

À propos des auteurs



Ramy Samaha, M.D.

Le Dr Ramy Samaha est bourier postdoctoral en oncologie thoracique au Centre hospitalier de l'Université de Montréal. Il a obtenu son diplôme de médecine à Beyrouth, au Liban, où il a commencé sa formation en hématologie-oncologie. Il a ensuite complété sa spécialisation par deux années au Gustave Roussy à Villejuif, en France. Ses intérêts cliniques et de recherche portent sur les tumeurs malignes thoraciques, avec un accent particulier sur l'optimisation des stratégies de traitement du cancer du poumon non à petites cellules de stade avancé.

Affiliation de l'auteur : Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Montréal, Qc



Jonathan Spicer, M.D.

Le Dr Spicer est né et a grandi à Montréal, où il a obtenu son baccalauréat en sciences à l'Université McGill. Il a poursuivi ses études à McGill, où il a obtenu son doctorat en médecine. Il s'est installé par la suite à Vancouver et a effectué sa résidence en chirurgie à l'Université de la Colombie-Britannique. Il est retourné à McGill l'année suivante et a terminé sa formation en chirurgie générale, au cours de laquelle il a participé aux programmes de chirurgien-chercheur et de clinicien-chercheur en tant qu'étudiant boursier de la FRSQ. Il a obtenu un doctorat en chirurgie expérimentale. Le Dr Spicer a poursuivi sa formation en chirurgie cardiothoracique au plus grand centre de cancérologie au monde, le *MD Anderson Cancer Center* de l'Université du Texas, à Houston. Ses intérêts cliniques portent principalement sur les approches minimalement invasives du cancer du poumon ainsi que sur les résections complexes de tumeurs thoraciques avancées. Il associe son travail clinique à un programme de recherche complet sur les métastases cancéreuses. Son laboratoire étudie le lien entre l'inflammation et les métastases, en particulier les interactions entre les neutrophiles et les cellules tumorales circulantes.

Affiliation de l'auteur : Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Montréal, Qc



Normand Blais, M.D.

Le Dr Normand Blais est cofondateur du Groupe d'études en oncologie du Québec et directeur du programme d'oncologie thoracique du Centre de cancérologie du Centre universitaire de santé de Montréal (CHUM). Diplômé de l'Université de Sherbrooke, il a effectué sa résidence à Sherbrooke et à l'Université de Montréal en médecine interne, en hématologie et en oncologie médicale. Il a ensuite effectué un congé sabbatique à l'Université McMaster. Le Dr Blais s'intéresse principalement au cancer du poumon, plus particulièrement aux essais cliniques et à la science corrélatrice. Il possède également une expertise en recherche clinique sur le cancer du poumon et de la vessie. Ses intérêts cliniques et de recherche portent sur la thrombose associée au cancer.

Affiliations de l'auteur : Cofondateur du Groupe d'étude en oncologie du Québec (GEOQ), Directeur du Programme d'oncologie thoracique, Centre intégré de cancérologie du CHUM

Stratégies de traitement périopératoires pour le cancer du poumon en 2025 : un changement de paradigme

Ramy Samaha, M.D.
Jonathan Spicer, M.D.
Normand Blais, M.D.

La prise en charge périopératoire du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) résécable a considérablement évolué grâce à l'intégration des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires et des thérapies ciblées. Cette revue synthétisera les données actuelles issues d'essais cliniques clés, mettant en évidence l'amélioration des résultats de survie obtenue grâce à une chimioimmunothérapie néoadjuvante et périopératoire dans le CPNPC de type oncogène sauvage, ainsi qu'aux inhibiteurs de tyrosine kinase adjuvants dans les tumeurs présentant des altérations du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) et de la kinase du lymphome anaplasique (ALK). Bien que l'immunothérapie néoadjuvante ait démontré des taux de réponse pathologique élevés et des avantages de survie à long terme, les stratégies périopératoires peuvent offrir une valeur ajoutée dans certains sous-groupes sélectionnés. Les essais ADAURA et ALINA ont établi l'osimertinib et l'alectinib en tant que nouveaux standards de soins dans le cancer adjuvant lié à une mutation oncogénique. Des questions restent toutefois en suspens concernant la séquence optimale des traitements, leur durée et la sélection des patients. De nouveaux outils, tels que l'ADN tumoral circulant et l'intelligence artificielle, sont prometteurs pour affiner la stratification des risques et orienter les approches thérapeutiques individualisées.

Introduction

Le cancer du poumon reste l'une des principales causes de mortalité par cancer, mais la chirurgie offre un potentiel curatif pour le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) résécable de stade précoce¹. Environ 25 à 30 % des patients présentent une maladie résécable, mais jusqu'à 55 % d'entre eux développeront une récurrence malgré la chirurgie. Historiquement, la chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine offrait des avantages modestes en termes de survie, avec un bénéfice absolu de 5,4 % à 5 ans pour les cancers de stade II-III². Le traitement périopératoire, qui comprend des approches néoadjuvantes, adjuvantes ou combinées, vise à éradiquer les micrométastases et à améliorer les résultats à long terme. L'intégration des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (IPCI) et des inhibiteurs de tyrosine

kinase (ITK) dans les schémas thérapeutiques périopératoires a redéfini les standards de soins, permettant ainsi des approches personnalisées basées sur les profils moléculaires³. Cet article passera en revue les dernières données disponibles qui façonnent les stratégies périopératoires pour ces deux sous-groupes.

CPNPC sans mutation activatrice

Traitement adjuvant

L'immunothérapie adjuvante a considérablement fait progresser le paysage thérapeutique du CPNPC résécable. Deux études pivots, les essais IMpower010 et PEARLS/KEYNOTE-091, ont redéfini la pratique clinique actuelle en démontrant l'efficacité des IPCI après une chimiothérapie obligatoire à base de sels de platine. L'essai IMpower010 a évalué

l'atézolizumab en traitement adjuvant chez des patients atteints d'un CPNPC de stade II-IIIa après une chimiothérapie à base de platine, l'atézolizumab étant administré pendant un an. Cette étude a révélé des avantages substantiels en termes de survie sans maladie (SSM) et de survie globale (SG) chez les populations positives au ligand 1 de mort cellulaire programmée (PD-L1), avec un rapport des risques instantanés (RRI) pour la SSM de 0,70 chez les patients présentant une expression de PD-L1 ≥ 1 % et un RRI impressionnant de 0,43 pour ceux présentant une expression de PD-L1 ≥ 50 %⁴. De plus, la SG a été significativement améliorée, avec des RRI de 0,71 pour une expression du PD-L1 ≥ 1 % et de 0,43 pour une expression du PD-L1 ≥ 50 %⁵. Ces résultats convaincants ont conduit à l'autorisation de mise sur le marché par la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine pour l'atézolizumab chez les patients présentant une expression de PD-L1 ≥ 1 % et par l'Agence européenne des médicaments (EMA) chez ceux présentant une expression de PD-L1 ≥ 50 %. De son côté, l'essai PEARLS/KEYNOTE-091 a évalué le pembrolizumab en tant que traitement adjuvant dans le CPNPC de stade II-III, indépendamment de l'expression de PD-L1. Le pembrolizumab a démontré une amélioration de la SSM dans la population globale, avec un RRI de 0,76, ce qui a conduit à son autorisation par la FDA et l'EMA pour le CPNPC de stade II-III, quel que soit le statut PD-L1⁶. Contrairement aux études susmentionnées, l'essai CCTG BR31, plus récent, a évalué le durvalumab en adjuvant chez des patients présentant une expression PD-L1 ≥ 25 %. Le durvalumab n'a toutefois pas montré de bénéfice significatif en termes de SSP⁷. Cette divergence pourrait s'expliquer par les performances supérieures du groupe témoin dans l'étude CCTG BR31, qui a rapporté une SSP de 54 mois contre 37 mois dans l'étude IMpower010 et 42 mois dans l'essai PEARLS/KEYNOTE-091, reflétant peut-être des différences dans la qualité chirurgicale.

Traitement néoadjuvant et périopératoire

Les stratégies néoadjuvantes et périopératoires ont considérablement fait progresser le paysage thérapeutique du CPNPC résecable. Le **tableau 1** résume les études néoadjuvantes et périopératoires, et présente les principaux résultats.

L'essai CheckMate 816 reste le seul essai de phase III évaluant une approche exclusivement néoadjuvante, associant le nivolumab à

une chimiothérapie, qui a démontré une réduction de 37 % du risque de récurrence de la maladie ou de décès (RRI : 0,63; $p = 0,0052$) et un taux de réponse pathologique complète (RCp) de 24,0 % contre 2,2 % avec la chimiothérapie seule⁸. Les données de suivi à quatre ans ont révélé des bénéfices durables en termes de survie sans événement (SSE), et un communiqué de presse récent a confirmé une amélioration statistiquement significative de la survie globale (SG)^{9,10}.

De façon similaire, l'essai CheckMate 77T a évalué une stratégie périopératoire, ajoutant une année de nivolumab adjuvant à la chimio-néoadjuvante de nivolumab et a permis d'obtenir une réduction de 42 % du risque de SSE (RRI : 0,58; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,42 à 0,81) et un taux de RCp de 25,3 % contre 4,7 % avec la chimiothérapie néoadjuvante seule¹¹.

En l'absence d'essais comparatifs directs entre le nivolumab néoadjuvant et le nivolumab périopératoire, une analyse croisée des essais a suggéré une amélioration de la SSE avec une approche périopératoire par rapport à une approche néoadjuvante seule, en particulier chez les patients sans RCp et dans les sous-groupes PD-L1 < 1 % (RRI : 0,38)¹². Dans cette étude, les patients ont cependant été censurés avant l'intervention chirurgicale plutôt que d'être analysés selon une approche en intention de traiter. Elle n'incluait que les patients ayant reçu au moins un cycle de nivolumab adjuvant, excluant environ 20 % des patients de l'essai CheckMate 77T qui n'ont finalement pas reçu le traitement adjuvant et qui présentaient un pronostic global moins favorable. Ce biais de sélection a favorisé la stratégie périopératoire en améliorant artificiellement ses résultats, réduisant ainsi la fiabilité de l'analyse.

Une méta-analyse des données individuelles des patients (DIP) issues d'essais cliniques prospectifs évaluant la chimioimmunothérapie néoadjuvante ou périopératoire a démontré que les patients ayant obtenu une réponse pathologique majeure ou une RCp présentaient une amélioration significative de la SSE. Les SSE étaient cependant similaires entre les patients traités dans les groupes expérimentaux incluant une immunothérapie adjuvante et ceux ayant reçu un traitement néoadjuvant seul¹³.

De plus, l'essai KEYNOTE-671, qui a utilisé le pembrolizumab en phase périopératoire, a démontré des avantages tant en termes de SSE (RRI : 0,59) et de SG (RRI : 0,63), avec des taux

Nom de l'essai	Phase	Régime	Principaux résultats	Taux RCp
CheckMate 816⁹	III	Nivolumab néoadjuvant + chimiothérapie	SSE RRI : 0,63 (37 % de réduction du risque) Amélioration significative de la SG (chiffres non encore révélés)	24 % vs 2,2 %
CheckMate 77T¹¹	III	Nivolumab périopératoire + chimiothérapie	SSE RRI : 0,58 (42 % de réduction du risque)	25,3 % vs 4,7 %
KEYNOTE-671¹⁴	III	Pembrolizumab périopératoire + chimiothérapie	SSE RRI : 0,58 SG RRI : 0,63 (SG à 48 mois : 68 % vs 56,7 %)	18,1 % vs 4,0 %
AEGEAN¹⁵	III	Durvalumab périopératoire + chimiothérapie	SSE RRI : 0,68; tendance SG en attente	17,2 % vs 4,3 %
IMpower010⁵	III	Atézolizumab adjuvant après la chimiothérapie	SSM RRI : 0,66 (PD-L1 ≥ 1 %)	n.d.
KEYNOTE-091⁶	III	Pembrolizumab adjuvant après la chimiothérapie	SSM RRI : 0,76 (tous les patients)	n.d.
NADIM II¹⁸	II	Nivolumab néoadjuvant + chimiothérapie → nivolumab adjuvant	SG à 3 ans : 81,9 % vs 55,7 %	36,8 % vs 6,9 %
Neotorch¹⁹	III	Toripalimab périopératoire + chimiothérapie	SSE RRI : 0,40	24,8 % vs 1,0 %
RATIONALE-315²⁰	III	Tislélizumab périopératoire + chimiothérapie	SSE RRI : 0,56	RPM de 56 % vs 15 %
SAKK 16/14²¹	II	Chimiothérapie néoadjuvante → durvalumab	RPM : 60 %	18,2 %

Tableau 1. Principaux essais évaluant l'immunothérapie périopératoire dans le CPNPC; avec l'aimable autorisation de Ramy Samaha, M.D., Jonathan Spicer, M.D. et Normand Blais, M.D.

Abréviations : n.d. : non disponible, **RCp** : réponse pathologique complète, **RPM** : réponse pathologique majeure, **RRI** : rapport des risques instantanés, **SG** : survie globale, **SSE** : survie sans événement, **SSM** : survie sans maladie.

de SG à 48 mois de 68,0 % contre 56,7 % par rapport au placebo¹⁴.

L'essai AEGEAN est une étude de phase III évaluant le durvalumab en association avec une chimiothérapie néoadjuvante chez des patients atteints d'un CPNPC de stade II à IIIB résécable. Cette association a significativement amélioré la SSE (RRI : 0,68) et a permis d'atteindre un taux de RCp plus élevé (17,2 % contre 4,3 %) par rapport à la chimiothérapie seule, avec un profil d'innocuité acceptable¹⁵.

Ces études ont eu un impact considérable sur la prise en charge du CPNPC résécable. La FDA a approuvé le nivolumab en association avec une chimiothérapie à base de platine en tant qu'option néoadjuvante, ainsi que le pembrolizumab et le durvalumab pour une utilisation périopératoire. De manière semblable, Santé Canada a approuvé le nivolumab associé à une chimiothérapie pour le traitement néoadjuvant et le pembrolizumab dans un régime périopératoire. Cependant, le rôle de la chimioimmunothérapie néoadjuvante à différents stades du CPNPC résécable reste un sujet de débat. Alors que la communauté de l'*International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) est parvenue à un consensus sur la recommandation de son utilisation pour les cancers du poumon résécables de stade IIIA et IIIB, indépendamment de l'expression du PD-L1, aucun consensus n'a été atteint pour le stade II¹⁶. Les données qui soutiennent la chimioimmunothérapie néoadjuvante dans le CPNPC de stade II proviennent d'une méta-analyse de Sorin *et al.*, qui ont démontré une amélioration significative de la SSE, avec un RRI de 0,71 pour le stade II et de 0,54 pour le stade III. Dans cette analyse, le bénéfice a été observé dans tous les groupes d'expression du PD-L1, avec des RRI de 0,74 pour le PD-L1 < 1 %, de 0,56 pour le PD-L1 de 1 à 49 % et de 0,40 pour le PD-L1 > 50 %¹⁷.

CPNPC avec mutation activatrice

CPNPC avec récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) muté

Avant l'arrivée des traitements ciblés pour le cancer du poumon à un stade précoce, les études ne montraient aucune différence de pronostic entre les patients présentant une mutation de l'EGFR et ceux présentant un EGFR de type sauvage²².

L'essai ADAURA est une étude de phase III qui a évalué le rôle de l'osimertinib en adjuvant

dans le CPNPC porteur d'une mutation de l'EGFR. Il incluait des patients atteints d'un cancer de stade IB (≥ 3 cm), II et IIIA (7^e classification TNM), dont 60 % ont reçu une chimiothérapie adjuvante avant d'être randomisés pour recevoir de l'osimertinib ou un placebo pendant trois ans. Le paramètre d'évaluation principal de l'essai, la SSE chez les patients atteints d'un cancer de stade II-III, a montré que l'osimertinib réduisait significativement la récurrence avec un RRI de 0,23. Le bénéfice a été observé chez tous les patients inclus (stades IB à IIIA) avec un RRI de 0,27. De plus, la SG s'est améliorée à tous les stades, tant chez les patients ayant reçu une chimiothérapie adjuvante que chez ceux qui n'en ont pas reçu.

L'un des principaux avantages de l'osimertinib en traitement adjuvant est sa capacité à réduire l'incidence des métastases cérébrales, ce qui indique un changement potentiel dans l'évolution naturelle de la maladie. L'arrêt du traitement augmente toutefois le risque de progression cérébrale, ce qui implique que l'osimertinib pourrait retarder plutôt qu'éliminer la récurrence. De plus, au moment de la progression, seuls 43 % des patients du groupe placebo ont reçu de l'osimertinib, bien qu'il s'agisse du traitement standard pour le CPNPC métastatique avec mutation de l'EGFR, ce qui reflète le faible taux de passage (*crossover*) dans l'essai.

En résumé, l'essai ADAURA a établi l'osimertinib en adjuvant comme stratégie efficace pour réduire les récurrences et améliorer la survie CPNPC de stade précoce exprimant une mutation de l'EGFR, ce qui a conduit à son autorisation par la FDA en décembre 2020 et par Santé Canada en avril 2021. Des questions subsistent cependant quant à la durée optimale du traitement, aux résultats à long terme et à la question de savoir si le traitement est véritablement curatif ou s'il retarde principalement la progression de la maladie²³⁻²⁵.

L'essai NeoADAURA est en cours et vise à évaluer l'osimertinib seul ou en association avec une chimiothérapie dans le cadre d'un traitement néoadjuvant²⁶.

CPNPC avec un réarrangement de ALK

L'essai de phase III ALINA a évalué l'utilisation de l'alectinib en traitement adjuvant chez des patients atteints d'un CPNPC arborant un réarrangement de ALK (ALK+). L'étude a recruté des patients atteints d'un cancer de stade IB (≥ 4 cm), II et IIIA, qui ont été randomisés pour recevoir soit l'alectinib pendant deux ans, soit

une chimiothérapie adjuvante. Le paramètre d'évaluation principal, la SSM chez les patients de stade II-III, a montré une amélioration statistiquement significative dans le groupe alectinib avec un RRI de 0,24. Ce bénéfice s'est étendu à tous les stades de la maladie (IB-IIIa). Dans cet essai, les données sur la SG ne sont pas encore suffisamment matures pour être analysées. Par ailleurs, notons que 76 % des patients du groupe chimiothérapie ont reçu un ITK-ALK à la progression de la maladie, ce qui pourrait avoir une incidence sur les résultats à long terme de survie²⁷.

L'essai ALINA a donc confirmé l'efficacité de l'alectinib en adjuvant dans l'amélioration de la SSM dans le CPNPC de stade II-III présentant un réarrangement du gène ALK, ce qui a mené à son approbation par la FDA le 18 avril 2024 et par Santé Canada le 27 juin 2024.

L'essai ALNEO est une étude de phase II évaluant le rôle de l'alectinib en contexte périopératoire, avec deux cycles néoadjuvants et 24 cycles adjuvants. Le paramètre d'évaluation principal est la réponse pathologique majeure (RPM)²⁸.

Besoins cliniques non comblés

La séquence optimale des thérapies systémiques dans le CPNPC résécable demeure une question non résolue. Plus précisément, il reste à déterminer si les stratégies périopératoires offrent des résultats supérieurs à ceux des approches néoadjuvantes pures. L'essai en cours ETOP 25-23 ADOPT-Lung, vise à répondre à cette question en évaluant la valeur ajoutée de l'immunothérapie adjuvante par durvalumab après une chimioimmunothérapie néoadjuvante, en se concentrant sur son impact sur la SSM chez les patients atteints d'un CPNPC de stade IIB-IIIB (N2) complètement réséqué. Comme cet essai est encore en phase de recrutement, les résultats définitifs pourraient être connus à un moment où les standards de soins auront déjà évolué²⁹.

Les décisions thérapeutiques actuelles sont principalement guidées par le stade clinique et ne tiennent pas compte de la présence de micrométastases, un facteur susceptible de favoriser la récurrence. Ce dernier point soulève la

question de savoir si les marqueurs biologiques pourraient permettre une approche thérapeutique plus personnalisée. L'ADN tumoral circulant (ADNtc) devient un outil prometteur pour la stratification des patients, en particulier pour identifier ceux qui pourraient être admissibles à une diminution de l'intensité des traitements (désescalade thérapeutique). Cependant, l'absence de tests standardisés et la sensibilité limitée, qui entraîne souvent des taux élevés de faux négatifs, limitent son utilité clinique en tant qu'analyse unique. L'évaluation de la maladie résiduelle minimale (MRM) s'est révélée prometteuse pour identifier les patients ayant de fortes chances de guérison, en particulier ceux chez lesquels l'ADNtc reste indétectable au fil du temps³⁰. L'essai AEGEAN a cependant démontré que jusqu'à 20 % des patients ayant un ADNtc indétectable ont tout de même connu une récurrence de la maladie, soulignant les limites de cette méthode en tant qu'outil prédictif définitif de la guérison. Il est important de noter que la persistance d'ADNtc détectable a été associée à de mauvais résultats et pourrait aider à identifier les patients susceptibles de bénéficier d'une intensification du traitement³¹. Une analyse post hoc de l'essai ADAURA vient étayer cette approche en suggérant que la surveillance de la MRM basée sur l'ADNtc pourrait permettre d'anticiper la récurrence de la maladie, en particulier après l'arrêt d'un traitement adjuvant par osimertinib. Dans la plupart des cas, la détection de la MRM a précédé les événements liés à SSM, ce qui indique son potentiel pour orienter la poursuite du traitement adjuvant chez certains patients³². En résumé, bien que les analyses de la MRM offrent une spécificité élevée, leur sensibilité sous-optimale limite leur rôle actuel pour guider des stratégies de désescalade thérapeutique.

L'intelligence artificielle (IA) peut aussi jouer un rôle majeur dans les décisions thérapeutiques. Les algorithmes d'apprentissage profond ont démontré une grande précision dans la prédiction de la progression de la maladie après une intervention chirurgicale, offrant ainsi des informations potentiellement précieuses pour la prise de décision clinique après une résection³³.

Conclusions et orientations futures

Le paysage thérapeutique du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) à un stade précoce continue d'évoluer, présentant plusieurs défis. L'un des principaux problèmes est l'absence de lignes directrices standardisées et la nécessité d'une approche unifiée pour le diagnostic et le traitement. À l'heure où la précision diagnostique s'améliore, la création de sous-groupes moléculaires plus petits complique le recrutement pour les essais cliniques et le choix des traitements. De plus, le chevauchement des stratégies thérapeutiques peut entraîner une concurrence entre différentes options pour des populations de patients similaires, ce qui soulève des questions quant à la meilleure façon de déterminer les parcours thérapeutiques optimaux. De surcroît, il ne faut pas négliger le fardeau financier associé à des traitements plus longs et plus complexes, car il peut avoir une incidence sur l'accessibilité des traitements et l'observance thérapeutique.

Afin d'uniformiser la prise en charge des CPNPC de stade II/III résécables au Canada, un ensemble de recommandations consensuelles canadiennes a été publié afin de fournir des lignes directrices fondées sur des données probantes pour la pratique clinique³⁴.

À l'avenir, l'IA pourrait jouer un rôle clé dans l'affinement du choix des traitements. Des modèles prédictifs avancés pourraient aider les cliniciens à déterminer quelles thérapies émergentes offrent les meilleurs avantages pour chaque patient, ce qui permettrait de prendre des décisions thérapeutiques plus précises et plus efficaces dans un contexte thérapeutique de plus en plus complexe.

Auteur correspondant

Normand Blais, M.D.

Courriel : normand.blais.med@ssss.gouv.qc.ca

Divulgations des liens financiers

R. S. : Aucune déclarée.

J. S. : Aucune déclarée.

N. B. : Aucune déclarée.

Références

1. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Aluru JS, Barsouk A. Epidemiology of lung cancer. *Contemp Oncol*. 2021;25(1):45–52.
2. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008;26(21):3552–9.
3. Christopoulos P. The emerging perioperative treatment paradigm for non-small cell lung cancer: a narrative review. *Chin Clin Oncol*. 2024;13(1):12.
4. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csösz T, Vynnychenko I, Goloborodko O, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10308):1344–57.
5. Felip E, Altorki N, Zhou C, Vallières E, Martínez-Martí A, Rittmeyer A, et al. Overall survival with adjuvant atezolizumab after chemotherapy in resected stage II–IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase III trial. *Ann Oncol*. 2023;34(10):907–19.
6. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, Dafni U, Oselin K, Havel L, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(10):1274–86.
7. Goss G, Darling GE, Westeel V, Nakagawa K, Sureddi BM, Perrone F, et al. LBA48 CCTG BR.31: A global, double-blind placebo-controlled, randomized phase III study of adjuvant durvalumab in completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol*. 2024 Sep 1;35:S1238.

8. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(21):1973–85.
9. Spicer J, Girard N, Provencio M, Wang C, Mitsudomi T, Awad MM, et al. Neoadjuvant nivolumab (NIVO) + chemotherapy (chemo) vs chemo in patients (pts) with resectable NSCLC: 4-year update from CheckMate 816. *J Clin Oncol*. 2024;42(17_suppl):LBA8010–LBA8010.
10. Bristol Myers Squibb announces Opdivo® plus chemotherapy as the first and only neoadjuvant-only immuno-oncology therapy to demonstrate statistically significant and clinically meaningful overall survival in resectable non-small cell lung cancer [Internet]. [cited 2025 Mar 14]. Available from: <https://news.bms.com/news/details/2025/Bristol-Myers-Squibb-Announces-Opdivo-Plus-Chemotherapy-as-the-First-and-Only-Neoadjuvant-Only-Immuno-Oncology-Therapy-to-Demonstrate-Statistically-Significant-and-Clinically-Meaningful-Overall-Survival-in-Resectable-Non-Small-Cell-Lung-Cancer/default.aspx>
11. Cascone T, Awad MM, Spicer JD, He J, Lu S, Sepesi B, et al. Perioperative nivolumab in resectable lung cancer. *N Engl J Med*. 2024;390(19):1756–69.
12. Forde PM, Peters S, Donington J, Meadows-Shropshire S, Tran P, Lucherini S, et al. PL02.08 Perioperative vs neoadjuvant nivolumab for resectable NSCLC: patient-level data analysis of CheckMate 77T vs CheckMate 816. *J Thorac Oncol*. 2024;19(10):S2.
13. Marinelli D, Nuccio A, Federico AD, Ambrosi F, Bertoglio P, Faccioli E, et al. Improved event-free survival after complete or major pathologic response in patients with resectable NSCLC treated with neoadjuvant chemioimmunotherapy regardless of adjuvant treatment: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *J Thorac Oncol*. 2025;20(3):285–95.
14. Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee SH, Gao S, et al. Perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2023;389(6):491–503.
15. Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T, Taube JM, Galffy G, Hochmair M, et al. Perioperative durvalumab for resectable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2023;389(18):1672–84.
16. Spicer JD, Cascone T, Wynnes MW, Ahn MJ, Dacic S, Felip E, et al. Neoadjuvant and adjuvant treatments for early stage resectable NSCLC: Consensus Recommendations from the International Association for the Study of Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2024;19(10):1373–414.
17. Sorin M, Prost C, Ghaleb L, Nie K, Katergi K, Shahzad MH, et al. Neoadjuvant chemioimmunotherapy for NSCLC: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2024;10(5):621–33.
18. Provencio M, Serna-Blasco R, Nadal E, Insa A, García-Campelo MR, Casal Rubio J, et al. Overall survival and biomarker analysis of neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in operable stage IIIA non-small-cell lung cancer (NADIM phase II trial). *J Clin Oncol*. 2022;40(25):2924–33.
19. Lu S, Wu L, Zhang W, Zhang P, Wang W, Fang W, et al. Perioperative toripalimab + platinum-doublet chemotherapy vs chemotherapy in resectable stage II/III non-small cell lung cancer (NSCLC): Interim event-free survival (EFS) analysis of the phase III Neotorch study. *J Clin Oncol*. 2023;41(36_suppl):425126–425126.
20. Yue D, Wang W, Liu H, Chen Q, Chen C, Liu L, et al. Perioperative tislelizumab plus neoadjuvant chemotherapy for patients with resectable non-small-cell lung cancer (RATIONALE-315): an interim analysis of a randomised clinical trial. *Lancet Respir Med*. 2025;13(2):119–29.
21. Rothschild SI, Zippelius A, Eboulet EI, Savic Prince S, Betticher D, Bettini A, et al. SAKK 16/14: Durvalumab in addition to neoadjuvant chemotherapy in patients with stage IIIA(N2) non-small-cell lung cancer—a multicenter single-arm Phase II trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(26):2872–80.
22. Saw SPL, Zhou S, Chen J, Lai G, Ang MK, Chua K, et al. Association of clinicopathologic and molecular tumor features with recurrence in resected early-stage epidermal growth factor receptor-positive non-small cell lung cancer. *JAMA Netw Open*. 2021;4(11):e2131892.
23. Herbst RS, Wu YL, John T, Grohe C, Majem M, Wang J, et al. Adjuvant osimertinib for resected EGFR-mutated stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer: updated results from the Phase III randomized ADAURA trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(10):1830–40.
24. Wu YL, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, et al. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(18):1711–23.
25. Tsuboi M, Herbst RS, John T, Kato T, Majem M, Grohé C, et al. Overall survival with osimertinib in resected EGFR-mutated NSCLC. *N Engl J Med*. 2023;389(2):137–47.
26. Tsuboi M, Weder W, Escriu C, Blakely C, He J, Dacic S, et al. Neoadjuvant osimertinib with/without chemotherapy versus chemotherapy alone for EGFR-mutated resectable non-small-cell lung cancer: NeoADAURA. *Future Oncol*. 2021;17(31):4045–55.
27. Wu YL, Dziadziuszko R, Ahn JS, Barlesi F, Nishio M, Lee DH, et al. Alectinib in resected ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2024;390(14):1265–76.

28. Leonetti A, Minari R, Boni L, Gnetti L, Verzè M, Ventura L, et al. Phase II, Open-label, single-arm, multicenter study to assess the activity and safety of alectinib as neoadjuvant treatment in surgically resectable stage III ALK-positive NSCLC: ALNEO Trial. *Clin Lung Cancer*. 2021;22(5):473–7.
29. Schmid S, Dimopoulou G, Schil PE van, Finn SP, Solomon B, Popat S, et al. 175TiP: ETOP 25-23 ADOPT-lung: An international, multicentre, open-label randomised phase III trial to evaluate the benefit of adding adjuvant durvalumab after neoadjuvant chemotherapy plus durvalumab in patients with stage IIB-IIIIB (N2) resectable NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2025;20(3):S118–9.
30. Zhang JT, Liu SY, Gao W, Liu SYM, Yan HH, Ji L, et al. Longitudinal Undetectable Molecular Residual Disease Defines Potentially Cured Population in Localized Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Discov*. 2022;12(7):1690–701.
31. Reck M, Gale D, Zhu Z, Harpole D, Taube J, Mitsudomi T, et al. LBA49 Associations of ctDNA clearance (CL) during neoadjuvant Tx with pathological response and event-free survival (EFS) in pts with resectable NSCLC (R-NSCLC): Expanded analyses from AEGEAN. *Ann Oncol*. 2024;35:S1239.
32. Herbst RS, John T, Grohé C, Goldman JW, Kato T, Laktionov K, et al. Molecular residual disease analysis of adjuvant osimertinib in resected EGFR-mutated stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer. *Nat Med*. 2025;1–11.
33. Sorin M, Rezanejad M, Karimi E, Fiset B, Desharnais L, Perus LJM, et al. Single-cell spatial landscapes of the lung tumour immune microenvironment. *Nature*. 2023;614(7948):548–54.
34. Tankel J, Spicer J, Chu Q, Fiset PO, Kidane B, Leighl NB, et al. Canadian Consensus Recommendations for the management of operable stage II/III non-small-cell lung cancer: results of a Modified Delphi Process. *Curr Oncol Tor Ont*. 2023;30(12):10363–84.