

非小细胞肺癌免疫治疗的现状与未来

章必成,裴华东,宋启斌

(武汉大学人民医院肿瘤中心,湖北 武汉 430060)

摘要: 免疫治疗在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)治疗中已经取得重大进展,主要包括从晚期 NSCLC 的二线治疗走向一线治疗,并扩展到局部晚期 NSCLC 的巩固治疗、早中期 NSCLC 的新辅助治疗和辅助治疗;从全人群覆盖过渡到精准人群选择;从单药治疗扩展到联合治疗等。然而,在此领域仍然存在诸多尚未解决的问题,包括免疫治疗的机制有待深入研究、寻找合适的疗效预测生物标志物、探索最佳免疫联合治疗模式和关注特殊人群的免疫治疗选择等。随着基础研究和临床试验的全面推进,NSCLC 免疫治疗疗效将会得到更大改善。

关键词: 免疫治疗;非小细胞肺癌;联合治疗

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2021)09-0697-07

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2021.09.B001



宋启斌 武汉大学人民医院
肿瘤中心主任

Current Status and Future Prospect of Immunotherapy for Non-small Cell Lung Cancer

ZHANG Bi-cheng, PEI Hua-dong, SONG Qi-bin

(Cancer Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

Abstract: The immunotherapy for non-small cell lung cancer (NSCLC) has achieved tremendous progress in recent years. It has become the first-line treatment from the second-line, and expanded to consolidation therapy for locally advanced NSCLC, neoadjuvant therapy and adjuvant therapy for early and mid-stage NSCLC. It has been applied from covering all patients to more precisely selected patients, from monotherapy to combination therapy. However, there are still unresolved problems in this field, including investigating the mechanism of immunotherapy, finding proper predictive biomarkers, exploring the best combination regimen, and paying attention to selecting special group of patients. With the comprehensive development of basic research and clinical trials, the immunotherapy will be a more effective therapeutic modality for NSCLC patients in the future.

Subject words: immunotherapy; non-small cell lung cancer; combination therapy

晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)治疗在经历了化疗时代、分子靶向治疗时代之后,目前已经全面进入以免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)为代表的新型免疫治疗时代。目前,免疫治疗在 NSCLC 治疗中已经取得了重大成果,主要包括:①从晚期 NSCLC 的二线治疗走向一线治疗,并扩展到局部晚期 NSCLC 的巩固治疗、早中期 NSCLC 的新辅助治疗和辅助治疗;②从全人群覆盖过渡到精确人群选择;③从单药治疗扩展到联合治疗等。本文根据肿瘤分期和病理类

型对 NSCLC 免疫治疗的最新进展作一评述,并对目前存在的问题和未来的发展方向进行归纳和展望。

1 NSCLC 免疫治疗的现状

1.1 晚期 NSCLC 一线免疫单药治疗

2016 年,基于 KEYNOTE-024 研究结果,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)率先批准帕博利珠单抗(Pembrolizumab)单药一线用于表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)、间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)及 ROS1 无突变或突变状态不明同时伴有程序性细胞死亡蛋白配体 1(programmed

通信作者: 宋启斌,科主任,主任医师,教授,博士研究生导师;武汉大学人民医院肿瘤中心,湖北省武汉市武昌区解放路 238 号(430060);E-mail: qibinsong@whu.edu.cn

收稿日期: 2021-08-18

cell death protein ligand 1, PD-L1) 高表达 (TPS $\geq$ 50%) 的晚期 NSCLC 的治疗^[1]。2018 年, KEYNOTE-042 研究结果将帕博利珠单抗单药适应证扩展至程序性细胞死亡蛋白 1 (programmed cell death 1, PD-1) 阳性晚期 NSCLC 患者^[2]。2019 年公布的 IMpower 110 研究结果显示, 在 PD-L1 高表达 (TC3/IC3) 且无敏感性 EGFR 或 ALK 突变的晚期/转移性 NSCLC 的一线治疗中, 阿替利珠单抗 (Atezolizumab) 单药治疗能带来更好的生存获益^[3]。2020 年 5 月, FDA 批准了此适应证。

1.2 晚期 NSCLC 一线免疫联合化疗

免疫联合治疗在晚期 NSCLC 中的突破首先来自非鳞 NSCLC 的免疫联合化疗。2017 年, 基于 II 期 KEYNOTE-021G 研究^[4]结果, FDA 批准了帕博利珠单抗联合化疗一线治疗晚期非鳞 NSCLC 的适应证。2018 年, 作为 KEYNOTE-021G 的确认性研究, 以无进展生存期 (progression free survival, PFS) 和总生存期 (overall survival, OS) 为主要终点的 III 期 KEYNOTE-189 研究再次证实了上述结论的正确性^[5]。2019 年, III 期 IMpower130 研究也达到了 OS 和 PFS 双终点。因此, 阿替利珠单抗+白蛋白紫杉醇+卡铂联合模式可以作为晚期非鳞 NSCLC 一线免疫治疗的选择之一^[6]。与此同时, 3 个国产 PD-1 抑制剂联合化疗用于一线治疗晚期非鳞 NSCLC 先后取得了不俗的成绩。2019 年, 采用卡瑞利珠单抗 (Camrelizumab) 联合联合化疗 (培美曲塞+铂类药物) 一线治疗晚期非鳞 NSCLC 的 Camel 研究达到了主要终点 PFS, 并迅速在国内获批适应证^[7]。2021 年 2 月, 基于 ORIENT-11 研究^[8], 国家药品监督管理局批准信迪利单抗 (Sintilimab) 联合培美曲塞和铂类化疗一线治疗 EGFR 基因突变阴性和 ALK 阴性、不可手术切除的局部晚期或转移性非鳞 NSCLC。2021 年 6 月, 基于 RATIONALE 304 研究结果, 替雷利珠单抗联合培美曲塞和铂类化疗也获批国家药品监督管理局适应证。

2018 年, 晚期肺鳞癌的免疫联合化疗取得重大突破。基于 KEYNOTE-407 研究^[9], 帕博利珠单抗联合化疗被 FDA 批准一线治疗晚期肺鳞癌。2020 年, 国产 PD-1 抑制剂替雷利珠单抗联合化疗 (RATIONALE-307 研究)、信迪利单抗联合化疗 (ORIENT-12 研究) 和卡瑞利珠单抗联合化疗 (Camel-sq 研究) 一线治疗晚期肺鳞癌也获得成功。其中, 基于 RA-

TIONALE 307 研究, 2021 年 1 月, 国家药品监督管理局批准了该联合模式用于一线治疗晚期肺鳞癌的适应证。

1.3 晚期 NSCLC 一线双免疫联合治疗

CheckMate 227 研究旨在评估以纳武利尤单抗 (Nivolumab) 为基础的治疗方式对比含铂双药化疗在晚期一线 NSCLC 中的疗效及安全性^[10]。2018 年, AACR 年会发布了第一部分共同主要研究终点之一, 即在高肿瘤突变负荷 (tumor mutation burden, TMB) 的晚期 NSCLC 患者中, 无关 PD-L1 表达水平, 纳武利尤单抗联合伊匹木单抗 (Ipilimumab) 一线治疗对比化疗都可显著性延长 PFS。2019 年, BMS 公司宣布 CheckMate227 1a 达到阳性终点, 即在 PD-L1 $\geq$ 1% 患者中, 纳武利尤单抗联合伊匹木单抗一线治疗 NSCLC 患者较化疗获得了显著性 OS 获益。2020 年 5 月, FDA 正式批准了纳武利尤单抗联合伊匹木单抗治疗驱动基因阴性且 PD-L1 $>$ 1% 晚期 NSCLC 的适应证。

1.4 晚期 NSCLC 一线其他免疫联合治疗

在一线免疫联合抗血管生成治疗晚期 NSCLC 领域, 目前没有 III 期临床研究的数据。2019 年初, 在 WCLC 会议上, 一项 I 期研究公布了信迪利单抗联合安罗替尼在未经治疗驱动基因阴性的 III B~IV 期 NSCLC 患者中的疗效, 结果显示该组合显示出持久的疗效和良好的耐受性^[11]。在 2020 年 ASCO 会议上, 一项前瞻性、开放性、单臂 II 期研究 (ChiCTR1800019329) 显示卡瑞利珠单抗+阿帕替尼一线治疗晚期肺鳞癌的客观缓解率 (objective response rate, ORR) 和疾病控制率 (disease control rate, DCR) 分别为 76.5% 和 100%。免疫联合抗血管生成治疗可能是不能耐受化疗或拒绝化疗的晚期 NSCLC 患者一线治疗的新选择。

免疫联合抗血管生成+化疗是一种可以选择的一线治疗模式。IMpower150 研究发现相较于化疗+贝伐珠单抗, 阿替利珠单抗+化疗+贝伐珠单抗不仅能明显改善非鳞 NSCLC 患者的 PFS 和 OS, 而且能使伴有肝转移和 EGFR/ALK 基因突变的预设亚组临床获益^[12]。IMpower150 研究显示阿替利珠单抗+化疗+贝伐珠单抗为晚期非鳞 NSCLC 提供了一种新的标准治疗方案, 并已经成功地获 FDA 批准。

另外一种可供选择的一线治疗模式是双免疫联合短程化疗。在 2020 年 ASCO 年会上, CheckMate

9LA 研究公布的数据显示：纳武利尤单抗联合伊匹木单抗及 2 个周期化疗能显著提高一线转移性 NSCLC 患者 OS^[13]。基于此研究,2020 年 5 月,FDA 批准了纳武利尤单抗联合伊匹木单抗以及 2 个周期含铂双药化疗用于 EGFR/ALK 基因阴性的转移性或复发性 NSCLC 患者的治疗。

1.5 晚期 NSCLC 二线及后线免疫治疗

晚期 NSCLC 免疫治疗的突破首先来自二线单药治疗。在 2015 年,根据 KEYNOTE-001 研究的数据,帕博利珠单抗被 FDA 批准用于二线治疗晚期 NSCLC^[14]。后续的 II/III 期 KEYNOTE-010 研究比较了 PD-L1 阳性(TPS $\geq 1\%$)的晚期 NSCLC 二线接受帕博利珠单抗对照多西他赛的疗效,进一步支持了上述结论^[15]。2019 年,KEYNOTE-001 研究公布了 5 年随访数据:晚期初治、经治 NSCLC 患者 5 年 OS 率分别为 23.2%和 15.5%。2021 年初,WCLC 公布了 KEYNOTE-010 研究的 5 年 OS 率为 15.6%。

纳武利尤单抗在晚期 NSCLC 二线治疗也拥有坚实的循证证据。CA209-003 研究使纳武利尤单抗成为首个拥有 5 年生存数据的免疫治疗药物,接受纳武利尤单抗治疗的晚期 NSCLC 患者 5 年生存率可达 16%^[16]。2016 年,基于 CheckMate017 和 CheckMate057 研究的结果,纳武利尤单抗被 FDA 批准用于二线治疗晚期肺鳞癌^[17]和非鳞 NSCLC^[18]。2021 年初,CheckMate017、057 这两项大型 III 期研究公布了汇总的 5 年 OS 率为 13.4%^[19]。

2016 年,根据 III 期 OAK 研究的结果^[20],阿替利珠单抗也被 FDA 批准用于晚期 NSCLC 的二线治疗。

1.6 局部晚期 NSCLC 免疫治疗

PACIFIC 研究旨在评估度伐利尤单抗(Durvalumab)在经含铂方案同步放化疗后未发生疾病进展的局部晚期 NSCLC 患者中巩固治疗的疗效。2017 年,该研究公布了首个结果,即同步放化疗后度伐利尤单抗巩固治疗组的 PFS 显著性优于安慰剂组,并很快地改写了临床实践^[21]。2020 年初,PACIFIC 研究更新了部分结果,度伐利尤单抗组对比安慰剂组的中位 PFS 分别为 17.2 个月和 5.6 个月,两组的中位 OS 分别为未达到(NR)和 29.1 个月,两组的 3 年 OS 率分别为 57.0%和 43.5%^[22]。基于这一结果,PACIFIC 模式相继被 NCCN、CSCO 等多个国内外临床实践指南推荐,并于 2019 年 12 月在中国获批相关适应证。

1.7 早中期 NSCLC 新辅助免疫治疗和辅助治疗

近年已陆续有多项 I~II 期临床研究报道 ICIs 单药或联合化疗、双免疫治疗应用于 NSCLC 新辅助治疗使接受手术患者的主要病理学缓解(major pathological response,MPR)达新辅助化疗的 2 倍,MPR 患者的疾病复发率低于非 MPR 患者,且安全性良好,不影响后续进行手术^[23-25]。

在 2021 年 ASCO 年会上,III 期 CheckMate816 研究显示^[26],纳武利尤单抗+化疗新辅助治疗显著性改善 pCR 率,且不同疾病分期、组织学、TMB 及 PD-L1 表达水平的患者具有一致获益;MPR 和 ORR 也得到明显改善。CheckMate 816 是首个证实免疫联合化疗用于可切除 NSCLC 的新辅助治疗具有获益的 III 期研究,表明纳武利尤单抗联合化疗可能是这类患者的新辅助治疗选择。

IMpower010 研究是首个证实 NSCLC 患者含铂辅助化疗后继续肿瘤免疫辅助治疗可改善 DFS 的 III 期临床试验^[27]。2021 年公布的结果显示,完全切除并辅助化疗后继续阿替利珠单抗辅助治疗显示了统计学的 DFS 获益。该研究提示,阿替利珠单抗可能作为一种改变 PD-L1 TC $\geq 1\%$ 的 II~III A 期 NSCLC 患者临床实践的辅助治疗选择。

2 NSCLC 免疫治疗的问题和展望

2.1 肿瘤免疫治疗机制有待深入研究

关于肿瘤免疫治疗的机制,目前我们的认知不过“冰山一角”而已。我们团队近年来致力于此方面的研究,取得了一定的成绩,但是仍有太多的问题需要深入研究^[28-30]。肿瘤微环境(tumor microenvironment,TME)中有多种细胞类型,它们之间相互作用,形成一个复杂的网络。在这个网络中,肿瘤细胞对它们的代谢特性进行重新编程。这种改变可以通过与 TME 内其他细胞,特别是免疫细胞的相互作用而实现。肿瘤细胞和免疫细胞的代谢重编程会促进肿瘤的代谢和生长,抑制肿瘤免疫治疗应答。细胞代谢过程中产生的多种代谢物的生化修饰反应能够精细调控细胞的活力与功能。其中,酶促糖基化是细胞代谢调控过程中普遍存在的一种分子修饰,对维持和调节肿瘤细胞和免疫细胞功能具有重要影响。有文献报道,PD-L1 的 N 末端存在高丰度的 N 糖基化修

饰,影响 PD-L1 抗体检测的灵敏度和准确率,并影响免疫治疗的效果。另一方面,免疫细胞通过其凝集素受体来编码并翻译肿瘤细胞的“糖基化信号”,从而导致免疫抑制并促进免疫逃逸。由于一种类型的糖代码能够影响多种免疫细胞,因此想要通过干预肿瘤细胞糖基化来减轻免疫抑制作用,还需要进行更深入的研究。目前研究表明,在肿瘤细胞上发现的特定糖基化可以被认为是一种新型的免疫检查点,同时肿瘤细胞表面的糖基化也可以作为肿瘤特异性 T 细胞的靶点。

肿瘤细胞和免疫细胞通过脂质代谢产生的棕榈酸,是人体中含量最多的游离脂肪酸,可被共价修饰到蛋白质上,称为棕榈酰化修饰。PD-L1 分子存在着很强的棕榈酰化修饰,并影响其稳定性和功能,抑制免疫治疗的效果。有科学家设计开发了可竞争抑制 PD-L1 棕榈酰化的靶向多肽分子,为 ICI 开发提供了新的思路。棕榈酰化修饰还可以影响调节性 T 细胞和效应 T 细胞的功能及相关的信号转导通路。目前,我们团队正在对肿瘤异常糖脂代谢及其对肿瘤免疫的影响,以及肿瘤演进和免疫治疗过程中代谢的适应性和复杂性等方面进行深入的研究。肿瘤和免疫糖脂代谢相关的基因与酶,为抗肿瘤治疗带来新的靶标,有望在直接靶向肿瘤的同时靶向免疫细胞糖脂代谢以激活抗肿瘤免疫反应,实现“双管齐下”的治疗模式。

2.2 寻找合适的疗效预测生物标志物任重道远

免疫治疗疗效预测的生物标志物主要来自肿瘤细胞,或宿主免疫状态等。其中,PD-L1、TMB、微卫星高度不稳定型 (high-frequency microsatellite instability, MSI-H)/dMMR、效应 T 细胞 (T-effector, Teff) 基因表达谱、TME 和肠道微生物群等是近年来的研究热点^[31]。然而,这些生物标志物都不尽完美,对疗效的预测作用有限。

在 NSCLC 中,已经有较多的研究证明 PD-L1 表达与单药免疫治疗或免疫联合治疗的疗效存在正相关。然而,不同免疫药物要求的 PD-L1 检测方法、判读标准、截断值等均有所不同,甚至,PD-L1 高表达的患者不一定对免疫治疗起效,PD-L1 阴性表达的患者不一定完全无效。虽然有多项 III 期研究的亚组分析支持 TMB 高的预测价值,但 TMB 的检测手段更是区别迥异,缺乏明确的统一方法和截断值,且组

织 TMB (tTMB) 和血液 TMB (bTMB) 缺乏相关性;而且, TMB 的预测作用似乎只存在于单药免疫治疗或双免疫治疗之中。由于伴有 MSI-H/dMMR 的晚期 NSCLC 约占全部患者的 1%~3%,因此 MSI-H/dMMR 很难成为被 NSCLC 普遍应用的生物标志物。Teff 基因表达谱是一组动态发展的新的生物标志物,并非成熟的标志物;在不同的治疗中,甚至在同一治疗的不同研究中, Teff 的定义可能是不一样的,且仅限用于阿替利珠单抗的疗效预测。2021 年 ASCO 会议有报道称基于 PD-L1/TILs 的 TME 分型可预测晚期 NSCLC 的免疫治疗疗效,但 TME 在临床实践中操作价值有待商榷。

我们认为,只靠一种生物标志物来预测肺癌免疫治疗疗效显然是不现实的,未来应该建立一种基于临床样本多组学数据的标志物组(群)的模型,并结合大数据和人工智能,给每种标志物组合赋予不同的权重值。在目前没有这种模型的情况下,第一,尽可能地多检测多种标志物,以便指导临床实践;第二,标志物在单药免疫治疗中的意义或许更大。

2.3 最佳免疫联合治疗模式尚待进一步研究

目前在 NCCN 指南中,针对 PD-L1 高表达晚期 NSCLC 患者,一线既优先推荐了单药帕博利珠单抗,也优先推荐了帕博利珠单抗联合化疗,且均为 1 类证据。那么,在实际工作中该如何选择呢?我们认为,除了患者拒绝联合化疗或不能耐受化疗,推荐首选免疫联合化疗。理由如下:首先,单药免疫治疗的有效率仅为 46.1%,且部分患者在接受治疗后非但没有获益,反而会出现超进展(hyperprogression disease, HPD);第二,虽然目前没有头对头的比较,但多个 Meta 分析已经显示,免疫联合化疗的疗效或许优于单药免疫治疗^[32-33]。

目前,免疫联合化疗已经在所有病理类型的晚期肺癌中大获成功,不仅成功地改写了各种治疗指南,多数方案已经获得了 FDA 的批准,而且在临床实践中取得了明显的疗效。但是,我们必须看到,在不同的研究中,免疫药物和/或化疗方案并非完全一样,且国产 PD-1 抑制剂临床试验的终点仅为 PFS。由于不同的化疗药物对免疫治疗的协同作用及其机制可能存在差异。因此,免疫药物和化疗方案的选择标准尚不完全清楚。

免疫联合化疗+抗血管生成药物(IMpower150

模式)也成为了晚期非鳞 NSCLC 的一线选择,也为 EGFR-TKIs 耐药后的患者治疗提供了新选择,但悬而未决的话题还有很多。我们认为,首先,并不推荐这种模式用于晚期肺鳞癌和广泛期小细胞肺癌;第二,这种方案的最大优势是针对非选择人群的 ORR 较高,但带来的 PFS 获益仅为 1.5 个月,所以推测其可能更适用于身体状况好、肿瘤负荷大、经济状况好的患者;第三,需考虑药物经济学、副反应等方面的问题。

免疫联合免疫、双免疫联合短程化疗的模式虽然在晚期 NSCLC 的一线治疗中获得 FDA 批准,然而毒性问题、生存获益问题及适用人群仍有待于进一步探讨。此外,免疫联合放疗领域的问题更多,需要大家进一步解答。

2.4 特殊人群的免疫治疗选择日益受到重视

在免疫治疗时代,大多数临床研究并未关注老年患者、吸烟状态、使用激素、前期放疗与否、贫血、肝转移和脑转移等特殊人群的免疫治疗选择,甚至把体力状态评分低、驱动基因敏感突变、患有特殊疾病等人群排除在外。然而,在真实世界中,这些特殊人群在数量上并不少,而且,人群特征不仅是生物标志物的补充,而且有助于进一步精准选择免疫治疗的优势人群。我们认为,应该加强对特殊人群接受免疫治疗的疗效和毒副作用的研究。

以老年患者为例,CheckMate 057 研究亚组分析表明,在晚期 NSCLC 的二线治疗中,与多西他赛组相比,<75 岁患者可以更好地从纳武利尤单抗治疗中获益,而≥75 岁组无明显获益优势。KEYNOTE-010 研究亚组分析提示,帕博利珠单抗对于进展期 NSCLC 患者也具有类似的年龄—疗效相关效应。一项回顾性研究比较了不同年龄(<60、60~69、70~79 和≥80 岁)的晚期 NSCLC 患者接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的疗效,发现≥80 岁的患者无论在 PFS 还是 OS 上均最差^[34]。这些结果表明,老年晚期 NSCLC 患者对 ICI 治疗更易产生耐药,并非免疫治疗的优势人群。

对 EGFR、ALK 或 ROS1 等驱动基因敏感突变阳性的患者,免疫联合 TKI 治疗虽然有可能提升疗效,但却往往同时带来致命的毒副作用。因此,对这部分患者,一线应该首选 TKI 单药治疗,不推荐选择 ICI,或者联用 ICI 和 TKI^[35-36]。在 TKI 治疗失败

之后或患者不能耐受 TKI 之副反应时,针对 PD-L1 表达较高或 T790M 突变阴性的患者,可以选择单用 ICI,也可采用 ICI 联合化疗±抗血管生成药物治疗。基于可能的机制,推荐对这部分患者的 PD-L1 表达、TMB 水平和 TME 等进行检测。

2.5 免疫治疗的新靶点、新药物有哪些?

近年来已经有大量新型免疫治疗药物正在进行临床研究,并展现出较好的安全性和疗效。TIGIT 是一种新的表达于 T 细胞、NK 细胞等多种免疫细胞表面的抑制性受体,通过结合肿瘤细胞和抗原呈递细胞表面的 PVR 配体,抑制 T 细胞和 NK 细胞功能。TIGIT 和 PD-L1 常共同表达,特别是在肺癌的肿瘤浸润淋巴细胞表面。Tiragolumab 是一种全人源的 IgG1/kappa TIGIT 单克隆抗体,可以阻止 TIGIT 和 PVR 结合,可能和 PD-L1 抑制剂会产生协同作用。2020 年,II 期 CITYSCAPE 研究显示,Tiragolumab 联合阿替利珠单抗一线治疗晚期 NSCLC,ORR 和 PFS 有临床获益,安全性良好。此外,在肺癌免疫治疗领域,值得关注的新型免疫药物包括 Vibostolimab (TIGIT 抗体)、Canakinumab (IL-1b 抗体)、M7824 (PD-L1/TGF-β 抗体)、KN046 (PD-L1/CTLA-4 抗体)和 LAG-3 可溶性蛋白(Eftilagimod alpha)等。我们对这些新药物的疗效充满期待。

2.6 新辅助免疫治疗带来的主要病理学缓解的临床意义何在?

肺癌新辅助和辅助免疫治疗是一个新鲜事物,有很多临床问题需要探讨。比如,新辅助和辅助免疫治疗的最佳模式是什么?免疫联合化疗(或双免疫治疗)的适宜人群是哪些?有无疗效预测的生物标志物?周期或者时长是多少?安全性能否得到保证?是否影响手术操作难度及伤口愈合?病理学缓解能否作为替代终点?

OS 是公认的衡量疗效的金标准,常被用作各种大型临床研究的首要终点。pCR 已被美国和欧洲批准在乳腺癌新辅助治疗研究中作为 OS 的替代终点。在近年来 NSCLC 治疗手段越来越多、早期可切除 NSCLC 比例上升、OS 明显延长的背景下,OS 的观测需要更长时间才能完成,某些情况下并不适宜作为主要终点指标。在肺癌中新辅助化疗 pCR 一般<10%,极大地限制了其作为替代终点的应用。

MPR 指新辅助治疗后手术切除的肿瘤或淋巴

结中残余活肿瘤细胞 $<10\%$, 实际上MPR更适合作为NSCLC新辅助化疗研究终点的替代标准^[37]。基于多项研究, 2014年MPR被较为正式地认定为NSCLC新辅助化疗临床研究中OS的替代指标。目前新辅助免疫治疗的MPR结果非常乐观, 新辅助免疫治疗的长期生存值得期待, 学界亦普遍认为MPR可以作为新辅助免疫治疗临床研究的主要终点, 有助于加速药物获批。我们认为, MPR应该是肺癌围手术期免疫治疗临床研究的良好替代终点。

3 小 结

近年来, NSCLC免疫治疗已经取得了重大进展, 不仅囊括了所有的病理学类型和各种分期的患者, 而且已经在国内外获批了大量的适应证。然而, 在此领域中, 仍然存在很多尚未解决的问题, 包括免疫治疗的机制有待深入研究、寻找合适的疗效预测生物标志物、探索最佳免疫联合治疗模式和关注特殊人群的免疫治疗选择等。同时, 随着对免疫治疗新靶点的研究不断深入, 新的药物层出不穷, 并显现出良好的疗效和安全性。我们相信, 随着基础研究和临床试验的全面推进, NSCLC免疫治疗之路一定会越走越宽、越走越平坦。

参考文献:

- [1] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1823–1833.
- [2] Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 393(10183): 1819–1830.
- [3] Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of PD-L1-selected patients with NSCLC[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(14): 1328–1339.
- [4] Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without Pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(11): 1497–1508.
- [5] Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(22): 2078–2092.
- [6] West H, McCleod M, Hussein M, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(7): 924–937.
- [7] 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.
- [8] 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)[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(10): 1636–1646.
- [9] Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(21): 2040–2051.
- [10] Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(21): 2020–2031.
- [11] Han BH, Chu TQ, Zhong RB, et al. Efficacy and safety of sintilimab with anlotinib as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(4): 643–652.
- [12] 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.
- [13] 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 (CheckMate9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(2): 198–211.
- [14] Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(21): 2018–2028.
- [15] Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10027): 1540–1550.
- [16] Gettinger S, Horn L, Jackman D, et al. Five-year follow-up of nivolumab in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: results from the CA209-003 study[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(17): 1675–1684.
- [17] Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(2): 123–135.
- [18] Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung

- cancer[J]. N Engl J Med, 2015, 373(17): 1627–1639.
- [19] Borghaei H, Gettinger S, Vokes EE, et al. Five-year outcomes from the randomized, phase III trials CheckMate 017 and 057: nivolumab versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(7): 723–733.
- [20] Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer(OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial[J]. Lancet, 2017, 389(10066): 255–265.
- [21] Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2017, 377(20): 1919–1929.
- [22] Gray JE, Villegas A, Daniel D, et al. Three-year overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC-update from PACIFIC[J]. J Thorac Oncol, 2020, 15(2): 288–293.
- [23] Forde PM, Chaft JE, Pardoll DM. Neoadjuvant PD-1 blockade in resectable lung cancer[J]. N Engl J Med, 2018, 379(9): e14.
- [24] Provencio M, Nadal E, Insa A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung cancer (NADIM): an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(11): 1413–1422.
- [25] Kwiatkowski DJ, Rusch VW, Chaft JE, et al. Neoadjuvant atezolizumab in resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): interim analysis and biomarker data from a multicenter study(LCMC3)[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(15 Suppl): 8503.
- [26] Spicer J, Wang C, Tanaka F, et al. Surgical outcomes from the phase 3 CheckMate 816 trial: nivolumab (NIVO) + platinum-doublet chemotherapy(chemo) vs chemo alone as neoadjuvant treatment for patients with resectable non-small cell lung cancer(NSCLC) [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(suppl 15): 8503.
- [27] Heather A. Wakelee. IMpower010: primary results of a phase III global study of atezolizumab versus best supportive care after adjuvant chemotherapy in resected stage I B-III A non-small cell lung cancer(NSCLC)[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(Suppl 15): 8500.
- [28] Peng Y, Liao Q, Tan W, et al. The deubiquitylating enzyme USP15 regulates homologous recombination repair and cancer cell response to PARP inhibitors[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 1224.
- [29] Tan W, Jiang P, Zhang W, et al. Posttranscriptional regulation of de novo lipogenesis by glucose-induced O-glucosylation[J]. Mol Cell, 2021, 81(9): 1890–1904.
- [30] Hu Z, Mi S, Zhao T, et al. BGL3 lncRNA mediates retention of the BRCA1/BARD1 complex at DNA damage sites[J]. EMBO J, 2020, 39(12): e104133.
- [31] Prelaj A, Tay R, Ferrara R, et al. Predictive biomarkers of response for immune checkpoint inhibitors in non-small-cell lung cancer[J]. Eur J Cancer, 2019, 106: 144–159.
- [32] Zhou Y, Lin Z, Zhang X, et al. First-line treatment for patients with advanced non-small cell lung carcinoma and high PD-L1 expression: pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy[J]. J Immunother Cancer, 2019, 7(1): 120.
- [33] Liang H, Liu Z, Cai X, et al. PD-L1 inhibitors vs. chemotherapy vs. their combination in front-line treatment for NSCLC: an indirect comparison[J]. Int J Cancer, 2019, 145(11): 3011–3021.
- [34] Lichtenstein MRL, Nipp RD, Muzikansky A, et al. Impact of age on outcomes with immunotherapy in patients with non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(3): 547–552.
- [35] Lisberg A, Cummings A, Goldman JW, et al. A phase II study of Pembrolizumab in EGFR-mutant, PD-L1 +, tyrosine kinase inhibitor naïve patients with advanced NSCLC [J]. J Thorac Oncol, 2018, 13(8): 1138–1145.
- [36] Ahn MJ, Sun JM, Lee SH, et al. EGFR TKI combination with immunotherapy in non-small cell lung cancer[J]. Expert Opin Drug Saf, 2017, 16(4): 465–469.
- [37] Owen D, Chaft JE. Immunotherapy in surgically resectable non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Dis, 2018, 10(Suppl 3): S404–S411.

通信作者简介

宋启斌, 武汉大学人民医院肿瘤中心主任兼肿瘤学教研室主任, 一级主任医师/教授、博士研究生导师, 国家教育部学位评审专家、国家自然科学基金项目和国家科技奖评审专家、国家癌症中心肺癌质控中心专家、国家抗肿瘤药物临床应用监测委员会专家、中华医学会继续医学教育教材《肺癌分册》副主编。担任中国医师协会肿瘤多学科诊疗专业委员会副主任委员兼总干事、中国临床肿瘤学会(CSCO)常务理事、CSCO 肺癌和大数据专家委员会常委、湖北省临床肿瘤学会(ESCO)理事长兼肺癌专委会主任委员、武汉医学会放射肿瘤治疗学分会主任委员等多项国内、省内重要学术职务。