シリーズ　最新のがん

早期肺がん治療の転換期
―縮小手術と周術期治療―

津 谷 康 大

近畿大学医学部　外科学教室呼吸器外科部門

Major Turning Point of Treatment for Early Lung Cancer:
Sublobar Resection and Perioperative Therapy

Yasuhiro Tsutani, MD, PhD.

Division of Thoracic Surgery, Department of Surgery, Kindai University Faculty of Medicine Osaka Japan.

抄　　録

これまでは早期肺がんの治療は外科治療としては肺葉切除以上，周術期治療は術後補助療法としてⅠ期を中心にtegafur-uracil，Ⅱ-Ⅲ期にはcisplatin併用化学療法のエビデンスが主体であった．しかし，近年の早期肺がんに対する多くの臨床試験の結果から標準治療が大きく変化してきた．外科治療では本邦の臨床試験において小型肺がんに対する区域切除を主体とした縮小手術の有用性が明らかとなり，北米の臨床試験からも縮小手術の有用性が確認された．周術期治療では本邦で新たに術後療法としてPD-L1陽性肺がんには抗PD-L1抗体であるatezolizumabやEGFR遺伝子変異陽性肺がんにはEGFR-TKIであるosimertinibが承認された．また術前療法として抗PD-1抗体nivolumabと化学療法併用療法も使用可能となり，周術期治療はかなり複雑化してきたといえる．今後も更に多くの薬剤や術前後免疫療法なども承認されることが期待されている．このような状況の中で，早期肺がんの根治を目指すために我々は治療戦略，使用薬剤，術式など多くの選択肢の中から適切な方針を選択しなくてはならない個別化治療の時代になってきたと考えられる．

Key words：早期肺がん，区域切除，縮小手術，周術期治療

はじめに

これまでは早期肺がんの治療は外科治療としての標準術式はリンパ節郭清を伴う肺葉切除以上とされてきた．しかし，本邦の臨床試験において小型肺がんに対する区域切除を主体とした縮小手術の有用性が明らかとなり，北米の臨床試験からも縮小手術の有用性が確認された．周術期治療は術後補助療法としてⅠ期を中心にtegafur-uracil（UFT），Ⅱ-Ⅲ期にはcisplatin（CDDP）併用化学療法のエビデンスが主体であったが，本邦で新たに術後療法としてPD-L1陽性肺がんには抗PD-L1抗体であるatezolizumabやEGFR遺伝子変異陽性肺がんにはEGFR-TKIであるosimertinibが承認された．また術前療法として抗PD-1抗体nivolumabと化学療法併用療法も使用可能となり，周術期治療はかなり複雑化してきたといえる．このような状況の中で，早期肺がんの根治を目指すために我々は治療戦略，使用薬剤，術式など多くの選択肢の中から適切な方針を選択しなくてはならない個別化治療の時代になってきたと考えられる．

本稿では早期肺がんの治療について最近の臨床試

大阪府大阪狭山市大野東377-2（〒589-8511）
受付　令和5年10月4日
DOI：10.15100/0002000431

験の結果を踏まえ，標準治療の変化や今後の展望について述べたいと思う．

早期肺がんの外科治療

早期肺がんに対する術式は主に肺葉切除，区域切除，楔状切除（部分切除ともいう）3つの術式がある．これまでの標準手術とされた肺葉切除は葉気管支を切離し肺葉を摘出するが，区域切除では葉気管支よりも末梢の区域気管支を切離し，解剖学的な肺区域を切除する．一方楔状切除は気管支に直接的にはアプローチはせず，非解剖学的に腫瘍を含めて肺を部分的に切除する（図1）．区域切除と楔状切除は縮小手術と呼ばれるが，両者の大きな違いは，区域切除は区域気管支にアプローチするため肺門のリンパ節郭清が可能であるのに対し，楔状切除では肺門リンパ節郭清が不可であるという点である．

肺がん手術の歴史（肺葉切除）

肺癌に対する外科的手術の初めての成功例は，1933年にGrahamらが報告した左肺癌に対しての片肺全摘とされる[1]．その後，1960年にCahanらが肺門・縦隔の領域リンパ節郭清を伴う一葉または二葉切除をradical lobectomyとして報告した[2]．この術式が現在の肺癌に対する肺葉切除の原型である．その後，切除範囲の更なる縮小ということで，区域切除や楔状切除についても報告されたが，肺葉切除が標準治療となった決め手は，北米のLung Cancer Study Group（LCSG）が行った肺葉切除と縮小手術（区域切除または楔状切除）の比較試験（LCSG821）の結果である．縮小手術では局所再発率が肺葉切除術より3倍高頻度に発生し，予後も不良であることが報告された[3]．以後，肺がんに対する標準術式は肺葉切除およびリンパ節郭清として定着し現在に至る．しかしながら，LCSG821試験については複数の問題点も指摘されている．1980年代当時は画像診断の質も低く，臨床病期診断の精度が低いこと，縮小手術の三分の一は楔状切除が予定されていたこと，サンプルサイズが比較的小さいこと，統計設定上の問題，術後呼吸機能を計測された患者数が十分でないこと，2 cmを超える腫瘍が比較的多く登録されていたことなどである．

縮小手術

LCSG821試験の問題点を受けて，本邦においては日本臨床腫瘍研究グループ（Japan Clinical Oncology Group: JCOG），西日本がん研究機構（West Japan Oncology Group: WJOG）を中心に早期肺癌に対する縮小手術の臨床試験が計画された．病変全体径とconsolidation/tumor ratio（C/T比：病変全体径に対する充実成分径の比）により悪性度分類を行い（図2），悪性度に応じて複数の臨床試験が行われた[4-7]（図3）．同時に，北米においてもCancer and Leukemia Group B（CALGB）により末梢型の小型肺癌に対する肺葉切除術と縮小手術の比較試験が行われた[8]．これらの試験結果はいずれも縮小手術の有用性を示すものであった．以下に各試験の要点を示す（表1）．

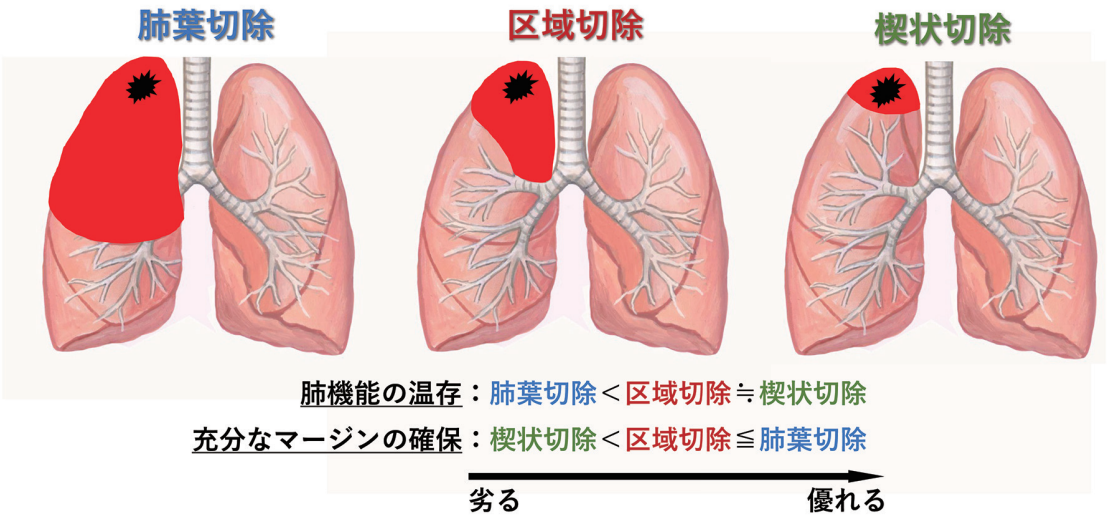

図1．肺癌に対する術式の違い

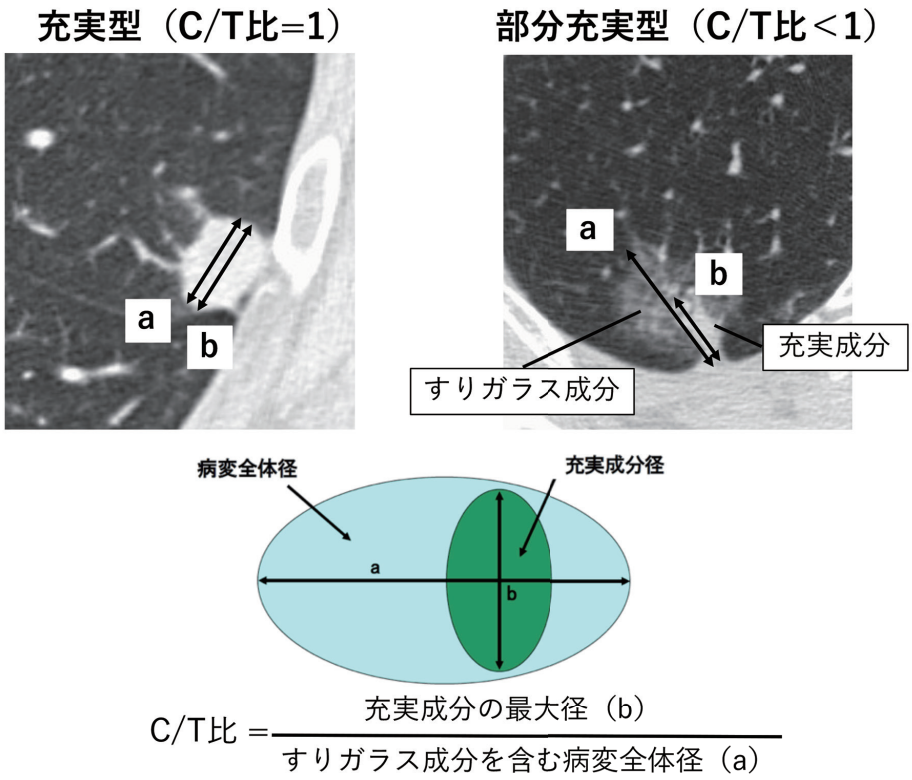

図 2． CT 画像での consolidation/tumor ratio（C/T 比）による肺がんの悪性度分類

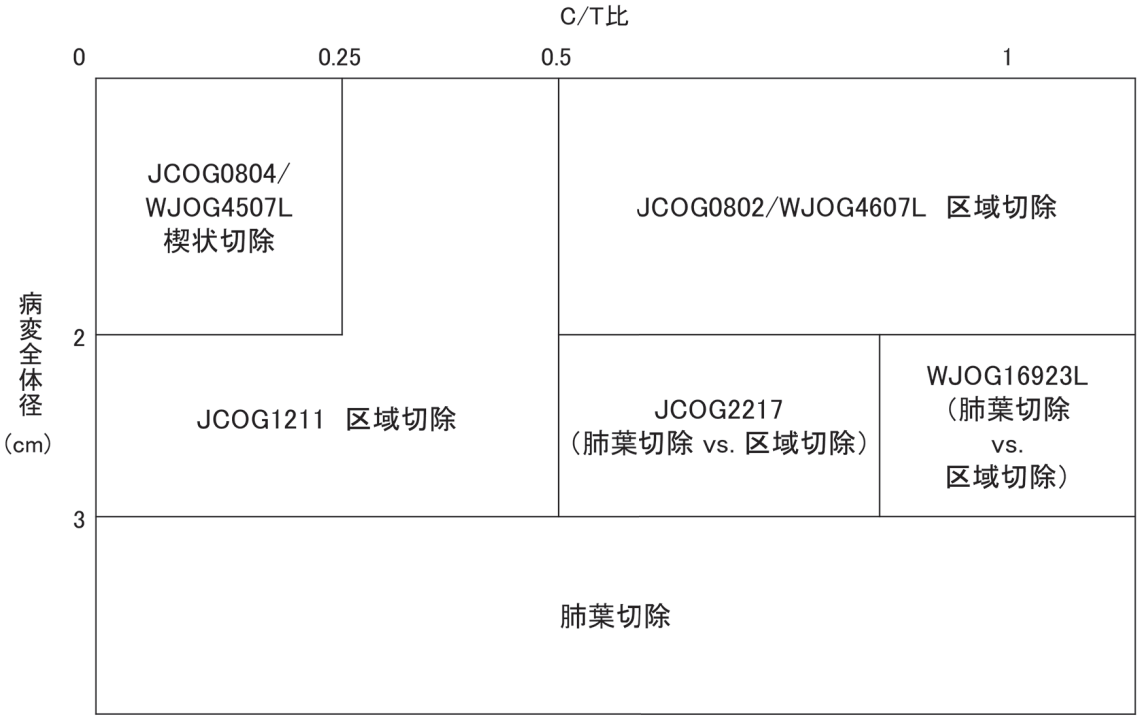

図 3． 早期肺がんに対する新たな標準術式と外科臨床試験

表１．縮小手術に関する大規模臨床試験の結果

試験名	登録患者数	病変全体径	C/T 比	5 年全生存割合	5 年無再発生存割合
JCOG0804/ WJOG4507L [4, 5]	314	2 cm 以下	≦ 0.25	縮小手術 99.4%	縮小手術 99.7%
JCOG1211 [6]	357	3 cm 以下	≦ 0.5	区域切除 98.0%	区域切除 98.0%
JCOG0802/ WJOG4607L [7]	1106	2 cm 以下	0.5 ＜	肺葉切除 91.1% 区域切除 94.3%	肺葉切除 87.9% 区域切除 88.0%
CALGB140503 [8]	697	2 cm 以下	0 ＜	肺葉切除 78.9% 縮小切除 80.3%	肺葉切除 64.1% 縮小切除 63.6%

JCOG0804/WJOG4507L [4, 5]

病変全体径 2 cm 以下でかつ C/T 比 0.25 以下の末梢型小型低悪性度肺癌を対象に楔状切除を原則とした縮小手術（区域切除も許容）を行う単群検証的試験が行われた．主要評価項目である 5 年無再発生存割合は99.7%，10年無再発生存割合は98.6%と極めて良好であり，10年全生存割合は98.5%であった[4, 5]．この結果により本対象における術式の第一選択は縮小手術であると結論付けられた．

JCOG1211 [6]

病変全体径 3 cm 以下でかつ C/T 比 0.5 以下の末梢型低悪性度肺癌を対象に区域切除を行う単群検証的試験である．主要評価項目である 5 年無再発生存割合は98.0%と極めて良好であり，5 年全生存割合も98.0%極めて良好であった[6]．この試験結果からも本対象における区域切除術の妥当性が証明された．

JCOG0802/WJOG4607L [7]

病変全体径 2 cm 以下かつ C/T 比が 0.5 を超える末梢型画像的浸潤癌を対象とした肺葉切除術と区域切除術を比較するランダム化第Ⅲ相試験である．主要評価項目である全生存期間において区域切除術の肺葉切除術に対する非劣性（臨床的に劣っていないこと）が証明された．5 年全生存割合は肺葉切除術で91.1%，区域切除術で94.3%と，むしろ区域切除術で良好であり，同時に区域切除術の肺葉切除術に対する優越性も示された（ハザード比 0.663）．副次評価項目である無再発生存期間はハザード比 0.998 と同等（5 年無再発生存割合：肺葉切除術 87.9%，区域切除術 88.0%）であり，肺癌の根治性においても両群は同等と解釈される．このような結果から，本対象における新たな標準治療は区域切除術とすべきであると結論された[7]．

CALGB140503 [8]

病変全体径 2 cm 以下の末梢型小型肺癌を対象とした肺葉切除術と縮小手術（区域切除術または楔状切除術）のランダム化比較試験である．縮小手術として区域切除術と楔状切除術のどちらの術式も許容されたが，ランダム化前に肺門・縦隔リンパ節転移を認めないことを病理学的に確認することが規定されていた．主要評価項目の無病生存期間において縮小手術の肺葉切除に対する非劣性が証明された（5 年無病生存割合：肺葉切除術 64.1%，縮小手術 63.6%，ハザード比 1.01）．また，全生存期間においても縮小手術と肺葉切除の成績は同等であった（5 年全生存割合：肺葉切除術 78.9%，縮小手術 80.3%，ハザード比 0.95）．この結果からも本対象における新たな治療は縮小手術であると結論付けられた[8]．

今後の縮小手術の展望

このように近年報告された国内外の前向き臨床試験の結果では全て縮小手術の有用性が証明されており，長い間唯一の臨床試験の結果から標準治療とされていた肺葉切除の時代から，新たな縮小手術の時代へ移行しようとしている．外科領域の標準治療も臨床試験が重要であることが示されたとも言える．縮小手術の更なる適応拡大を目指し，本邦では JCOG，WJOG を中心に複数の臨床試験が現在も進行中または計画中である．具体的には，間質性肺炎合併肺がんに対する肺葉切除と縮小手術の比較試験（JCOG1708：SURPRISE）[9]，肺葉切除高リスク肺がんに対する区域切除と楔状切除の比較試験（JCOG1909：ANSWER）[10]，80歳以上の

高齢者肺がんに対する区域切除と楔状切除の比較試験（JCOG2109：AWSOME）が進行中，病変全体径 2 ～ 3 cm，C/T 比 0.5～1（すりガラス影を伴う）肺がんに対する肺葉切除と区域切除の比較試験（JCOG2217），病変全体径 2 ～ 3 cm，C/T 比 1（充実型，すりガラス影を伴わない）肺がんに対する肺葉切除と区域切除の比較試験（WJOG16923L：STEP UP）が計画中である．これらの試験の結果により，縮小手術の適応がどこまで拡大されるか，また縮小手術である区域切除と楔状切除の違い，適応について明らかになることが期待される．

早期肺がんの周術期治療

早期肺がんに対して最も根治を望める治療法は外科的手術であり，外科治療の方向性については上記に述べた．しかし，外科手術単独では術後再発をきたすことも稀ではなく，手術成績の向上には周術期治療，すなわち手術前後の全身補助療法の効果が期待される．2000年代に本邦ではリンパ節転移陰性肺がんに対する tegafur-uracil（UFT），世界的にはⅡ/Ⅲ期に対する cisplatin（CDDP）併用化学療法による術後補助化学療法により術後生存が延長するというデータが報告され，日常臨床で広く使用されている．これらに加え，最近では術後補助療法としての分子標的薬や術前・術後療法としての免疫チェックポイント阻害薬も使用可能となり，周術期治療にも新たなエビデンスが追加された．

病理病期Ⅰ期非小細胞肺癌に対する UFT

Japan Lung Cancer Research Group（JLCRG）によるⅠ期肺腺癌に対する術後 UFT 250 mg/m^2/日を 2 年間投与と無治療を比較した第Ⅲ相試験では，Ⅰ期全体ではハザード比 0.71 で UFT の全生存期間における有効性が示された[11]．6 つの UFT と無治療を比較した前向き試験のメタアナリシス（大部分はⅠ期，腺癌が対象）では全生存期間（OS）におけるハザード比 0.74 と UFT の有効性が確認された[12]．このメタアナリシスにおいてⅠA 期のみで検討がなされたが，腫瘍径 2 cm 以下においてのハザード比は 0.84，腫瘍径 2 ～ 3 cm では 0.62 であり，腫瘍径 2 cm を超える腫瘍において UFT の効果が確認された[13]．

これらの結果を踏まえ，本邦においては 2 cm を超えるⅠ期の腺癌の術後補助療法として UFT 単剤が標準治療と考えられている．しかし，非腺癌における UFT の効果は明らかではない．

病理病期 Ⅱ/ⅢA 期非小細胞肺癌に対する CDDP 併用化学療法

全て海外からの報告であるが，International Adjuvant Lung Cancer Trial（IALT）ではⅠ期～Ⅲ期を対象とし術後 CDDP 併用化学療法の有用性が報告された（全生存期間ハザード比 0.86）[14]． JBR. 10 trial ではⅠB/Ⅱ期に対して Vinorelbine（VNR）＋ CDDP 療法は OS を延長させた（ハザード比 0.69）[15]．Adjuvant Navelbine International Trialist Association（ANITA）trial はⅠB―ⅢA 期を対象とした試験であるが，VNR ＋ CDDP 療法は OS を有意に延長させた（ハザード比 0.80）[16]．これらの試験における治療関連死は 0.8―2.0％と報告されている[14-16]．これらの試験を含めたメタアナリシス（Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation; LACE）において CDDP 併用化学療法の有用性が再確認された（OS ハザード比 0.89）．病期別の解析ではⅡ/Ⅲ期での有用性が認められた[17]．これらの結果からⅡ/ⅢA 期術後補助化学療法の標準治療は CDDP 併用化学療法とされている．

osimertinib

切除不能 Epidermal Growth Factor Receptor（EGFR）遺伝子変異陽性肺がんに対する EGFR tyrosine kinase inhibitor（TKI）の有用性は確立しており，一次治療の標準治療として EGFR-TKI は推奨されている．EGFR-TKI の術後補助療法としての有効性については，gefitinib について臨床試験が行われたが，標準治療である CDDP＋VNR 療法と比較して OS を延長するには至らず，本邦でも承認はされていない[18-20]．しかし，第 3 世代の EGFR-TKI である osimertinib については ADAURA 試験により，ⅠB期～ⅢA期の EGFR 遺伝子変異陽性肺がんを対象にプラセボと比較し，無病生存期間（DFS）の有意な延長（ハザード比 0.17）に加え，OS も有意な延長を示すことが報告された（ハザード比 0.49）[21, 22]．osimertinib による DFS, OS の延長については術後補助化学療法の有無を問わず有効性が示されている[22, 23]．本邦からは ADAURA 試験にはⅠB期には参加していないため，本邦では osimertinib はⅡ/Ⅲ期の術後補助療法として使用可能となった．

免疫チェックポイント阻害薬

免疫チェックポイント阻害薬による周術期治療は術後療法，術前療法，術前＋術後療法として数多くの臨床試験が行われ，良好な成績が報告されてきている．現在，本邦で使用可能となったものは，術

後療法としての抗 PD-L1 抗体である atezolizumab，術前療法としてプラチナ併用化学療法に加えて抗 PD-1 抗体である nivolumab を使用する方法である．

IMpower010 試験は 4 cm 以上のⅠB 期～ⅢA 期の完全切除された非小細胞肺癌を対象に術後 CDDP 併用化学療法を施行した後に支持療法と atezolizumab 1200 mg 16サイクルを比較した臨床試験である．PD-L1 陽性のⅡ～ⅢA 期集団の DFS は atezolizumab 投与群で有意に良好であった（ハザード比 0.659）[24]．この結果から，本邦では PD-L1 陽性のⅡ-Ⅲ期非小細胞肺癌に対して術後プラチナ併用化学療法後の atezolizumab 投与が使用可能となった．同対象の OS はハザード比 0.71，特に EGFR, ALK 変異を除く PD-L1 発現 50％以上の集団では OS のハザード比 0.42 と良好な成績が報告されている[25]．

CheckMate 816 試験は切除可能臨床病期ⅠB（4 cm 以上）～ⅢA 期非小細胞肺癌を対象とした術前プラチナ併用化学療法と術前プラチナ併用化学療法＋ nivolumab を比較した臨床試験である．術後標本での病理学的完全奏効率は化学療法群で 2.2％に対し化学療法＋ nivolumab 群では 24.0％と有意差を認めた．また無イベント生存期間も化学療法＋nivolumab 群で有意に良好（ハザード比 0.63）であり，OS も良好な傾向が報告された（ハザード比 0.57）[26]．この結果により本邦では PD-L1 発現によらず，同対象に術前療法としてのプラチナ併用化学療法＋ nivolumab が使用可能となった．

今後の周術期治療の展望

これまで術後療法としての UFT と CDDP 併用化学療法であった時代から，周術期治療にも切除不能肺がんと同様に driver 遺伝子陽性肺がんに対する分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害薬が導入されてきた．

Ⅰ期においては再発高リスク肺がんに対する免疫チェックポイント阻害薬や EGFR 遺伝子陽性肺がんに対する新規薬剤による補助療法も開発されつつある[27, 28]．

Ⅱ/Ⅲ期においても新たな薬剤の導入が期待される[29, 30]．また，免疫チェックポイント阻害薬による術前療法，術後療法がどちらも使用可能となったことから，切除可能肺がんにおいて手術先行→術後療法なのか，術前療法→手術なのかという疑問も生じている．周術期治療は薬剤の追加だけではなく，手術のタイミングも新たに考慮すべき重要な課題であり，今後の臨床試験による解決が期待される．

おわりに

早期肺がんの最新治療についてまとめた．この領域は肺葉切除と術後 UFT，Cisplatin 併用化学療法のみの時代が長く続いていたが，近年の大規模臨床試験の結果から，外科治療は区域切除を主体とした縮小手術，周術期治療は分子標的治療や免疫チェックポイント阻害剤の登場に加え，術前療法という新たな治療戦略も加わった．術式と薬剤選択，治療戦略のオプションが多様となったため，より個別化治療の必要性が高まり，我々呼吸器外科医は常に外科的技術の向上に加え，薬物療法の知識も求められるようになったと言える．

参考文献

1. Graham EA, Singer JJ (1960) Successful removal of an entire lung for carcinoma of the bronchus. JAMA. 101: 1371-1374.
2. Cahan WG (1960) Radical lobectomy. J Thorac Cardiovasc Surg. 39: 555-572.
3. Ginsberg RJ, Rubinstein LV (1995) Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg. 60: 615-622.
4. Suzuki K, et al. (2022) A single-arm study of sublobar resection for ground-glass opacity dominant peripheral lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 163: 289-301.e2.
5. Yoshino I, et al. (2023) Long-term outcome of patients with peripheral ground-glass opacity-dominant lung cancer after sublobar resections. J Thorac Cardiovasc Surg. Oct; 166(4): 1222-1231.
6. Aokage K, et al. (2023) Segmentectomy for ground-glass-dominant lung cancer with a tumour diameter of 3 cm or less including ground-glass opacity (JCOG1211): a multicentre, single-arm, confirmatory, phase 3 trial. Lancet Respir Med. Jun; 11(6): 540-549.
7. Saji H, et al. (2022) Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet. 399: 1607-1617.
8. Altorki N, et al. (2023) Lobar or Sublobar Resection for Peripheral Stage IA Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. Feb 9; 388(6): 489-498.
9. Tanaka K, et al. (2020) Sublobar resection versus lobectomy for patients with resectable stage I non-small cell lung cancer with idiopathic pulmonary fibrosis: a phase Ⅲ study evaluating survival (JCOG1708, SURPRISE). Jpn J Clin Oncol. 50: 1076-1079.
10. Shimoyama R, et al. (2020) A multi-institutional randomized phase Ⅲ trial comparing anatomical segmentectomy and wedge resection for clinical stage IA non-small cell lung cancer in high-risk operable patients: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG1909 (ANSWER study). Jpn J Clin Oncol. 50: 1209-1213.

11. Kato H, et al. (2004) A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. New Engl J Med. 350: 1713-21.
12. Hamada C, et al. (2005) Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy with tegaful-uracil in non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 23: 4999-5006.
13. Hamada C, et al. (2009) Effect of postoperative adjuvant chemotherapy with tegaful-uracil on survival in patients with stage IA non-small cell lung cancer: an exploratory analysis from a meta-analysis of six randomized controlled trials. J Thorac Oncol 4: 1511-6.
14. Arriagada R, et al. (2004) Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 22: 351-60.
15. Winton T, et al. (2005) Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 352: 2589-97.
16. Douillard JY, et al. (2006) Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-ⅢA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine Internatinal Trialist Association [ANITA]): a randomized controlled trial. Lancet Oncol 7: 719-27.
17. Pignon JP, et al. (2008) Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. J Clin Oncol 26: 3552-9.
18. Zhong WZ, et al. (2008): Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage Ⅱ-ⅢA (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): A randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol 19: 139-148.
19. Zhong WZ, et al (2021): Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage Ⅱ-Ⅲa (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC: Final overall survival analysis of CTONG1104 phase III trial. J Clin Oncol 39: 713-722.
20. Tada H, et al. (2022) Randomized Phase Ⅲ Study of Gefitinib Versus Cisplatin Plus Vinorelbine for Patients With Resected Stage Ⅱ-ⅢA Non-Small-Cell Lung Cancer With *EGFR* Mutation (IMPACT). J Clin Oncol. Jan 20; 40(3): 231-241.
21. Wu YL, et al. (2020) Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. Oct 29; 383(18): 1711-1723.
22. Tsuboi M, et al. (2023) Overall Survival with Osimertinib in Resected *EGFR*-Mutated NSCLC. N Engl J Med. Jul 13; 389(2): 137-147.
23. Wu YL, et al. (2022) Postoperative Chemotherapy Use and Outcomes From ADAURA: Osimertinib as Adjuvant Therapy for Resected EGFR-Mutated NSCLC. J Thorac Oncol. Mar; 17(3): 423-433.
24. Felip E, et al. (2021) 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. Oct 9; 398(10308): 1344-1357.
25. Felip E, et al. (2023) 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. Oct; 34(10): 907-919.
26. Forde PM, et al. (2022) Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. N Engl J Med. May 26; 386(21): 1973-1985.
27. Kagimoto A, et al. (2021) Preoperative nivolumab to evaluate pathological response in patients with stage I non-small cell lung cancer: a study protocol of phase Ⅱ trial (POTENTIAL). BMJ Open. Mar 17; 11(3): e043234.
28. Tsutani Y, et al. (2023) Adjuvant Osimertinib vs. Placebo in Completely Resected Stage IA2-IA3 EGFR-Mutated NSCLC: ADAURA2. Clin Lung Cancer. Jun; 24(4): 376-380.
29. O'Brien M, et al. (2022) 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. Oct; 23(10): 1274-1286.
30. Wakelee H, et al. (2023) Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. Aug 10; 389(6): 491-503.