1类,推荐级别:强;替雷利珠单抗、特瑞普利单抗、贝莫苏拜单抗+安罗替尼,证据等级:1类,推荐级别:中)联合EP或EC方案推荐用于广泛期SCLC一线治疗。对于ICIs不适用的患者,EP或EC方案仍是标准一线化疗方案(证据等级:1类;推荐级别:强);此外,伊立替康联合顺铂(IP)或伊立替康联合卡铂(IC)方案也是一线可选方案(证据等级:1类;推荐级别:强);对于不适用顺铂的患者,也可以选择依托泊苷联合洛铂(EL)方案(证据等级:2类;推荐级别:中)。具体方案见表4。

证据:(1)IMpower133研究纳入403例广泛期SCLC,评估阿替利珠单抗联合EC方案对比安慰剂联合EC方案用于广泛期SCLC一线治疗的疗效,结果显示,阿替利珠单抗联合EC方案可显著延长患者的中位OS(分别为12.3和10.3个月; $HR=0.70$, $P=0.007$)和中位PFS(分别为5.2和4.3个月; $HR=0.77$, $P=0.02$),基于上述研究结果,推荐阿替利珠单抗联合EC方案用于广泛期SCLC患者的一线治疗^[7]。

(2)CASPIAN研究纳入805例广泛期SCLC,评估度伐利尤单抗+tremelimumab联合

依托泊苷+铂类(顺铂或卡铂)及度伐利尤单抗联合依托泊苷+铂类对比单纯依托泊苷+铂类一线治疗广泛期SCLC的疗效,免疫联合治疗组化疗最多4个周期,之后进入免疫维持阶段,单纯化疗最多6个周期且允许预防性脑照射治疗,结果显示,度伐利尤单抗联合EP对比EP方案可显著延长患者的中位OS(分别为13.0和10.3个月; $HR=0.73$, $P=0.0047$),基于上述研究结果,推荐度伐利尤单抗联合EP方案用于广泛期SCLC患者的一线治疗^[8]。

(3)CAPSTONE-1研究纳入462例广泛期SCLC,评估阿得贝利单抗联合EC方案对比安慰剂联合EC方案一线治疗广泛期SCLC的疗效,结果显示,在EC方案基础上联合阿得贝利单抗可显著改善患者的中位OS(分别为15.3和12.8个月; $HR=0.72$, $P=0.0017$)和中位PFS(分别为5.8和5.6个月; $HR=0.67$, $P<0.0001$),基于上述研究结果,推荐阿得贝利单抗联合EC方案用于广泛期SCLC患者的一线治疗^[9]。

(4)ASTRUM-005研究纳入585例广泛期SCLC,评估斯鲁利单抗联合EC方案对比安慰剂联合EC方案的疗效,结果显示,斯鲁利单抗联合EC方案较EC方案可显著延长患者的中位OS(分别为15.4和10.9个月; $HR=0.63$, $P<0.001$)和中位PFS(分别为5.7和4.3个月; $HR=0.48$, 95%CI: 0.38~0.59),基于上述研究结果,推荐斯鲁利单抗联合EC方案用于广泛期SCLC患者的一线治疗^[10]。

(5)RATIONALE-312研究纳入457例广泛期SCLC,评估替雷利珠单抗联合依托泊苷+铂类对比安慰剂联合依托泊苷+铂类一线治疗广泛期SCLC的疗效,结果显示,替雷利珠单抗联合化疗较化疗可显著延长患者的中位OS(分别为15.5和13.5个月; $HR=0.75$, $P=0.004$)和中位PFS(分别为4.7和4.3个月;

表4 广泛期小细胞肺癌一线治疗方案

推荐方案	用药方法
依托泊苷+卡铂+阿替利珠单抗	依托泊苷 100 mg/m ² ，静脉滴注，第1~3天；卡铂 AUC=5，静脉滴注，第1天；阿替利珠单抗 1 200 mg，静脉滴注，第1天；每21天为1个周期
依托泊苷+卡铂或顺铂+度伐利尤单抗	依托泊苷 100 mg/m ² ，静脉滴注，第1~3天；卡铂 AUC=5或顺铂 75 mg/m ² ，静脉滴注，第1天；度伐利尤单抗 1 500 mg，静脉滴注，第1天；每21天为1个周期
依托泊苷+卡铂+斯鲁利单抗	依托泊苷 100 mg/m ² ，静脉滴注，第1~3天；卡铂 AUC=5，静脉滴注，第1天；斯鲁利单抗 4.5 mg/kg，静脉滴注，第1天；每21天为1个周期
依托泊苷+卡铂+阿德贝利单抗	依托泊苷 100 mg/m ² ，静脉滴注，第1~3天；卡铂 AUC=5，静脉滴注，第1天；阿德贝利单抗 20 mg/kg，静脉滴注，第1天；每21天为1个周期
依托泊苷+卡铂或顺铂+替雷利珠单抗	依托泊苷 100 mg/m ² ，静脉滴注，第1~3天；卡铂 AUC=5，或顺铂 75 mg/m ² ，静脉滴注，第1天；替雷利珠单抗 200 mg，静脉滴注，第1天；每21天为1个周期
依托泊苷+卡铂或顺铂+特瑞普利单抗	依托泊苷 100 mg/m ² ，静脉滴注，第1~3天；卡铂 AUC=5，或顺铂 75 mg/m ² ，静脉滴注，第1天；特瑞普利单抗 240 mg，静脉滴注，第1天；每21天为1个周期
依托泊苷+卡铂+贝莫苏拜单抗+安罗替尼	依托泊苷 100 mg/m ² ，静脉滴注，第1~3天；卡铂 AUC=5，静脉滴注，第1天；贝莫苏拜单抗 1 200 mg，静脉滴注，第1天；安罗替尼 12 mg，口服，第1~14天；每21天为1个周期
依托泊苷+顺铂	依托泊苷 100 mg/m ² ，静脉滴注，第1~3天；顺铂 75 mg/m ² ，静脉滴注，第1天；每21天为1个周期
依托泊苷+卡铂	依托泊苷 100 mg/m ² ，静脉滴注，第1~3天；卡铂 AUC=5，静脉滴注，第1天；每21天为1个周期
伊立替康+顺铂	伊立替康 65 mg/m ² ，静脉滴注，第1、8天；顺铂 30 mg/m ² ，静脉滴注，第1、8天；每21天为1个周期
伊立替康+卡铂	伊立替康 50 mg/m ² ，静脉滴注，第1、8、15天；卡铂 AUC=5，静脉滴注，第1天；每28天为1个周期
依托泊苷+洛铂	依托泊苷 100 mg/m ² ，静脉滴注，第1~3天；洛铂 30 mg/m ² ，静脉滴注，第1天；每21天为1个周期

注：AUC：曲线下面积

$HR=0.64, P<0.000\ 1$), 基于上述研究结果, 推荐替雷利珠单抗联合 EC 方案用于广泛期 SCLC 患者的一线治疗^[11]。

(6) EXTENTORCH 研究纳入 442 例广泛期 SCLC, 评估特瑞普利单抗联合依托泊苷+铂类对比安慰剂联合依托泊苷+铂类的疗效, 结果显示, 特瑞普利单抗联合化疗较单纯化疗可显著延长患者的中位 OS (分别为 14.6 和 13.3 个月; $HR=0.798, P=0.032$) 和中位 PFS (分别为 5.8 和 5.6 个月; $HR=0.667, P=0.000\ 2$), 基于上述研究结果, 推荐特瑞普利单抗联合依托泊苷+铂类方案用于广泛期 SCLC 患者的一线治疗^[12]。

(7) ENTER 701 研究纳入 738 例广泛期 SCLC, 随机分为 3 组, 分别接受 EC+安罗替尼+贝莫苏拜单抗、EC+安罗替尼+安慰剂或安慰剂+EC 方案治疗, 研究结果显示, EC+安罗替尼+贝莫苏拜单抗较 EC 方案可显著延长患者的中位 OS (分别为 19.32 和 11.8 个月; $HR=0.61, P=0.000\ 2$) 和中位 PFS (分别为 6.93 和 4.21 个月; $HR=0.32, P<0.000\ 1$), 基于上述研究结果, 推荐贝莫苏拜单抗+安罗替尼+EC 方案用于广泛期 SCLC 患者一线治疗^[13]。

(8) 对于合并有活动性自身免疫性疾病或正在持续使用免疫抑制剂存在 ICIs 不适用的情况, EP 或 EC 方案仍是广泛期 SCLC 的标准一线化疗方案^[14]。荟萃分析提示, EC 方案与 EP 方案疗效相当, 但 EC 方案骨髓不良反应相对高, EP 方案非血液学不良反应如消化系统不良反应更为显著^[6]。

(9) 在日本开展的一项广泛期 SCLC 研究中, 比较伊立替康联合顺铂(IP)与 EP 方案的疗效, 结果显示, IP 方案较 EP 方案可延长患者的中位 OS (分别为 12.8 和 9.4 个月, $P=0.002$), 并提高患者的 2 年总生存率 (分别为 19.5% 和 5.2%)^[15]。然而, 后续在美国开展的 2 项 III 期临床试验中并未观察到 IP 较

EP 方案可改善患者生存^[16-17]。一项荟萃分析结果提示, 在广泛期 SCLC 中 IP 较 EP 方案能够给患者带来 OS 的获益, 但 IP 方案组腹泻的发生率略高^[18]。因此 IP 或 IC 方案也是一线治疗的可选方案。

(10) 顺铂有剂量限制性肾不良反应、耳不良反应、神经系统不良反应和严重的消化系统不良反应, 由我国学者开展的依托泊苷联合洛铂(EL)对比 EP 方案一线治疗广泛期 SCLC 的 III 期临床研究结果显示, 两组在中位 PFS (分别为 5.1 和 5.3 个月, $P=0.786$) 和中位 OS (分别为 10.6 和 9.7 个月, $P=0.701$) 方面疗效相当, 而 EL 组的肾不良反应、恶心和呕吐发生的频率显著降低, 对于不适用顺铂的患者, 也可以选择 EL 方案^[19]。

2. 二线及以上化疗方案

尽管 SCLC 对于初始治疗非常敏感, 但大多数 SCLC 患者在初始治疗后会出现疾病复发及耐药, 这些患者在接受进一步治疗后中位 OS 仅为 4~5 个月。二线治疗的有效率很大程度上取决于初始治疗结束至复发的时间间隔。

指南推荐: (1) 距离一线治疗结束 ≤6 个月内复发进展的患者, 二线推荐治疗方案拓扑替康 (证据等级: 1 类; 推荐级别: 强)。具体方案见表 5。

(2) 距离一线治疗结束 >6 个月复发或进展者, 可选择初始 EP 或 EC 方案治疗 (证据等级: 2 类; 推荐级别: 强)。

(3) 其他可选方案: 伊立替康、吉西他滨、多西他赛、紫杉醇、长春瑞滨、替莫唑胺、口服依托泊苷及 CAV (环磷酰胺+多柔比星+长春新碱) 方案 (证据等级: 2 类; 推荐级别: 中)。具体方案见表 5。

证据: (1) 拓扑替康对比 CAV 方案治疗复发难治 SCLC 的 III 期临床试验显示, 拓扑替康单药治疗的临床疗效不劣于三药联合方案 (中位 OS 分别为 25.0 和 24.7 周,

$P=0.795$),而拓扑替康组患者的症状改善比例显著高于CAV组^[20]。拓扑替康口服给药与静脉给药对比的研究显示出相似的临床疗效和耐受性,为患者提供了更为便捷的给药方式^[21]。标准剂量的拓扑替康3~4级血液学不良反应及治疗相关死亡率高,一项单臂研究显示,拓扑替康 1.25 mg/m^2 ,第1~5天,每21天为1个周期,静脉给药后的中位OS约为20周,3~4级血液学不良反应较既往数据略低,拓扑替康静脉给药可选择 1.25 mg/m^2 ,第1~5天,每21天为1个周期^[22]。

(2)多个小样本Ⅱ期临床研究数据显示,伊立替康、吉西他滨、多西他赛、紫杉醇、长春瑞滨、替莫唑胺、CAV在复发转移SCLC中均显示出一定临床疗效,也是可选策略^[23-27]。

(3)在一项单臂Ⅱ期篮子临床试验(NCT02454972)中纳入105例化疗失败后的SCLC患者,ORR为35%,中位PFS为3.5个月,中位OS为9.3个月,1年总生存率为34.2%,在耐药复发的SCLC中ORR为22%,敏感复发的SCLC中ORR为45%,治疗相关

3~4级不良反应主要包括贫血、中性粒细胞减少和血小板减少^[28]。基于上述研究,美国食品药品监督管理局附条件批准了芦比替定在SCLC二线治疗中的适应证。我国开展的一项桥接试验中剂量递增阶段纳入10例晚期实体瘤,剂量扩展阶段纳入22例复发进展期SCLC,确定了芦比替定 3.2 mg/m^2 为推荐剂量,在21例进行疗效评估的SCLC患者中,ORR为45.5%,中位PFS和中位OS分别为5.6个月和11个月,安全性主要是骨髓抑制和肝损伤,与篮子研究的疗效和安全性相似^[29]。在ATLANTISⅢ期随机对照研究中,纳入613例复发进展的SCLC,芦比替定联合多柔比星对比CAV或拓扑替康,中位OS分别为8.6和7.6个月,两组治疗中3级以上治疗相关不良反应的发生率分别为66%和86.5%。在ATLANTIS研究中考考虑联合治疗的不良反应,芦比替定的剂量由 3.2 mg/m^2 ,第1天,每21天为1个治疗周期,降低至 2.0 mg/m^2 ,第1天,每21天为1个治疗周期,多柔比星剂量也下调至 40 mg/m^2 ,每21天为1个周期,两种药物均选择相对较低的剂量可能影响联合治疗的疗效^[30]。芦

表5 复发小细胞肺癌的治疗方案

推荐方案	用药方法
拓扑替康	1.25 mg/m^2 ,静脉滴注,第1~5天;每21天为1个周期; 或 2.3 mg/m^2 ,口服给药,每日1次,第1~5天;每21天为1个周期
伊立替康	60 mg/m^2 ,静脉滴注,第1、8天;每21天为1个周期
吉西他滨	$1\ 000\text{ mg/m}^2$,静脉滴注,第1、8天;每21天为1个周期
多西他赛	75 mg/m^2 ,静脉滴注,第1天;每21天为1个周期
紫杉醇	175 mg/m^2 ,静脉滴注,第1天;每21天为1个周期
替莫唑胺	(1) 75 mg/m^2 ,口服,第1~21天;每28天为1个周期; (2) 200 mg/m^2 ,口服,第1~5天;每28天为1个周期
芦比替定	3.2 mg/m^2 ,静脉滴注,第1天;每21天为1个周期

比替定治疗相关的骨髓相关不良反应在临床应用中需要关注。

3. 老年 SCLC

老年 SCLC 患者需综合患者体能状态、器官功能储备状态、合并基础疾病等因素制定个体化治疗方案。对于体能状态良好、器官功能相对较好,建议给予标准联合化疗,如果有指征也可以联合放疗,联合治疗方案首选依托泊苷联合铂类。对于无法接受标准化疗,可进行单药方案或减量联合方案。对于体弱患者或不愿意接受静脉用药的患者,可考虑口服依托泊苷。对于一般情况差的患者,应以对症支持治疗为主。

三、NSCLC

(一) 围手术期治疗

1. 新辅助治疗

推荐:ⅡA~ⅢB期潜在可切除的 NSCLC 患者,新辅助治疗推荐纳武利尤单抗联合化疗(证据等级:1类;推荐级别:强),帕博利珠单抗、替雷利珠单抗、度伐利尤单抗、特瑞普利单抗联合化疗(证据等级:1类;推荐级别:中)。对于不适用 ICI 的患者,新辅助治疗推荐含铂双药化疗(证据等级:1类;推荐级别:强)。

证据:(1)Checkmate 816 研究评估新辅助纳武利尤单抗联合化疗对比单纯化疗在可切除的ⅠB(>4 cm)~ⅢA期 NSCLC 患者中的疗效,排除 EGFR 突变和 ALK 融合的患者,主要研究终点为无事件生存时间(event free survival, EFS)和病理完全缓解率(pathological complete response, pCR),结果显示,纳武利尤单抗联合化疗较单纯化疗可显著提高术后 pCR 率(分别为 24.0% 和 2.2%),并延长中位 EFS(分别为 31.6 和 20.8 个月; $HR=0.63$, $P=0.005$)。基于上述研究结果,纳武利尤单抗联合化疗推荐用于ⅠB~ⅢA期 NSCLC 的术前新辅助治疗。上述研究中化疗方案非鳞癌

选择培美曲塞+顺铂或紫杉醇+卡铂;鳞癌选择吉西他滨+顺铂或紫杉醇+卡铂;长春瑞滨+顺铂或多西他赛+顺铂也是可选方案,术前诱导治疗 3 个周期^[31]。

(2)Keynote 671 研究评估帕博利珠单抗+化疗术前新辅助-手术-术后帕博利珠单抗辅助治疗对比术前新辅助化疗在Ⅱ~ⅢB(N2)期 NSCLC 患者中的疗效,主要研究终点为研究者评估 EFS 和 OS,结果显示,帕博利珠单抗联合化疗组和单纯化疗组患者的 2 年无事件生存率分别为 62.4% 和 40.6%,中位 EFS(分别为未达到和 17 个月; $HR=0.58$, $P<0.001$)、pCR 率(分别为 18.1% 和 4.0%)和主要病理缓解率(major pathological response, MPR;分别为 30.2% 和 11.0%)均为联合治疗组优于单纯化疗组。基于上述研究结果,帕博利珠单抗联合化疗推荐用于Ⅱ~ⅢB(N2)期 NSCLC 新辅助治疗-术后帕博利珠单抗辅助治疗。上述研究中鳞癌化疗选择吉西他滨+顺铂,非鳞癌选择培美曲塞+顺铂,术前诱导治疗 4 个周期^[32]。

(3)RATIONALE 315 研究评估替雷利珠单抗+化疗术前新辅助-手术-术后替雷利珠单抗辅助治疗对比新辅助化疗在Ⅱ~ⅢA期 NSCLC 中的疗效,研究排除 EGFR 突变和 ALK 融合的患者,主要研究终点为术后 MPR 率和 EFS,结果显示,替雷利珠单抗联合化疗较单纯化疗可显著提高患者的术后 MPR 率(分别为 56% 和 15%, $P<0.0001$)和 pCR 率(分别为 41% 和 6%, $P<0.0001$),目前 EFS 初步显示出联合治疗组具有优势($HR=0.56$, $P=0.0003$)。基于上述研究结果,替雷利珠单抗联合化疗推荐用于Ⅱ~ⅢA期 NSCLC 新辅助治疗-术后替雷利珠单抗辅助治疗。上述研究中非鳞癌选择培美曲塞+顺铂或卡铂化疗,鳞癌选择紫杉醇+顺铂或卡铂方案,术前诱导治疗 3~4 个周期,术后替雷利珠单抗 400 mg,每 6 周为 1 个治疗周期,治疗 8 个周期^[33]。

(4) AEGEAN 研究评估度伐利尤单抗+化疗术前新辅助-手术-度伐利尤单抗术后辅助治疗对比新辅助化疗在ⅡA~ⅢB(N2)期 NSCLC 中的疗效,研究排除 EGFR 突变和 ALK 融合的患者,主要研究终点为 pCR 率和 EFS,结果显示,化疗联合度伐利尤单抗可显著提高患者的术后 pCR 率(分别为 17.2% 和 4.3%, $P=0.000\ 036$) 和 MPR 率(分别为 33.3% 和 12.3%, $P=0.000\ 002$),中位 EFS(分别为未达到和 25.9 个月; $HR=0.68$, $P=0.003\ 902$) 和 2 年无事件生存率(分别为 73.4% 和 64.5%)有提升。基于上述研究结果,度伐利尤单抗联合化疗推荐用于ⅡA~ⅢB 期 NSCLC 术前新辅助治疗-术后度伐利尤单抗辅助治疗。该研究中鳞癌化疗选择紫杉醇或吉西他滨+卡铂或顺铂,非鳞癌选择培美曲塞+卡铂或顺铂,术前诱导治疗 4 个周期,术后度伐利尤单抗 1 500 mg,每 28 天为 1 个治疗周期,治疗 12 个周期^[34]。

(5) Neotorch 研究评估了特瑞普利单抗+化疗围手术期治疗联合特瑞普利单抗术后辅助治疗对比化疗在Ⅱ~Ⅲ期 NSCLC 患者中的疗效,研究采用“3+1+13”的围手术期治疗模式,排除 EGFR 突变和 ALK 融合的患者,主要研究终点为术后 MPR 率和 EFS,2023 年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)会议公布了 404 例Ⅲ期患者的结果,结果显示,中位随访 18.25 个月,特瑞普利单抗联合化疗围手术期治疗对比化疗提高了术后 MPR 率(分别为 48.5% 和 8.4%, $P<0.000\ 1$) 和 pCR 率(分别为 28.2% 和 1.0%, $P<0.000\ 1$),显著改善了 EFS(分别为未达到和 15.1 个月; $HR=0.40$, $P<0.000\ 1$),并提高了 2 年无事件生存率(分别为 64.7% 和 38.7%)。基于上述研究结果,特瑞普利单抗推荐用于Ⅲ期 NSCLC 围手术期治疗。上述研究中鳞癌化疗选择紫杉醇或多西他赛+卡铂或顺铂,非鳞癌选择培美曲塞+卡铂或顺铂,术前化疗免

疫联合治疗 3 个周期,术后继续化疗免疫治疗 1 个周期后进行特瑞普利单抗维持治疗 13 个周期^[35]。

(6) CheckMate-77T 研究评估纳武利尤单抗+化疗术前新辅助-手术-术后纳武利尤单抗辅助治疗对比单纯化疗在ⅡA~ⅢB(N2)期 NSCLC 患者中的疗效,研究排除 EGFR 突变和 ALK 融合的患者,主要研究终点为 EFS,研究共纳入 461 例患者,中位随访 25.4 个月,纳武利尤单抗联合化疗显著延长了 EFS(分别为未达到和 18.4 个月; $HR=0.5$, $P=0.000\ 25$),提高了 pCR 率(分别为 25.3% 和 4.7%) 和 MPR 率(分别为 35.4% 和 12.1%)。基于上述研究结果,纳武利尤单抗推荐用于ⅡA~ⅢB(N2)期 NSCLC 患者的围手术期治疗。上述研究中鳞癌化疗选择紫杉醇或多西他赛+卡铂或顺铂,非鳞癌选择培美曲塞+卡铂或顺铂,术前化疗免疫联合治疗 4 个周期,术后纳武利尤单抗 480 mg,每 28 天为 1 个治疗周期,治疗 1 年^[36]。

(7) 一项纳入 15 项随机对照临床试验共计 2 385 例 NSCLC 患者的 Meta 分析显示,相比单纯手术,新辅助化疗组患者的 5 年生存率由 40% 提高到 45% ($HR=0.87$, $P=0.007$)。上述研究确立了新辅助化疗在可切除非小细胞肺癌中的治疗地位^[37]。

2. 辅助治疗

推荐:ⅠB~ⅢA 期根治术后 NSCLC 患者推荐行术后辅助治疗,EGFR 敏感突变推荐辅助奥希替尼或埃克替尼治疗(证据等级:1 类;推荐级别:强),ALK 融合推荐辅助阿来替尼治疗(证据等级:1 类;推荐级别:强);未行新辅助治疗,术后推荐辅助化疗后序贯阿替利珠单抗辅助治疗(证据等级:1 类;推荐级别:强)或帕博利珠单抗辅助治疗(证据等级:1 类;推荐级别:中);术前采用新辅助化疗联合免疫治疗,术后推荐行免疫巩固治疗(帕博利珠单抗,替雷利珠单抗,度伐利尤单

抗,纳武利尤单抗,特瑞普利单抗,证据等级:1类;推荐级别:中)。辅助化疗推荐方案包括长春瑞滨或紫杉醇或多西他赛或培美曲塞(非鳞癌)或吉西他滨+顺铂或卡铂(证据等级:1类;推荐级别:强)。具体方案见表6。

证据:(1)I B期(pT2aN0M0)术后NSCLC,由于缺乏高级别证据的支持,不推荐辅助化疗。II A期(pT2bN0M0)患者根治术后如伴有高危因素,推荐行辅助化疗,高危因素包括分化差、血管侵犯、楔形切除、脏层胸膜侵犯和淋巴结状态未知(Nx)。CALGB9633研究评估了紫杉醇+卡铂辅助化疗对比观察在I B期(美国癌症联合委员会第6版分期)患者术后辅助治疗中的疗效,共纳入144例患者,中位随访74个月,紫杉醇+卡铂辅助化疗相比观察组未改善I B期患者生存($HR=0.83, P=0.12$);亚组分析显示,肿物>4 cm的

患者能够从紫杉醇+卡铂辅助化疗中获益($HR=0.69, P=0.043$)^[38]。II B~III B(N2)期术后患者,推荐行辅助化疗,LACE荟萃分析显示,术后辅助化疗能够提升5年生存率5.4%,因此对于II~III期根治术后的NSCLC患者,建议行含铂双药辅助化疗^[39]。

(2)IMpower 010研究对于II~III A期NSCLC患者,根治性手术和含铂双药化疗后,阿替利珠单抗1年辅助治疗对比最佳支持治疗可显著延长程序性死亡配体1(programmed cell death 1 ligand 1,PD-L1)>1%患者的无病生存时间(disease free survival, DFS),分别为未达到和35.3个月($HR=0.66, P=0.004$)。基于上述研究结果,推荐II~III A期NSCLC术后,PD-L1>1%,辅助化疗后序贯阿替利珠单抗辅助治疗1年^[40]。

(3)Keynote 091研究对于I B(>4 cm)~III A期患者,根治手术及含铂双药化疗后,帕

表6 非小细胞肺癌术后辅助化疗方案

推荐方案	用药方法
长春瑞滨+顺铂	长春瑞滨 25 mg/m ² , 静脉滴注, 第1天; 顺铂 75 mg/m ² , 静脉滴注, 第1天; 每21天为1个周期
紫杉醇+顺铂或紫杉醇+卡铂	(1) 紫杉醇 135~175 mg/m ² , 静脉滴注, 第1天; 顺铂 75 mg/m ² , 静脉滴注, 第1天; 每21天为1个周期 (2) 紫杉醇 135~175 mg/m ² , 静脉滴注, 第1天; 卡铂 AUC=5, 静脉滴注, 第1天; 每21天为1个周期
多西他赛+顺铂	多西他赛 75 mg/m ² , 静脉滴注, 第1天; 顺铂 75 mg/m ² , 静脉滴注, 第1天; 每21天为1个周期
吉西他滨+顺铂	吉西他滨 1 000~1 250 mg/m ² , 静脉滴注, 第1天; 顺铂 75 mg/m ² , 静脉滴注, 第1天; 每21天为1个周期
培美曲塞+顺铂或培美曲塞+卡铂	(1) 培美曲塞 500 mg/m ² , 静脉滴注, 第1~3天; 顺铂 75 mg/m ² , 静脉滴注, 第1天; 每21天为1个周期 (2) 培美曲塞 500 mg/m ² , 静脉滴注, 第1~3天; 卡铂 AUC=5, 静脉滴注, 第1天; 每21天为1个周期

注: AUC: 曲线下面积

博利珠单抗1年辅助治疗对比安慰剂可显著延长患者的DFS(分别为53.6和40.2个月; $HR=0.76, P=0.0014$)。基于上述研究结果,推荐帕博利珠单抗用于IB($>4\text{ cm}$)~ⅢA期NSCLC术后含铂辅助化疗后治疗^[41]。

(4)多项围手术期免疫“夹心饼”式治疗在早期NSCLC患者中展示出良好疗效,基于此类研究的阳性结果,推荐帕博利珠单抗(Keynote 671)、替雷利珠单抗(RATIONALE 315)、度伐利尤单抗(AEGEAN)、特瑞普利单抗(Neotorch)及纳武利尤单抗(CheckMate-77T)用于术后辅助治疗。

(二)局部晚期NSCLC化疗

推荐:对于不可手术的局部晚期NSCLC患者,推荐同步放化疗后度伐利尤单抗巩固治疗(证据等级:1类;推荐级别:强),同步或序贯放化疗后舒格利单抗巩固治疗(证据等级:1类;推荐级别:强)。推荐EP方案、卡铂+紫杉醇、顺铂或卡铂+培美曲塞(非鳞癌)以及多西他赛+顺铂为同步放化疗方案(证据等级:1类;推荐级别:强);推荐紫杉醇+卡铂、顺铂或卡铂+培美曲塞(非鳞癌)为序贯

放化疗方案(证据等级:1类;推荐级别:强)。具体方案见表7。

证据:(1)PACIFIC研究中不可手术切除的局部晚期NSCLC根治性同步放化疗后未进展的患者,接受度伐利尤单抗1年的巩固治疗较安慰剂组可显著延长患者的中位PFS(分别为16.8和5.6个月; $HR=0.52, P<0.001$)和中位OS(分别为47.5和29.1个月; $HR=0.68, P=0.00251$)。基于上述研究结果,局部晚期NSCLC患者,同步放化疗后疾病稳定的患者,推荐度伐利尤单抗巩固治疗1年^[42]。

(2)GEMSTONE-301研究对于同步或序贯放化疗后未进展的患者,接受舒格利单抗1年的巩固治疗较安慰剂组可延长中位PFS(分别为10.5和6.2个月, $HR=0.65$),其中同步放化疗组(分别为15.7和8.3个月, $HR=0.71$),序贯放化疗组(分别为8.1和4.1个月, $HR=0.57$)。基于上述研究结果,对于局部晚期NSCLC同步或者序贯放化疗后未进展的患者,推荐舒格利单抗巩固治疗1年^[43]。

表7 非小细胞肺癌同步或序贯放化疗-化疗方案

推荐方案	用药方法
依托泊苷+顺铂	依托泊苷 50 mg/m^2 , 静脉滴注, 第1~5天, 第29~33天; 顺铂 50 mg/m^2 , 静脉滴注, 第1、8、29、36天
紫杉醇+卡铂	紫杉醇 $45\sim50\text{ mg/m}^2$, 静脉滴注, 第1天; 卡铂 $AUC=2$, 静脉滴注, 第1天; 每周治疗1次
培美曲塞+顺铂或培美曲塞+卡铂	(1) 培美曲塞 500 mg/m^2 , 静脉滴注, 第1天; 顺铂 75 mg/m^2 , 静脉滴注, 第1天; 每21天为1个周期 (2) 培美曲塞 500 mg/m^2 , 静脉滴注, 第1天; 卡铂 $AUC=5$, 静脉滴注, 第1天; 每21天为1个周期
多西他赛+顺铂	多西他赛 20 mg/m^2 , 静脉滴注, 第1天; 顺铂 20 mg/m^2 , 静脉滴注, 第1天; 每周治疗1次

注: AUC: 曲线下面积

(3) 一项纳入 6 项随机对照研究共 1 205 例患者的 Meta 分析结果显示,同步放化疗相比序贯放化疗提高了无进展生存率及总生存率,3 年生存率提高 5.7%,5 年生存率提高 4.5%^[44]。多项研究显示,放疗期间同步 EP 方案化疗可显著改善患者总生存,紫杉醇联合铂类方案显示出相似的临床疗效和安全性^[45]。PROCLAIM 研究在同步放化疗期间采用培美曲塞+顺铂的方案对比 EP 方案,研究显示,培美曲塞+顺铂方案虽未显示出明显的总生存改善,但培美曲塞+顺铂组 3~4 级药物相关不良反应明显低于 EP 方案组,因此培美曲塞+顺铂的方案也推荐为同步放化疗期间的联合治疗方案^[46]。

(三)晚期 NSCLC 化疗

1. EGFR 敏感突变晚期 NSCLC

推荐:一线首选 EGFR-酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKI)治疗(证据等级:1 类;推荐级别:强),吉非替尼或厄洛替尼或奥希替尼联合化疗为可选策略(证据等级:1 类;推荐级别:中)。一或二代药物耐药后 T90M 阴性或三代耐药后,推荐含铂双药化疗±贝伐珠单抗(证据等级:1 类;推荐级别:中),培美曲塞+顺铂+贝伐珠单抗+信迪利单抗(证据等级:1 类;推荐级别:中)。

证据:(1)Ⅱ期随机对照 JMIT 研究、Ⅲ期随机对照 NEJ009 研究以及 FLAURA2 研究评估了靶向联合化疗对比靶向单药均可显著延长 PFS。基于此类研究,吉非替尼或厄洛替尼或奥希替尼联合化疗为 EGFR 敏感突变 NSCLC 患者的可选策略^[47-49]。

(2)IMPRESS 研究在一线吉非替尼耐药后患者中继续靶向联合化疗相比化疗并未改善患者 PFS,联合治疗 OS 反而低于化疗组(分别为 13.4 和 19.5 个月, $HR=1.44$, $P=0.016$)。基于上述研究结果针对一、二代药物耐药后 T90M 阴性或三代耐药后耐药机制

未明的患者,推荐含铂双药化疗±贝伐珠单抗^[50]。

(3)ORIENT-31 研究评估了培美曲塞+顺铂+贝伐珠单抗联合信迪利单抗对比安慰剂联合化疗治疗 EGFR 敏感突变 NSCLC 患者靶向耐药后的疗效,结果显示,四药联合组显著延长了 PFS(分别为 6.9 和 4.3 个月; $HR=0.464$, $P<0.0001$),但四药联合同时增加了治疗相关不良反应。基于上述研究结果,推荐培美曲塞+顺铂+贝伐珠单抗联合信迪利单抗用于靶向耐药后治疗^[51]。IMpower150 研究纳入部分 EGFR 敏感突变靶向耐药后患者,结果显示,紫杉醇+卡铂+贝伐珠单抗联合阿替利珠单抗相比化疗联合贝伐珠单抗显著延长了 PFS^[52],然而在中国人群中开展的相似设计的 IMpower151 研究并未复制出 IMpower150 阳性结果,四药联合相比含铂双药化疗在 EGFR 敏感突变靶向耐药的中國患者中,并未显示出生存获益(中位 PFS 分别为 8.5 和 8.3 个月, $HR=0.86$)^[53]。

(4)MARIPOSA-2 研究评估了埃万妥单抗+拉泽替尼+化疗或埃万妥单抗+化疗对比化疗(培美曲塞+铂类)在奥希替尼耐药的 NSCLC 中的疗效,结果显示,埃万妥单抗联合化疗或埃万妥单抗+拉泽替尼+化疗对比化疗显著提高了 ORR(分别为 64%、63% 和 36%, $P<0.001$),并延长了中位 PFS(分别为 6.3、8.3 和 4.2 个月, $P<0.001$)^[54]。

2. EGFR 20 插入突变 NSCLC

推荐:参考晚期驱动基因阴性 NSCLC(证据等级:1 类;推荐级别:强),后线治疗可选择舒沃替尼(证据等级:1 类;推荐级别:弱)。

证据:PAPILLON 研究评估了埃万妥单抗联合培美曲塞+卡铂对比培美曲塞+卡铂在初治晚期 EGFR 20 插入突变 NSCLC 患者中的疗效,共纳入 308 例患者,中位随访

14.9个月,埃万妥单抗联合化疗组较化疗组显著延长了患者的中位PFS(分别为11.4和6.7个月, $P<0.001$),联合治疗组的安全性可耐受^[55]。

3. 驱动基因(非EGFR突变)阳性NSCLC

推荐:ALK融合、ROS-1融合、BRAF V600E突变、NTRK融合、RET融合、MET 14跳跃突变患者靶向治疗失败后,推荐含铂双药±贝伐珠单抗。

4. 驱动基因阴性的非鳞NSCLC

推荐:培美曲塞+铂类联合帕博利珠单抗或卡瑞利珠单抗或信迪利单抗或替雷利珠单抗或舒格利单抗或阿替利珠单抗或特瑞普利单抗(证据等级:1类;推荐级别:强)。对于不适用ICIs的患者,可用含铂双药联合贝伐珠单抗-贝伐珠单抗维持治疗(证据等级:1类;推荐级别:强)。对于伴有ICIs及贝伐珠单抗治疗相对或绝对禁忌证的患者,可行含铂双药治疗(证据等级:1类;推荐级别:强)。四药联合即紫杉醇+卡铂+贝伐珠单抗联合阿替利珠单抗、白蛋白紫杉醇+卡铂联合阿替利珠单抗、恩度联合长春瑞滨+顺铂及纳武利尤单抗+伊匹木单抗+两周期培美曲塞+铂类也是可选策略(证据等级:1类;推荐级别:中)。具体方案见表8。

证据:(1)KEYNOTE-189研究纳入616例驱动基因阴性的晚期非鳞NSCLC患者,无论PD-L1表达情况,帕博利珠单抗联合化疗较安慰剂联合化疗组可显著延长患者的中位PFS(分别为9.0和4.9个月, $HR=0.50$)和中位OS(分别为22.0和10.6个月, $HR=0.6$)^[56]。基于上述研究结果,推荐帕博利珠单抗联合培美曲塞+铂类一线用于EGFR和ALK野生型晚期非鳞NSCLC患者。

(2)ORIENT-11研究评估了信迪利单抗或安慰剂联合培美曲塞+铂类治疗晚期非鳞NSCLC一线治疗的疗效,结果显示,信迪利单

抗联合治疗组可显著延长患者的中位PFS(分别为9.2和5.0个月; $HR=0.49$, $P<0.0001$)和中位OS(分别为24.2和16.8个月, $HR=0.65$)^[57-58]。基于上述研究结果,推荐信迪利单抗联合培美曲塞+铂类一线用于EGFR和ALK野生型晚期非鳞NSCLC患者。

(3)CameL研究评估了卡瑞利珠单抗联合培美曲塞+卡铂对比培美曲塞+卡铂在晚期非鳞NSCLC一线治疗中的疗效,结果显示,卡瑞利珠单抗联合化疗可显著延长患者的中位PFS(分别为11.3和8.3个月; $HR=0.6$, $P=0.0001$)^[59]。基于上述研究结果,推荐卡瑞利珠单抗联合培美曲塞+卡铂一线用于EGFR和ALK野生型晚期非鳞NSCLC患者。

(4)RATIONALE 304研究纳入ⅢB、Ⅳ期非鳞NSCLC患者,比较替雷利珠单抗联合培美曲塞+卡铂和单纯培美曲塞+卡铂的临床疗效,研究显示,替雷利珠单抗联合化疗可显著延长患者的中位PFS(分别为9.8和7.7个月, $HR=0.63$)^[60]。基于上述研究结果,推荐替雷利珠单抗联合培美曲塞+卡铂一线用于EGFR和ALK野生型ⅢB、Ⅳ期非鳞NSCLC患者。

(5)GEMSTONE-302研究评估了舒格利单抗或安慰剂联合化疗一线治疗晚期鳞状和非鳞状NSCLC患者的疗效,研究显示,舒格利单抗联合化疗可显著延长患者的中位PFS(分别为9.0和4.9个月; $HR=0.49$, $P<0.0001$)和中位OS(分别为25.4和16.9个月, $HR=0.65$, $P=0.0008$)^[61]。基于上述研究结果,推荐舒格利单抗联合化疗一线用于驱动基因阴性的晚期鳞状和非鳞NSCLC患者。

(6)IMpower 132研究评估了阿替利珠单抗联合培美曲塞+铂类对比培美曲塞+铂类一线治疗EGFR和ALK阴性的晚期非鳞NSCLC的疗效,结果显示,阿替利珠单抗联合化疗可以带来中位PFS显著获益(分别

为 7.7 和 5.2 个月; $HR=0.56$, $P<0.0001$), 且中位 OS 有获益趋势(分别为 17.5 和 13.6 月; $HR=0.86$, $P=0.1546$), 亚组分析显示, 亚裔人群从阿替利珠单抗联合组中取得获益, 可更加显著延长中位 PFS(分别为 10.7 和 5.3 月, $HR=0.41$)^[62]。基于上述研究结果, 推荐阿替利珠单抗联合培美曲塞+铂类一线用于 EGFR 和 ALK 野生型晚期非鳞 NSCLC 患者。

(7) CHOICE-01 研究评估了特瑞普利单抗或安慰剂联合化疗一线治疗ⅢB、Ⅳ期鳞状和非鳞状 NSCLC 患者的疗效, 研究显示, 特瑞普利单抗联合化疗可显著延长患者的中位 PFS(分别为 8.4 和 5.6 个月; $HR=0.49$, $P<0.0001$)和中位 OS(分别为 23.8 和 17.0 个月; $HR=0.73$, $P=0.0108$), 非鳞癌亚组接受特瑞普利单抗联合化疗后 OS 获益更为突出(分别为 27.8 和 15.9 个月, $HR=0.49$, $P<0.0001$)^[63]。基于上述研究结果, 推荐特瑞普利单抗联合培美曲塞+铂类一线用于 EGFR 和 ALK 野生型晚期非鳞 NSCLC 患者。

(8) BEYOND 研究显示, 贝伐珠单抗联合紫杉醇+卡铂对比安慰剂联合紫杉醇+卡铂可显著延长患者的中位 PFS(分别为 9.2 和 6.5 个月; $HR=0.40$, $P<0.001$)和中位 OS(分别为 24.3 和 17.7 个月; $HR=0.68$, $P=0.0154$), 与全球性研究 E4599 和 AVAL 在亚洲人群中的结果相一致^[64]。基于上述研究结果, 推荐贝伐珠单抗联合化疗一线用于晚期非鳞 NSCLC 患者。

(9) 在 Impowere150 研究中, 紫杉醇+卡铂+贝伐珠单抗联合阿替利珠单抗相比于紫杉醇+卡铂+贝伐珠单抗可显著延长患者的中位 PFS(分别为 8.3 和 6.8 个月; $HR=0.62$, $P<0.001$)和中位 OS(分别为 19.2 和 14.7 个月; $HR=0.78$, $P=0.02$), 四药联合治疗相关不良反应增加^[65], 相较化疗联合 PD-1 单抗模式是否增加临床疗效尚未明确, 然而上述研究

为 EGFR-TKI 治疗进展或伴有肝转移的患者提供了治疗策略。

(10) Impowere130 研究证实了白蛋白紫杉醇+卡铂联合阿替利珠单抗相对于白蛋白紫杉醇+卡铂可显著延长患者的中位 PFS(分别为 7.0 和 5.5 个月; $HR=0.64$, $P<0.0001$)和中位 OS(分别为 18.6 和 13.9 个月; $HR=0.79$, $P=0.033$)^[66]。基于上述研究结果, 推荐阿替利珠单抗联合白蛋白紫杉醇+卡铂一线用于晚期非鳞 NSCLC 患者。

(11) Checkmate-9LA 研究评估了纳武利尤单抗+伊匹木单抗+2 个周期化疗对比 4 个周期含铂双药化疗治疗晚期驱动基因阴性 NSCLC 的疗效, 研究显示, 双免联合 2 个周期化疗相比 4 个周期含铂双药化疗可延长患者的中位 PFS(分别为 6.4 和 5.3 个月, $HR=0.70$)和中位 OS(分别为 15.8 和 11.0 个月, $HR=0.72$)^[67]。基于上述研究结果, 推荐纳武利尤单抗+伊匹木单抗+2 个周期培美曲塞+铂类一线用于晚期驱动基因阴性非鳞 NSCLC 患者。

(12) 在中国人群中开展的恩度联合长春瑞滨+顺铂对比长春瑞滨+顺铂治疗晚期 NSCLC 的随机对照研究显示, 恩度联合长春瑞滨+顺铂提高了患者的客观缓解率(分别为 35.4% 和 9.5%), 并延长了中位 PFS(分别为 6.3 和 3.6 个月)和中位 OS(分别为 14.87 和 9.9 个月)^[68]。基于上述研究结果, 推荐恩度联合长春瑞滨+顺铂一线用于晚期 NSCLC。

5. 晚期肺鳞癌

推荐: 对于 PD-L1 表达肿瘤阳性细胞比率 $\geq 50\%$, 可选择单药帕博利珠单抗或阿替利珠单抗; 对于 PD-L1 低表达或未知状态的患者, 推荐免疫联合化疗, 可选择的治疗方案包括紫杉醇或白蛋白紫杉醇+铂类联合帕博利珠单抗或替雷利珠单抗(证据等级: 1 类; 推荐级别: 强), 紫杉醇+铂类联合卡瑞

利珠单抗或舒格利单抗或派安普利单抗(证据等级:1类;推荐级别:强)、白蛋白紫杉醇+铂类联合斯鲁利单抗(证据等级:1类;推荐级别:强)以及吉西他滨+铂类联合信迪利单抗(证据等级:1类;推荐级别:强)。对于不适宜行ICIs治疗的患者,推荐行顺铂或卡铂联合吉西他滨或多西他赛或紫杉醇或脂质体紫杉醇或紫杉醇聚合物胶束的方案(证据等级:1类;推荐级别:强),其他可选方案包括奈达铂联合多西他赛(证据等级:1类;推荐级别:强)、白蛋白紫杉醇+卡铂(证据等级:1类;推荐级别:中),纳武利尤单抗+伊匹木单抗+2个周期紫杉醇+铂类也是可选策略(证据等级:1类;推荐级别:中)。具体方案见表8。

证据:(1)KEYNOTE-407研究评估了帕博利珠单抗联合紫杉醇或白蛋白紫杉醇+卡铂对比安慰剂联合化疗在Ⅳ期肺鳞癌患者中的疗效,结果显示,帕博利珠单抗联合治疗可显著延长患者的中位PFS(分别为8.0和5.1个月, $HR=0.57$)和中位OS(分别为17.1和11.6个月, $HR=0.71$)^[69]。基于上述研究结果,推荐帕博利珠单抗联合紫杉醇或白蛋白紫杉醇+卡铂一线用于晚期肺鳞癌。

(2)RATIONAL 307研究评估了替雷利珠单抗联合紫杉醇+卡铂或白蛋白紫杉醇+卡铂对比紫杉醇+卡铂在ⅢB、Ⅳ期肺鳞癌患者中的疗效,结果显示,替雷利珠单抗联合紫杉醇+卡铂(A组)或替雷利珠单抗联合白蛋白紫杉醇+卡铂(B组)对比紫杉醇+卡铂(C组)显著延长了中位PFS(分别为7.7、9.6和5.5个月, $HR=0.45$ 和 0.43),同时中位OS也有延长(分别为26.1、23.3和19.4个月)^[70]。基于上述研究结果,推荐替雷利珠单抗联合紫杉醇或白蛋白紫杉醇+卡铂一线用于晚期肺鳞癌。

(3)CameL-sq研究评估了卡瑞利珠单抗联合紫杉醇+卡铂对比安慰剂联合紫杉醇+

卡铂在ⅢB、Ⅳ期肺鳞癌患者中的疗效,结果显示,卡瑞利珠单抗联合化疗相比化疗可显著延长患者的中位PFS(分别为8.5和4.9个月; $HR=0.37$, $P<0.0001$)和中位OS(分别为27.4和15.5个月; $HR=0.57$, $P<0.0001$)^[71]。基于上述研究结果,推荐卡瑞利珠单抗联合紫杉醇+卡铂一线用于晚期肺鳞癌。

(4)AK105-302研究评估了派安普利单抗联合紫杉醇+卡铂对比安慰剂联合紫杉醇+卡铂在ⅢB、Ⅳ期肺鳞癌患者中的疗效,结果显示,派安普利单抗联合化疗较化疗相比,可显著延长患者的中位PFS(分别为7.6和4.2个月; $HR=0.44$, $P<0.00001$)和中位OS(分别为未达到和19.8个月; $HR=0.55$, $P=0.0002$)^[72]。基于上述研究结果,推荐派安普利单抗联合紫杉醇+卡铂一线用于晚期肺鳞癌。

(5)ASTRUM-004研究评估了斯鲁利单抗联合白蛋白紫杉醇+卡铂对比安慰剂联合白蛋白紫杉醇+卡铂在ⅢB、Ⅳ期肺鳞癌患者中的疗效,结果显示,斯鲁利单抗联合化疗较化疗相比,可显著延长患者的中位PFS(分别为8.28和5.72个月; $HR=0.55$, $P<0.0001$),OS也有获益趋势($HR=0.60$)^[73]。基于上述研究结果,推荐斯鲁利单抗联合白蛋白紫杉醇+卡铂一线用于晚期肺鳞癌。

(6)ORIENT-12研究评估了信迪利单抗联合吉西他滨+铂类对比安慰剂联合吉西他滨+铂类在ⅢB、Ⅳ期肺鳞癌患者中的疗效,结果显示,信迪利单抗联合化疗与化疗相比,可显著延长患者的中位PFS(分别为5.5和4.9个月; $HR=0.536$, $P<0.0001$),OS也有获益趋势($HR=0.567$)^[74]。基于上述研究结果,推荐信迪利单抗联合吉西他滨+铂类一线用于晚期肺鳞癌。

(7)顺铂有剂量限制性肾脏不良反应、耳不良反应、神经系统不良反应和严重的

表8 非小细胞肺癌常用化疗联合免疫治疗方案

推荐方案	用药方法
帕博利珠单抗+化疗（非鳞癌）	帕博利珠单抗 200 mg，静脉滴注，第 1 天；培美曲塞 500 mg/m ² ，静脉滴注，第 1 天；卡铂 AUC=5，静脉滴注，第 1 天；每 21 天为 1 个周期
帕博利珠单抗+化疗（鳞癌）	帕博利珠单抗 200 mg，静脉滴注，第 1 天；紫杉醇 175 mg/m ² ，第 1 天，或白蛋白紫杉醇 100 mg/m ² ，第 1、8、15 天，静脉滴注；卡铂 AUC=5，静脉滴注，第 1 天；每 21 天为 1 个周期
替雷利珠单抗+化疗（非鳞癌）	替雷利珠单抗 200 mg，静脉滴注，第 1 天；培美曲塞 500 mg/m ² ，静脉滴注，第 1 天；顺铂 75 mg/m ² 或卡铂 AUC=5，静脉滴注，第 1 天；每 21 天为 1 个周期
替雷利珠单抗+化疗（鳞癌）	替雷利珠单抗 200 mg，静脉滴注，第 1 天；紫杉醇 175 mg/m ² ，第 1 天，或白蛋白紫杉醇 100 mg/m ² ，第 1、8、15 天，静脉滴注；卡铂 AUC=5，静脉滴注，第 1 天；每 21 天为 1 个周期
卡瑞利珠单抗+化疗（非鳞癌）	卡瑞利珠单抗 200 mg，静脉滴注，第 1 天；培美曲塞 500 mg/m ² ，静脉滴注，第 1 天；卡铂 AUC=5，静脉滴注，第 1 天；每 21 天为 1 个周期
卡瑞利珠单抗+化疗（鳞癌）	卡瑞利珠单抗 200 mg，静脉滴注，第 1 天；紫杉醇 175 mg/m ² ，静脉滴注，第 1 天；卡铂 AUC=5，静脉滴注，第 1 天；每 21 天为 1 个周期
信迪利单抗+化疗（非鳞癌）	信迪利单抗 200 mg，静脉滴注，第 1 天；培美曲塞 500 mg/m ² ，静脉滴注，第 1 天；顺铂 75 mg/m ² 或卡铂 AUC=5，静脉滴注，第 1 天；每 21 天为 1 个周期
信迪利单抗+化疗（鳞癌）	信迪利单抗 200 mg，静脉滴注，第 1 天；吉西他滨 1 000 mg/m ² ，静脉滴注，第 1、8 天；顺铂 75 mg/m ² 或卡铂 AUC=5，静脉滴注，第 1 天；每 21 天为 1 个周期
舒格利单抗+化疗（非鳞癌）	舒格利单抗 1 200 mg，静脉滴注，第 1 天；培美曲塞 500 mg/m ² ，静脉滴注，第 1 天；卡铂 AUC=5，静脉滴注，第 1 天；每 21 天为 1 个周期
舒格利单抗+化疗（鳞癌）	舒格利单抗 1 200 mg，静脉滴注，第 1 天；紫杉醇 175 mg/m ² ，静脉滴注，第 1 天；卡铂 AUC=5，静脉滴注，第 1 天；每 21 天为 1 个周期
特瑞普利单抗+化疗（非鳞癌）	特瑞普利单抗 240 mg，静脉滴注，第 1 天；培美曲塞 500 mg/m ² ，静脉滴注，第 1 天；卡铂 AUC=5，静脉滴注，第 1 天；每 21 天为 1 个周期
派安普利单抗+化疗（鳞癌）	派安普利单抗 200 mg，静脉滴注，第 1 天；紫杉醇 175 mg/m ² ，静脉滴注，第 1 天；卡铂 AUC=5，静脉滴注，第 1 天；每 21 天为 1 个周期

续表 8

推荐方案	用药方法
斯鲁利单抗+化疗（鳞癌）	斯鲁利单抗 4.5 mg/kg，静脉滴注，第 1 天；白蛋白紫杉醇 100 mg/m ² ，静脉滴注，第 1、8、15 天；卡铂 AUC=5，静脉滴注，第 1 天；每 21 天为 1 个周期
四药联合方案	阿替利珠单抗 1 200 mg，静脉滴注，第 1 天；贝伐珠单抗 15 mg/kg，静脉滴注，第 1 天；紫杉醇 175 mg/m ² ，静脉滴注，第 1 天；卡铂 AUC=5，静脉滴注，第 1 天；每 21 天为 1 个周期
阿替利珠单抗+化疗	阿替利珠单抗 1 200 mg，静脉滴注，第 1 天；白蛋白紫杉醇 100 mg/m ² ，静脉滴注，第 1、8、15 天；卡铂 AUC=5，静脉滴注，第 1 天；每 21 天为 1 个周期

注：AUC：曲线下面积

消化系统不良反应，由我国学者牵头开展的在中国晚期肺鳞癌中对比多西他赛联合奈达铂及多西他赛联合顺铂两种治疗方式的疗效及安全性的研究，结果显示，两组临床疗效差异无统计学意义，多西他赛联合奈达铂组耐受性更佳^[75]，因此，多西他赛联合奈达铂方案也可作为晚期肺鳞癌的一线化疗策略。

（8）CTONG1002 研究证实了白蛋白紫杉醇+卡铂与吉西他滨+卡铂的方案疗效相近，白蛋白紫杉醇+卡铂组后续减量比例相对较低，可显著改善患者的生活质量，因此白蛋白紫杉醇联合卡铂也推荐作为一线治疗可选方案^[76]。

（9）紫杉醇聚合物胶束联合顺铂对比溶剂型紫杉醇联合顺铂在 EGFR 和 ALK 野生型ⅢB、Ⅳ期 NSCLC 中的疗效研究显示，可显著提升 ORR（分别为 50.33% 和 26.4%， $P<0.001$ ），并可延长中位 PFS（分别为 6.4 和 5.3 个月； $HR=0.63$ ， $P=0.000\ 1$ ）。基于上述研究结果，紫杉醇聚合物胶束联合顺铂或卡铂可一线用于晚期 NSCLC^[77]。

6. 特殊人群

对于 PS 评分 2 分的晚期肺癌患者，单药

化疗较最佳支持治疗能延长患者生存时间并提高生活质量，可选择单药化疗方案包括吉西他滨、紫杉醇、长春瑞滨、多西他赛、培美曲塞（非鳞癌）。PS 评分 ≥ 3 分的患者建议最佳支持治疗。对于一线化疗进展后，PS 评分 0~2 分的患者，二线推荐的化疗方案包括多西他赛、培美曲塞（证据等级：1 类；推荐级别：强）、吉西他滨（证据等级：2 类；推荐级别：中）、长春瑞滨（证据等级：2 类；推荐级别：中）。

四、总结与展望

肺癌的治疗走向精准化、多样化，化疗依旧是肺癌内科治疗至关重要的组成部分，规范化疗药物的使用是提高我国肺癌患者化疗效果、改善患者预后的重要环节，国家肿瘤质控中心肺癌质控专家委员会、中国医师协会肿瘤多学科诊疗专业委员会在综合国内外指南、专家共识及相关研究进展的基础上制定出本指南，将为各级临床医师提供专业的循证医学意见并规范化疗药物的临床应用。

专家组顾问 赫捷（国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胸外科）、于金明（山

东省肿瘤医院放疗科)、吴一龙(广东省人民医院肺癌研究所)

专家组组长 王洁(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科)

专家组成员(按姓氏汉语拼音字母排序)毕楠(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院放疗科)、陈昶(上海肺科医院外科)、陈椿(福建协和医院外科)、陈海泉(复旦大学附属肿瘤医院外科)、陈克能(北京大学肿瘤医院胸外科)、陈亮(江苏省人民医院外科)、陈明(中山大学肿瘤防治中心放疗科)、程颖(吉林省肿瘤医院肿瘤内科)、褚倩(华中科技大学同济医学院附属同济医院胸部肿瘤科)、段建春(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科)、樊旻(复旦大学附属肿瘤医院放疗科)、范云(浙江省肿瘤医院胸部肿瘤内科)、方文涛(上海胸科医院外科)、付向宁(华中科技大学同济医院外科)、傅小龙(上海胸科医院放疗科)、高树庚(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胸外科)、葛红(河南省肿瘤医院放疗科)、郭其森(山东第一医科大学附属肿瘤医院内科)、郭石平(山西省肿瘤医院外科)、韩宝惠(上海交通大学附属胸科医院呼吸科)、何建行(广州医科大学附属第一医院胸外科)、胡坚(浙江大学医学院附属第一医院胸外科)、胡毅(中国人民解放军总医院肿瘤内科)、黄诚(福建省肿瘤医院内科)、黄鼎智(天津医科大学肿瘤医院肺部肿瘤内科)、黄云超(昆明医科大学第三附属医院 云南省肿瘤医院胸外科)、惠周光(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院放疗科)、李国辉(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医

学科学院北京协和医学院肿瘤医院药剂科)、李鹤成(上海瑞金医院外科)、李建成(福建省肿瘤医院放疗科)、林根(福建省肿瘤医院胸部肿瘤内科)、林劼(昆明医科大学第二附属医院肿瘤科)、刘安文(南昌大学第二附属医院肿瘤科)、刘宏旭(辽宁省肿瘤医院外科)、刘俊峰(河北医科大学第四医院外科)、刘伦旭(四川大学华西医院胸外科)、刘云鹏(中国医科大学附属第一医院内科)、刘喆(首都医科大学附属北京胸科医院肿瘤内科)、陆舜(上海交通大学附属胸科医院肺部肿瘤内科)、马冬春(安徽胸科医院外科)、马智勇(河南省肿瘤医院内科)、牟巨伟(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胸外科)、沈波(江苏省肿瘤医院内科)、宋启斌(武汉大学人民医院肿瘤中心)、孙大强(天津胸科医院外科)、孙伟(海南医学院第二附属医院外科)、谭锋维(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胸外科)、田辉(山东大学齐鲁医院外科)、王慧娟(河南省肿瘤医院内科)、王建卫(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院影像诊断科)、王军(河北医科大学第四医院放疗科)、王丽萍(郑州大学第一附属医院肺癌中心)、王绿化(中国医学科学院肿瘤医院深圳医院放疗科)、王孟昭(中国医学科学院北京协和医院内科)、王文祥(湖南省肿瘤医院外科)、王长利(天津医科大学肿瘤医院外科)、王志杰(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科)、魏文强(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院全国肿瘤登记办公室)、邬麟(湖南省肿瘤医院 中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院胸部内科)、吴楠(北京大学肿瘤医院胸外

科)、吴宁(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院影像诊断科)、吴永忠(重庆大学附属肿瘤医院放疗科)、辛华(吉林大学中日联谊医院外科)、徐世东(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院外科)、薛涛(东南大学附属中大医院外科)、杨帆(北京大学人民医院胸外科)、杨农(湖南省肿瘤医院 中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院内科)、姚文秀(四川省肿瘤医院内科)、姚煜(西安交通大学第一附属医院肿瘤内科)、应建明(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院病理科)、袁智勇(天津肿瘤医院放疗科)、张红梅(空军军医大学西京医院肿瘤科)、张兰军(中山大学肿瘤防治中心外科)、张力(中山大学肿瘤防治中心内科)、张毅(首都医科大学宣武医院胸外科)、赵军(北京大学肿瘤医院胸部肿瘤内一科)、赵松(郑州大学第一附属医院外科)、赵心明(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院影像诊断科)、钟文昭(广东省人民医院肺二科 广东省肺癌研究所)、周彩存(同济大学附属上海市肺科医院肿瘤科)、周承志(广州医科大学附属第一医院呼吸科)、朱波(陆军医科大学新桥医院肿瘤科)、朱正飞(复旦大学附属肿瘤医院放疗科)、林冬梅(北京大学肿瘤医院病理科), 方文涛(上海市胸科医院胸外科)

执笔人 王志杰、万蕊(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科)

学术秘书 刘铮(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科)、常戈鋈(北京大学人民医院胸外科)、董依廷(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医

院内科)、孙亦挺(复旦大学附属肿瘤医院胸外科)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 郑荣寿,陈茹,韩冰峰,等. 2022年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(3): 221-231. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20240119-00035.
- [2] Tsuchiya R, Suzuki K, Ichinose Y, et al. Phase II trial of postoperative adjuvant cisplatin and etoposide in patients with completely resected stage I - III a small cell lung cancer: the Japan Clinical Oncology Lung Cancer Study Group Trial (JCOG9101) [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2005, 129 (5) : 977-983. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2004.05.030.
- [3] Yang CF, Chan DY, Speicher PJ, et al. Role of adjuvant therapy in a population-based cohort of patients with early-stage small-cell lung Cancer [J]. J Clin Oncol, 2016, 34 (10) : 1057-1064. DOI: 10.1200/JCO. 2015. 63.8171.
- [4] Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104 [J]. J Clin Oncol, 2002, 20 (14) : 3054-3060. DOI: 10.1200/JCO.2002.12.071.
- [5] Fried DB, Morris DE, Poole C, et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2004, 22 (23) : 4837-4845. DOI: 10.1200/JCO.2004.01.178.
- [6] Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, et al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(14) : 1692-1698. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.4905.
- [7] Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2018, 379 (23) : 2220-2229. DOI: 10.1056/NEJMoa1809064.
- [8] Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer

- (CASPIAN) : a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2019, 394 (10212) : 1929–1939. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32222-6.
- [9] Wang J, Zhou C, Yao W, et al. Adebrelimab or placebo plus carboplatin and etoposide as first-line treatment for extensive-stage small-cell lung cancer (CAPSTONE-1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(6): 739–747. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00224-8.
- [10] Cheng Y, Han L, Wu L, et al. ASTRUM-005 Study Group. Effect of first-line serplulimab vs placebo added to chemotherapy on survival in patients with extensive-stage small cell lung cancer: the ASTRUM-005 randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2022, 328 (12) : 1223–1232. DOI: 10.1001/jama.2022.16464.
- [11] Cheng Y, Fan Y, Zhao Y, et al. Tislelizumab plus platinum and etoposide versus placebo plus platinum and etoposide as first-line treatment for extensive-stage SCLC (RATIONALE-312) : a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized, phase 3 clinical trial [J]. *J Thorac Oncol*, 2024, 19 (7) : 1073–1085. DOI: 10.1016/j.jtho.2024.03.008.
- [12] Cheng Y, Liu Y, Zhang W, et al. LBA93 EXTENTORCH: a randomized, phase III trial of toripalimab versus placebo, in combination with chemotherapy as a first-line therapy for patients with extensive stage small cell lung cancer (ES-SCLC)[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(Suppl2) : S1334.
- [13] Cheng Y, Chen J, Zhang W, et al. Benmelstobart, anlotinib and chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer: a randomized phase 3 trial [J]. *Nat Med*, 2024, 30 (10) : 2967–2976. DOI: 10.1038/s41591-024-03132-1.
- [14] Evans WK, Shepherd FA, Feld R, et al. First-line therapy with VP-16 and cisplatin for small-cell lung cancer[J]. *Semin Oncol*, 1986, 13(3 Suppl 3):17–23.
- [15] Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(2):85–91. DOI: 10.1056/NEJMoa003034.
- [16] Lara PN Jr, Natale R, Crowley J, et al. Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124 [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27 (15) : 2530–2035. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.1061.
- [17] Hanna N, Bunn PA Jr, Langer C, et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24 (13) : 2038–2043. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.8595.
- [18] Lima JP, dos Santos LV, Sasse EC, et al. Camptothecins compared with etoposide in combination with platinum analog in extensive stage small cell lung cancer: systematic review with meta-analysis[J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(12):1986–1993. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3181f2451c.
- [19] Cheng Y, Fan Y, Liu X, et al. Randomized controlled trial of lobaplatin plus etoposide vs. cisplatin plus etoposide as first-line therapy in patients with extensive-stage small cell lung cancer [J]. *Oncol Lett*, 2019, 17 (5):4701–4709. DOI: 10.3892/ol.2019.10125.
- [20] von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17 (2) : 658–667. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.2.658.
- [21] Eckardt JR, von Pawel J, Pujol JL, et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25 (15) : 2086–2092. DOI: 10.1200/JCO. 2006. 08.3998.
- [22] Perez-Soler R, Glisson BS, Lee JS, et al. Treatment of patients with small-cell lung cancer refractory to etoposide and cisplatin with the topoisomerase I poison topotecan[J]. *J Clin Oncol*, 1996, 14(10):2785–2790. DOI: 10.1200/JCO.1996.14.10.2785.
- [23] Masuda N, Fukuoka M, Kusunoki Y, et al. CPT-11: a new derivative of camptothecin for the treatment of refractory or relapsed small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 1992, 10 (8) : 1225–1229. DOI: 10.1200/JCO.1992.10.8.1225.
- [24] Masters GA, Declerck L, Blanke C, et al. Phase II trial of gemcitabine in refractory or relapsed small-cell lung cancer: Eastern Cooperative Oncology Group Trial 1597 [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21 (8) : 1550–1555. DOI: 10.1200/JCO.2003.09.130.
- [25] Smyth JF, Smith IE, Sessa C, et al. Activity of docetaxel (Taxotere) in small cell lung cancer: the Early Clinical

- Trials Group of the EORTC[J]. *Eur J Cancer*, 1994, 30A (8) : 1058-1060. DOI: 10.1016/0959-8049 (94) 90455-3.
- [26] Smit EF, Fokkema E, Biesma B, et al. A phase II study of paclitaxel in heavily pretreated patients with small-cell lung cancer[J]. *Br J Cancer*, 1998, 77 (2) : 347-351. DOI: 10.1038/bjc.1998.54.
- [27] Pietanza MC, Kadota K, Huberman K, et al. Phase II trial of temozolomide in patients with relapsed sensitive or refractory small cell lung cancer, with assessment of methylguanine-DNA methyltransferase as a potential biomarker[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18 (4) : 1138-1145. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2059.
- [28] Trigo J, Subbiah V, Besse B, et al. Lurbinectedin as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer: a single-arm, open-label, phase 2 basket trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21 (5) : 645-654. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30068-1.
- [29] Cheng Y, Wu C, Wu L, et al. A pivotal bridging study of lurbinectedin as second-line therapy in Chinese patients with small cell lung cancer[J]. *Sci Rep*, 2024, 14 (1) : 3598. DOI: 10.1038/s41598-024-54223-5.
- [30] Aix SP, Ciuleanu TE, Navarro A, et al. Combination lurbinectedin and doxorubicin versus physician's choice of chemotherapy in patients with relapsed small-cell lung cancer (ATLANTIS): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2023, 11 (1) : 74-86. DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00309-5.
- [31] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa2202170.
- [32] 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.
- [33] Yue D, Wang W, Liu H, et al. RATIONALE-315: event-free survival (EFS) and overall survival (OS) of neoadjuvant tislelizumab (TIS) plus chemotherapy (CT) with adjuvant TIS in resectable non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Ann Oncol*, 2024, 35 (3) : 332-333.
- [34] Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T, et al. Perioperative durvalumab for resectable non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2023, 390(3):287. DOI: 10.1056/NEJMc2313778.
- [35] 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. DOI: 10.1001/jama.2023.24735.
- [36] Cascone T, Awad MM, Spicer JD, et al. Perioperative nivolumab in resectable lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(6):573. DOI: 10.1056/NEJMc2407267.
- [37] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62159-5.
- [38] Strauss GM, Herndon JE 2nd, Maddaus MA, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage I B non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26 (31) : 5043-5051. DOI: 10.1200/JCO. 2008. 16.4855.
- [39] Pignon JP, Tribodet H, 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. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.9030.
- [40] Felip E, Altorki N, Zhou 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02098-5.
- [41] 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00518-6.
- [42] Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, 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.
- [43] 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00630-6.
- [44] Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28 (13): 2181-2190. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.2543.
- [45] Liang J, Bi N, Wu S, et al. Etoposide and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin with concurrent thoracic radiotherapy in unresectable stage III non-small cell lung cancer: a multicenter randomized phase III trial [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28 (4): 777-783. DOI: 10.1093/annonc/mdx009.
- [46] Senan S, Brade A, Wang LH, et al. PROCLAIM: Randomized phase III trial of pemetrexed-cisplatin or etoposide-cisplatin plus thoracic radiation therapy followed by consolidation chemotherapy in locally advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34 (9): 953-962. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.8824.
- [47] Cheng Y, Murakami H, Yang PC, et al. Randomized phase II trial of gefitinib with and without pemetrexed as first-line therapy in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer with activating epidermal growth factor receptor mutations [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34 (27):3258-3566. DOI: 10.1200/JCO.2016.66.9218.
- [48] Miyauchi E, Morita S, Nakamura A, et al. Updated analysis of NEJ009: gefitinib-alone versus gefitinib plus chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40 (31): 3587-3592. DOI: 10.1200/JCO.21.02911.
- [49] Planchard D, Janne PA, Cheng Y, et al. Osimertinib with or without chemotherapy in EGFR-mutated advanced NSCLC [J]. *N Engl J Med*, 2023, 389 (21): 1935-1948. DOI: 10.1056/NEJMoa2306434.
- [50] Mok TSK, Kim SW, Wu YL, et al. Gefitinib plus chemotherapy versus chemotherapy in epidermal growth factor receptor mutation-positive non-small-cell lung cancer resistant to first-line gefitinib (IMPRESS): overall survival and biomarker analyses [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (36): 4027-4034. DOI: 10.1200/JCO. 2017.73.9250.
- [51] Lu S, Wu L, Jian H, et al. Sintilimab plus bevacizumab biosimilar IBI305 and chemotherapy for patients with EGFR-mutated non-squamous non-small-cell lung cancer who progressed on EGFR tyrosine-kinase inhibitor therapy (ORIENT-31): first interim results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23 (9): 1167-1179. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00382-5.
- [52] Reck M, Mok TSK, Nishio M, et al. 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. DOI: 10.1016/S2213-2600 (19)30084-0.
- [53] Zhou C, Dong X, Chen G, et al. IMpower151: Phase III study of atezolizumab + bevacizumab + chemotherapy in 1L metastatic nonsquamous NSCLC [J]. *J Thorac Oncol*, 2023, 18(Suppl2023): S64-S65.
- [54] Passaro A, Wang J, Wang Y, et al. Amivantamab plus chemotherapy with and without lazertinib in EGFR-mutant advanced NSCLC after disease progression on osimertinib: primary results from the phase III MARIPOSA-2 study [J]. *Ann Oncol*, 2024, 35 (1): 77-90. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.10.117.
- [55] Zhou C, Tang KJ, Cho BC, et al. Amivantamab plus chemotherapy in NSCLC with EGFR exon 20 insertions [J]. *N Engl J Med*, 2023, 389 (22): 2039-2051. DOI: 10.1056/NEJMoa2306441.
- [56] Gadgeel S, Rodriguez-Abreu D, Speranza G, et al. Updated analysis from KEYNOTE-189: pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum for previously untreated metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (14): 1505-1517. DOI: 10.1200/JCO.19.03136.
- [57] Zhang L, Wang Z, Fang J, et al. Final overall survival data of sintilimab plus pemetrexed and platinum as First-Line treatment for locally advanced or metastatic nonsquamous NSCLC in the phase 3 ORIENT-11 study [J]. *Lung Cancer*, 2022, 171: 56-60. DOI: 10.1016/j.lungcan.2022.07.013.
- [58] Yang Y, Wang Z, Fang J, et al. Efficacy and safety of sintilimab plus pemetrexed and platinum as first-line treatment for locally advanced or metastatic nonsquamous

- NSCLC: a randomized, double-blind, phase 3 study (Oncology pRogram by InnovENT anti-PD-1-11) [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15 (10) : 1636-1646. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.07.014.
- [59] Zhou C, Chen G, Huang Y, et al. Camrelizumab plus carboplatin and pemetrexed versus chemotherapy alone in chemotherapy-naïve patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (CameL) : a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9 (3) : 305-314. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30365-9.
- [60] Lu S, Wang J, Yu Y, et al. Tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment for locally advanced or metastatic nonsquamous NSCLC (RATIONALE 304) : a randomized phase 3 trial [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16 (9) : 1512-1522. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.05.005.
- [61] Zhou C, Wang Z, Sun Y, et al. Sugemalimab versus placebo, in combination with platinum-based chemotherapy, as first-line treatment of metastatic non-small-cell lung cancer (GEMSTONE-302) : interim and final analyses of a double-blind, randomised, phase 3 clinical trial [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23 (2) : 220-233. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00650-1.
- [62] Nishio M, Barlesi F, West H, et al. Atezolizumab plus chemotherapy for first-line treatment of nonsquamous NSCLC: results from the randomized phase 3 IMpower132 trial [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(4) : 653-664. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.11.025.
- [63] Wang Z, Wu L, Li B, et al. Toripalimab plus chemotherapy for patients with treatment-naïve advanced non-small-cell lung cancer: a multicenter randomized phase III Trial (CHOICE-01) [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(3) : 651-663. DOI: 10.1200/JCO.22.00727.
- [64] Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. BEYOND: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, phase III study of first-line carboplatin/paclitaxel plus bevacizumab or placebo in Chinese patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(19) : 2197-2204. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.4424.
- [65] Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378 (24) : 2288-2301. DOI: 10.1056/NEJMoa1716948.
- [66] 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30167-6.
- [67] Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA) : an international, randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22 (2) : 198-211. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30641-0.
- [68] Sun Y, Wang JW, Liu YY, et al. Long-term results of a randomized, double-blind, and placebo-controlled phase III trial: endostar (rh-endostatin) versus placebo in combination with vinorelbine and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer [J]. *Thorac Cancer*, 2013, 4 (4) : 440-448. DOI: 10.1111/1759-7714.12050.
- [69] Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, et al. A randomized, placebo-controlled trial of pembrolizumab plus chemotherapy in patients with metastatic squamous NSCLC: protocol-specified final analysis of KEYNOTE-407 [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15 (10) : 1657-1669. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.06.015.
- [70] Wang J, Lu S, Yu X, et al. Tislelizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone as first-line treatment for advanced squamous non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7 (5) : 709-717. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.0366.
- [71] Ren S, Chen J, Xu X, et al. Camrelizumab plus carboplatin and paclitaxel as first-line treatment for advanced squamous NSCLC (CameL-Sq) : a phase 3 trial [J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17 (4) : 544-557. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.11.018.
- [72] Zhong H, Sun S, Chen J, et al. First-line penpulimab combined with paclitaxel and carboplatin for metastatic squamous non-small-cell lung cancer in China (AK105-302) : a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 clinical trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2024, 12 (5) : 355-365. DOI: 10.1016/S2213-2600(23)00431-9.
- [73] Zhou C, Hu Y, Arkania E, et al. A global phase 3 study of serplulimab plus chemotherapy as first-line treatment

- for advanced squamous non-small-cell lung cancer (ASTRUM-004) [J]. *Cancer Cell*, 2024, 42 (2) : 198-208.e3. DOI: 10.1016/j.ccell.2023.12.004.
- [74] Zhou C, Wu L, Fan Y, et al. Sintilimab plus platinum and gemcitabine as first-line treatment for advanced or metastatic squamous NSCLC: results from a randomized, double-blind, phase 3 trial (ORIENT-12) [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16 (9) : 1501-1511. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.04.011.
- [75] Lu S, Chen Z, Hu C, et al. Nedaplatin plus docetaxel versus cisplatin plus docetaxel as first-line chemotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the lung: a multicenter, open-label, randomized, phase III Trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13 (11) : 1743-1749. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.07.006.
- [76] Wang Z, Huang C, Yang JJ, et al. A randomised phase II clinical trial of nab-paclitaxel and carboplatin compared with gemcitabine and carboplatin as first-line therapy in advanced squamous cell lung carcinoma (C-TONG1002) [J]. *Eur J Cancer*, 2019, 109: 183-191. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.01.007.
- [77] Shi M, Gu A, Tu H, et al. Comparing nanoparticle polymeric micellar paclitaxel and solvent-based paclitaxel as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an open-label, randomized, multicenter, phase III trial [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32 (1): 85-96. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.10.479.
- (收稿日期:2024-09-03)