

驱动基因阴性晚期非小细胞肺癌最佳免疫治疗方案研究进展

赵亚琪¹, 王盼², 张诗³

(1. 武汉大学人民医院肿瘤中心, 湖北 武汉 430060; 2. 武汉大学第一临床学院, 湖北 武汉 430060; 3. 武汉大学人民医院东院, 湖北 武汉 430223)

摘要: 免疫治疗给驱动基因阴性晚期非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 的治疗带来划时代的变革, 尤其是针对程序性死亡受体-1 (PD-1) 或程序性死亡配体-1 (PD-L1) 的免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 已成为一线治疗的基石。目前已被批准的免疫治疗方案包括免疫单药治疗、不同 ICIs 的联合治疗、免疫治疗联合化疗和免疫治疗联合化疗加抗血管治疗, 但由于缺乏头对头的前瞻性比较, 相关临床决策标准尚未确定。已有研究证实组织学亚型和肿瘤细胞的 PD-L1 表达程度对于治疗方案选择至关重要。此外, 正在研究的几种新型生物标志物和治疗策略有望完善现有的治疗模式。全文针对驱动基因阴性的晚期 NSCLC 患者一线免疫治疗的研究进展作一综述。

关键词: 非小细胞肺癌; 驱动基因阴性; 免疫疗法; 联合疗法

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2022)06-0443-09

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.06.B002

Research Progress on the Optional Immunotherapy Regimen for Driver-negative Advanced Non-small Cell Lung Cancer

ZHAO Ya-qi¹, WANG Pan², ZHANG Shi³

(1. Cancer Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China; 2. First Clinical School of Wuhan University, Wuhan 430060, China; 3. East Hospital, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430223, China)

Abstract: Immunotherapy has brought about an epoch-making revolution in the treatment of driver-negative advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). In particular, immune checkpoint inhibitors (ICIs) targeting PD-1 or PD-L1 have become the cornerstone of first-line therapy. At present the approved immunotherapeutic strategies include monotherapy, combination of different ICIs, immunotherapy combined chemotherapy, and immunotherapy combined chemotherapy plus antiangiogenic therapy. However, the criteria of corresponding clinical decision have not been established because of the absence of prospective comparisons among different strategies. Previous studies have demonstrated that histological subtype and the extent of PD-L1 expression in tumor cells were crucial for regimen selection. Furthermore, several novel biomarkers and therapeutic strategies are currently under investigation, which might refine the current treatment paradigm. In this review, we summarize the research progress on the first-line immunotherapy regimen for patients with driver-negative advanced NSCLC.

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

在过去的 20 年里, 多种致癌驱动基因突变的识别完善了对非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 分子基础的理解, 开创了以基因组生物标志物为导向的治疗时代。基于美国监测、流行病

学和最终结果 (SEER) 数据库的研究表明, 自 2013 年针对驱动基因的靶向治疗广泛应用以来, 基于 NSCLC 发病率的死亡率加速下降 (2006—2013 年每年下降 3.2%, 2013—2016 年每年下降 6.3%^[1])。然而只有约 1/3 肺癌患者具有可靶向的驱动基因突变, 且驱动基因的突变频率在不同种族、年龄、性别

赵亚琪、王盼为共同第一作者

通信作者: 张诗, E-mail: 48748886@qq.com

收稿日期: 2022-02-09; 修回日期: 2022-03-13

及有无吸烟史的人群之间存在很大差异^[2-5]。对于驱动基因阴性的晚期 NSCLC 患者,现阶段治疗主要使用以免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 为主的免疫治疗及免疫联合治疗。但是目前 ICIs 治疗方案缺乏头对头比较,临床治疗方案依然难以抉择。本文就驱动基因阴性的晚期 NSCLC 患者的免疫治疗方案的研究进展作一综述。

1 PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂概述

免疫检查点分子与配体相互结合可以阻断免疫细胞的激活,维持机体自身免疫耐受,抑制免疫过度激活从而保护自身组织。肿瘤可以通过异常表达免疫检查点分子来逃脱免疫清除^[6]。程序性死亡受体-1 (PD-1) 主要由辅助和效应 T 细胞表达,而其配体——程序性死亡配体-1 (PD-L1) 和 PD-L2 由肿瘤微环境中的肿瘤、免疫或基质细胞表达。PD-1/PD-L1 信号通路的激活作用于 T 细胞的效应阶段,可抑制 T 细胞增殖、细胞因子分泌和效应细胞细胞毒作用,促进肿瘤细胞的外周免疫耐受^[7]。抗 PD-1/PD-L1 抗体可以重新激活被抑制的免疫反应,产生持久的抗肿瘤作用。

已获得美国食品药品监督管理局 (U.S. Food and Drug Administration, FDA) 批准用于 NSCLC 治疗的 PD-1 抑制剂包括 Nivolumab、Pembrolizumab, PD-L1 抑制剂包括 Atezolizumab、Durvalumab。CheckMate-017 与 CheckMate-057 两项 III 期随机临床试验证明, Nivolumab 对比多西他赛二线治疗可延长非鳞状和难治性鳞状 NSCLC 患者的中位总生存期 (overall survival, OS)^[8]。KEYNOTE-024 的试验结果使 Pembrolizumab 成为 PD-L1 肿瘤比例评分 (tumor proportion score, TPS) $\geq 50\%$ 驱动基因阴性 NSCLC 患者的一线治疗方案^[9]。Atezolizumab 在 OAK 研究中对比化疗可显著改善中位 OS (13.8 个月 vs 9.6 个月)^[10]。目前,许多国产 PD-1 抑制剂,如卡瑞利珠单抗 (Camrelizumab)^[11]、替雷利珠单抗 (Tislelizumab)^[12]、信迪利单抗 (Sintilimab)^[13] 也在抗肿瘤治疗中显示出良好的疗效。阻断 PD-1/PD-L1 免疫逃逸通路,增强 T 细胞免疫效应成为抗肿瘤的重要手段。

2 一线免疫治疗方案

近年来, ICIs 的出现改变了 NSCLC 的治疗模式,并成为了治疗驱动基因阴性的晚期 NSCLC 的基石。ICIs 联合化疗更是展现出较单一疗法更佳的抗肿瘤效果。研究表明其机制可能为:(1)化疗使肿瘤细胞溶解释放出大量的肿瘤相关性抗原,导致效应性 T 细胞的激活, ICIs 可抑制肿瘤细胞在此过程中利用免疫检查点实现免疫逃逸,使得免疫系统的抗肿瘤作用充分发挥^[14]。(2)化疗所致的肿瘤细胞 DNA 双链断裂可通过 ATM/ATR/Chk1 信号激酶的激活,上调肿瘤细胞 PD-L1 的表达^[15]。但是患者从抗 PD-1/PD-L1 抗体治疗中的获益存在巨大差距^[16]。研究表明 PD-L1 表达量与抗 PD-1/PD-L1 抗体的应答率呈正相关,因此, PD-L1 表达水平成为晚期 NSCLC 患者对抗 PD-1/PD-L1 抗体应答最可靠的生物预测标志物和一线免疫治疗决策的关键性因素^[17]。

2.1 抗 PD-1/PD-L1 抗体单药治疗

KEYNOTE-024 研究^[18]中, PD-L1 TPS $\geq 50\%$ 的晚期 NSCLC 患者随机分为 2 组, 分别接受 Pembrolizumab 治疗和铂类化疗。与化疗组相比, Pembrolizumab 治疗组的客观缓解率 (objective response rate, ORR) 更高 (44.8% vs 27.8%); 无进展生存期 (progression free survival, PFS) 更长 (10.3 个月 vs 6.0 个月); OS 更长 (30.0 个月 vs 14.2 个月)。KEYNOTE-042 研究^[19]纳入 PD-L1 TPS $\geq 1\%$ 的患者, 分层分析结果表明, PD-L1 TPS $\geq 50\%$ 患者的 OS 获益最显著 (Pembrolizumab 组 vs 化疗组: 20 个月 vs 12.2 个月), 而 TPS 为 1%~49% 的患者 OS 获益无显著差异。IMpower110 试验中, 相较于化疗组, PD-L1 高表达的患者接受 Atezolizumab 治疗后 OS 显著延长 (20.2 个月 vs 13.1 个月)^[20]。EMPOWER-Lung1 III 期试验比较了 PD-L1 TPS $\geq 50\%$ 、有吸烟史且驱动基因阴性的晚期 NSCLC 患者使用 Cemiplimab 与化疗的疗效。该研究最新数据显示, 接受 Cemiplimab 治疗的患者有明显的 OS 和 PFS 优势^[21]。KEYNOTE-042 试验中 Pembrolizumab 可延长 PD-L1 TPS $\geq 1\%$ 患者的中位 OS (16.7 个月 vs 12.1 个月), 然而, 整个队列中位 OS 总体改善的主要原因是 PD-L1 TPS $\geq 50\%$ 的患者占研究中接受 Pembrolizumab 治疗患者

的 47%^[19]。接受 Pembrolizumab、Atezolizumab 或 Cemiplimab 治疗的患者发生 3~5 级免疫相关不良反应 (immune-related adverse events, irAEs) 的比例 < 10%, 3~5 级治疗相关不良反应 (treatment-related adverse events, trAEs) 的发病率均低于其对照组^[9,19,21-22]。

Nivolumab 和 Durvalumab 在晚期 NSCLC 治疗中疗效并不显著。即便是 PD-L1 TPS $\geq 50\%$ 的患者, Nivolumab^[23] 或 Durvalumab 组^[20] 的中位 OS 相较于化疗组也没有明显改善。部分复发性或难治性 NSCLC 患者在接受抗 PD-1/PD-L1 抗体治疗后出现反常加速的肿瘤生长和病情恶化, 即超进展, 化疗联合免疫治疗有望避免超进展性疾病的发生^[24]。

2.2 抗 PD-1/PD-L1 抗体+抗 CTLA-4 抗体

细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4) 是另一个备受瞩目的免疫检查点。在 T 细胞的激活阶段, CTLA-4 与共刺激受体 CD28 竞争抗原呈递细胞的配体 CD80 和 CD86, 阻断了共刺激, 导致抗肿瘤 T 细胞活性减弱^[25]。CheckMate-012 试验将 Nivolumab 与抗 CTLA-4 抗体 (Ipilimumab) 联合用于 PD-L1 TPS $\geq 1\%$ 的晚期 NSCLC 患者的一线治疗, 免疫联合组展现出较 Nivolumab 单药组更高的反应率和更持久的反应时间^[26]。CheckMate-227 试验将 PD-L1 TPS $\geq 1\%$ 的晚期 NSCLC 患者按 1:1:1 的比例随机分为 3 组, 分别接受 Nivolumab+Ipilimumab、Nivolumab 或化疗。相比化疗组, Nivolumab+Ipilimumab 组的 OS (17.1 个月 vs 14.9 个月)、2 年 OS 率 (40.0% vs 32.8%) 更高^[27]。然而, MYSTIC 试验结果显示 Durvalumab+抗 CTLA-4 抗体 (Tremelimumab) 与化疗相比不能显著改善 PD-L1 TPS $\geq 25\%$ 患者的 OS^[20]。对于 PD-L1 TPS $\geq 50\%$ 的驱动基因阴性的 NSCLC 患者, Pembrolizumab + Ipilimumab 并不能观察到比 Pembrolizumab 单药治疗更佳的疗效 (KEYNOTE-598)^[28]。

2.3 抗 PD-1/PD-L1 抗体+化疗

KEYNOTE-189 试验比较 Pembrolizumab+化疗 (培美曲塞+卡铂/顺铂) 及单纯化疗一线治疗晚期非鳞状 NSCLC 患者 (EGFR/ALK 突变阴性) 的疗效, 结果显示 Pembrolizumab+化疗组在 ORR (48.3% vs 19.9%)、PFS (9.0 个月 vs 4.9 个月) 和 OS (22.0 个月 vs 10.6 个月) 均有明显优势^[29]。KEYNOTE-407 试验证明 Pembrolizumab+化疗 (紫杉醇+卡铂) 能够改善

鳞状 NSCLC 患者的中位 OS (17.1 个月 vs 11.6 个月)^[30]。此外, IMpower130 试验在晚期非鳞状 NSCLC 患者中发现, Atezolizumab+化疗 (紫杉醇+卡铂) 可显著改善患者中位 OS (18.6 个月 vs 13.9 个月)^[31]。CheckMate-9LA 试验将 Nivolumab、Ipilimumab 与化疗联合用于治疗晚期 NSCLC, 并与单纯化疗的疗效进行比较^[32], 结果显示联合治疗组患者无论 PD-L1 表达水平高低, OS 均较化疗组改善。POSEIDON 试验正在进行, 初步结果发现 Durvalumab+Tremelimumab+化疗可改善驱动基因阴性的晚期 NSCLC 患者的 PFS (NCT03164616)。目前已获得 FDA 批准的抗 PD-1/PD-L1 抗体+化疗方案, 包括适用于非鳞状 NSCLC 的 Pembrolizumab+培美曲塞+卡铂/顺铂和 Atezolizumab+紫杉醇+卡铂; 以及适用于鳞状 NSCLC 的 Pembrolizumab+紫杉醇+卡铂/顺铂, 使用这三种方案治疗的患者因 trAEs (23%~27%) 或 3~5 级 irAEs (6%~9%) 而中止治疗的发生率相近^[29-31]。

我国自主研发的 PD-1 抑制剂联合化疗也有较好的临床疗效和安全性。在晚期非鳞状 NSCLC 患者中, 卡瑞利珠单抗+化疗 (培美曲塞+卡铂) 比单纯化疗延长了中位 PFS (11.3 个月 vs 8.3 个月) (NCT03134872)^[11]。CAMEL-sq 研究 (NCT03668496) 发现卡瑞利珠单抗+化疗组晚期鳞状 NSCLC 患者的 PFS 优于单纯化疗组 (8.5 个月 vs 4.9 个月)^[33]。对比安慰剂+化疗, 信迪利单抗+化疗 (培美曲塞+顺铂/卡铂) 显著改善晚期非鳞状 NSCLC 患者的中位 PFS (8.9 个月 vs 5.0 个月) 和 ORR (51.9% vs 29.8%) (NCT03607539)^[34]。信迪利单抗+化疗 (吉西他滨+顺铂/卡铂) 同样显著改善了鳞状 NSCLC 患者的 PFS (6.7 个月 vs 4.9 个月) (NCT03629925)^[13]。RATIONAL-304 研究分析替雷利珠单抗+化疗 (培美曲塞+顺铂/卡铂) 与单纯化疗治疗晚期非鳞状 NSCLC 患者, 显示联合治疗组的 PFS 更长 (9.7 个月 vs 7.6 个月), 反应率更高, 反应时间更长^[12]。而 RATIONAL-307 研究显示在鳞状 NSCLC 患者中, 替雷利珠单抗+化疗 (紫杉醇+顺铂/卡铂) 组的中位 PFS (9.8 个月 vs 5.6 个月)、ORR (72.5% vs 49.6%) 均优于单纯化疗组^[35]。

并非所有联合治疗都能有更优于单纯化疗的疗效。IMpower131 试验的 Atezolizumab+化疗 (紫杉醇+卡铂) 组与化疗组患者的 OS 未见显著性差异^[36]。在

IMpower132 试验中, Atezolizumab+化疗(培美曲塞+卡铂/顺铂)可改善非鳞状 NSCLC 患者的 PFS, 而 OS 没有明显改善^[37]。

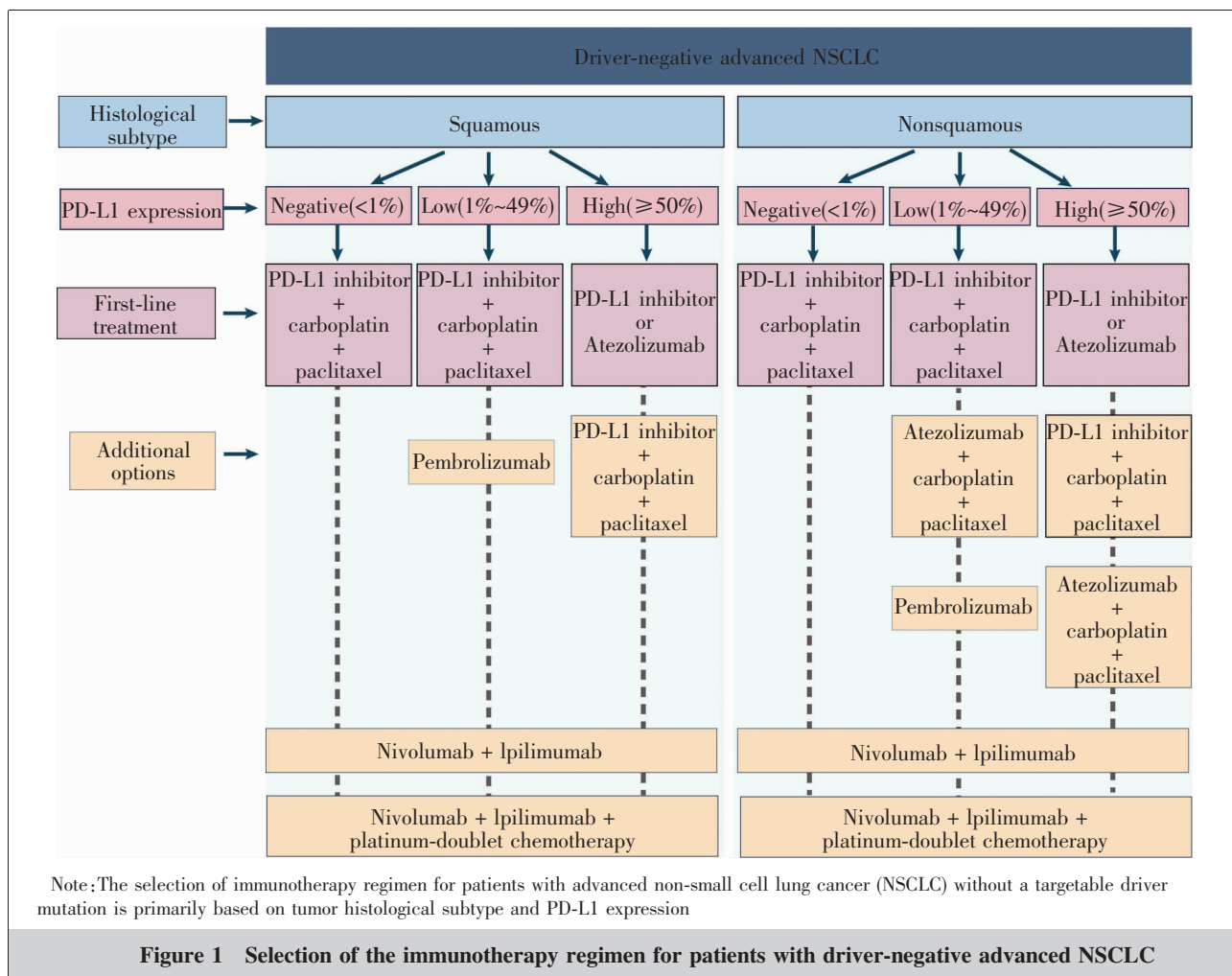
2.4 抗 PD-1/PD-L1 抗体+化疗+抗血管治疗

贝伐珠单抗(Bevacizumab)是一种针对血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的单克隆抗体, 可抑制 VEGF 介导的免疫抑制信号, 使肿瘤对免疫检查点抑制更加敏感^[38]。IMpower150 研究^[39]设置了 3 个治疗组: Bevacizumab+Atezolizumab+Carboplatin+Paclitaxel (ABCP), Bevacizumab+Carboplatin+Paclitaxel (BCP) 和 Atezolizumab+Carboplatin+Paclitaxel (ACP)。在驱动基因阴性转移性非鳞状 NSCLC 患者中, ABCP 组的中位 OS 较 BCP 组明显延长(19.5 个月 vs 14.7 个月), 而 ABCP 组与 ACP 组之间的 OS 绝对值只相差 0.5 个月(19.5 个月 vs 19.0 个月)^[40]。接受 ABCP 四药联合治疗的患者显现出了与四种药物相关的特征性毒性。与 ACP 组相

比, ABCP 组中贝伐珠单抗的加入导致高血压(3.5% vs 25.2%)和鼻出血(3.8% vs 16.8%)的发生率增加。ABCP 组中导致治疗终止的不良事件(adverse events, AEs)的总发生率更高(ACP vs ABCP vs BCP: 13.3% vs 33.8% vs 24.9%), 且该组内 1.3% 的患者发生了致命性肺出血^[41]。考虑到贝伐珠单抗增加了 ABCP 的毒性风险, ABCP 与抗 PD-1/抗 PD-L1 抗体+铂类化疗组合相比并非最佳选择。

3 方案选择策略

由于缺乏头对头的试验数据, 治疗方案之间的毒性反应有差异以及免疫治疗生物标志物还存在不足, 驱动基因阴性晚期 NSCLC 患者的免疫治疗方案选择通常基于个人或机构的实践经验。一般而言, 方案选择取决于组织学亚型、PD-L1 表达水平、临床特征及患者偏好(Figure 1)。此外, 同种异体移植受者



和患有严重自身免疫性疾病的患者应避免使用 ICI。

3.1 PD-L1 高表达

KEYNOTE-024、IMpower110 和 EMPOWER-Lung1 试验的数据表明,PD-L1 高表达 (TPS $\geq 50\%$) 的 NSCLC 患者可从抗 PD-1 或抗 PD-L1 抗体单药治疗获益。KEYNOTE-024 试验的 Pembrolizumab 组 24 个月 OS 率为 50%^[9],KEYNOTE-189 试验的 Pembrolizumab+化疗组为 52%^[29],而 CheckMate-227 试验的 Nivolumab+Ipilimumab 组为 48%^[27]。由此推测抗 PD-1 抗体单药治疗与联合治疗的 24 个月 OS 率相似。抗 PD-1/PD-L1 抗体具有良好的耐受性,而化疗联合免疫治疗和免疫联合治疗的毒性作用较高。结合 KEYNOTE-598 试验^[28]的结果,PD-L1 TPS $\geq 50\%$ 的 NSCLC 患者不能从 Pembrolizumab+Ipilimumab 治疗中获益,建议将抗 PD-1 抗体单独用于大多数患者的治疗。

对于 PD-L1 TPS $\geq 50\%$ 且疾病进展迅速或肿瘤负荷较大的患者,临床建议在抗 PD-1/PD-L1 抗体早期联合含铂类的化疗。上述试验中化疗联合免疫治疗组的 ORR 比抗 PD-1/PD-L1 抗体单药治疗组更高。化疗联合免疫治疗虽然不能保证快速减少肿瘤细胞,但相较于免疫单药治疗,联合治疗可减缓患者早期 OS 的下降。

3.2 PD-L1 低表达

基于 KEYNOTE-189 和 KEYNOTE-407 试验的结果,我们认为 Pembrolizumab+化疗 (非鳞状细胞癌:培美曲塞+卡铂/顺铂;鳞状细胞癌:紫杉醇+卡铂) 可以延长 PD-L1 低表达 (1%~49%) 的晚期 NSCLC 患者的 OS^[29-30]。若肺腺癌患者首选紫杉醇+卡铂化疗,则可以考虑 IMpower130 试验中的 Atezolizumab+紫杉醇+卡铂方案。KEYNOTE-042 和 CheckMate-227 试验发现 PD-L1 低表达组依然存在对免疫治疗持久应答的患者^[19,27]。尽管目前还没有新的生物标志物或 PD-L1 TPS 截断值 (如 30%、45% 等) 来准确识别持久应答者,但是不能接受化疗的 PD-L1 低表达患者可考虑使用 Pembrolizumab 单药治疗或 Nivolumab+Ipilimumab 治疗。CheckMate9LA 试验中的 Nivolumab+Ipilimumab+化疗方案可用于 PD-L1 低表达患者,但该方案三种药物的组合复杂、风险高、疗效不确定^[32]。

3.3 PD-L1 阴性或极低表达

对于 PD-L1 表达阴性 (<1%) 的晚期 NSCLC 患

者,我们依然推荐使用 KEYNOTE-189 和 KEYNOTE-407 试验中的 Pembrolizumab+化疗方案^[29-30]。虽然 Nivolumab+Ipilimumab 不是 FDA 批准的治疗方案,但是基于 CheckMate-227 和 CheckMate-9LA 试验的结果,相比单纯化疗,Nivolumab+Ipilimumab (17.2 个月 vs 12.2 个月) 和 Nivolumab+Ipilimumab+化疗 (16.8 个月 vs 9.8 个月) 均可明显延长 PD-L1 表达阴性患者的 OS^[19,27]。

3.4 临床特征

吸烟不仅是肺癌发病的主要危险因素,吸烟史也是 NSCLC 患者对 Nivolumab 和 Pembrolizumab 反应的疗效预测因子^[42-43]。吸烟可导致 NSCLC 患者出现大量非同步编码突变、生成新抗原并增加肿瘤免疫原性,从而提高患者对 ICI 的应答率^[44-45]。一项 2020 年的 Cochrane meta 分析发现即使是 PD-L1 高表达的不吸烟患者,接受抗 PD-1/PD-L1 抗体治疗与接受单纯化疗在 OS 上也不存在统计学差异;相反,PD-L1 高表达的吸烟患者可从抗 PD-1/PD-L1 抗体中获益^[46]。CheckMate-227 试验中 PD-L1 阳性的不吸烟患者也似乎从未从 Nivolumab+Ipilimumab 获得任何 OS 改善^[27]。因此,吸烟者可选择免疫单药或联合治疗,而不吸烟者可考虑化疗免疫联合治疗。

年龄也是治疗方案选择需要考虑的重要因素。Pembrolizumab 已被证实可改善 PD-L1 TPS $\geq 50\%$ 的 75 岁以上 NSCLC 患者的 OS^[47]。多项研究的亚组分析也显示化疗免疫联合治疗有改善 65 岁以上患者 OS 的趋势^[29-31]。然而,这些研究大多限制受试者的 PS 评分为 0~1,对于 PS 评分不佳的老年患者,治疗方案的选择应个体化。

3.5 免疫治疗疗效生物标志物

尽管上述研究表明 PD-L1 表达是目前预测晚期 NSCLC 患者免疫治疗反应的最佳生物标志物,但是 PD-L1 表达依然有其局限性。其一,通过免疫组织化学方法测定的 PD-L1 表达量是连续性数据,划分 PD-L1 表达阳性或阴性患者的 PD-L1 表达量阈值还存在争议^[48]。PD-L1 TPS $\geq 50\%$ 的患者对抗 PD-1/PD-L1 抗体的获益情况也存在差异。EMPOWER-Lung1 试验中,与 PD-L1 TPS 为 50%~60% 的晚期 NSCLC 患者相比,PD-L1 TPS 为 61%~89% 和 $\geq 90\%$ 的患者更能从抗 PD-1 抗体 (Cemiplimab) 治疗中获益^[21]。其二,由于不同人群、取样部位及方式、标本储存时间和 PD-L1 表达截断值的影响,38% 的患者 PD-

L1 表达量存在空间和时间的异质性^[49-50]。但也有研究对这一观点提出异议, KEYNOTE-010 试验数据的探索性分析表明, 无论组织标本储存时间长短, 既往接受过治疗且 PD-L1 TPS $\geq 50\%$ 和 $\geq 1\%$ 的晚期 NSCLC 患者, Pembrolizumab 的治疗效果均优于多西他赛^[51]。此外, 经支气管或经胸细针穿刺、支气管肺泡灌洗、刷拭、胸腔积液获得的组织学和细胞学标本之间 PD-L1 表达具有高度一致性^[52-54]。

Hellmann 等^[55]发现肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)可能是比 PD-L1 表达更为稳健的晚期 NSCLC 患者的 ICI 疗效预测因子。高 TMB 肿瘤可能产生更多的新抗原, 并引发抗肿瘤 T 细胞应答。KEYNOTE-158 研究^[56]纳入 1 032 例难治性实体瘤患者, 结果表明 Pembrolizumab 在高 TMB (≥ 10 Mut/Mb) 患者的 ORR 为 29%, 而低 TMB 患者 ORR 仅为 6%。基于此结果, Pembrolizumab 被批准用于 TMB ≥ 10 Mut/Mb 且既往治疗后疾病进展的不可手术或转移性实体瘤患者。接受 Atezolizumab (TMB ≥ 16 Mut/Mb) 或 Nivolumab (TMB ≥ 10 Mut/Mb) 治疗的高 TMB 晚期 NSCLC 患者的应答率和 PFS 均高于化疗组, 但是 OS 没有显著改善^[22, 57]。在 MYSTIC 试验的高 TMB 亚组 (TMB ≥ 20 Mut/Mb) 中, Durvalumab 单药治疗组与化疗组的 OS 没有显著性差异^[20]。CheckMate-227 试验比较了接受 Nivolumab + Ipilimumab 治疗与化疗的 TMB ≥ 10 Mut/Mb 患者的 PFS, 结果显示前者更能显著延迟疾病进展^[58]。然而, 随访发现 Nivolumab + Ipilimumab 也能延长 TMB < 10 Mut/Mb 患者的 OS^[27]。虽然高 TMB 与 ICI 的反应性增加之间存在关系, 但 TMB 不能准确预测 ICI 的 OS。并且上述试验中的 TMB 阈值、TMB 的计算方法及用于检测的样本不一致。因此, TMB 作为生物标志物的预测能力有待研究。

STK11(也称为 LKB1)和 KEAP1 突变可作为抗 PD-1/PD-L1 抗体耐药性预测的生物标志物^[59-60]。目前数据表明, 在免疫负性突变存在的情况下, 不推荐使用抗 PD-1/PD-L1 抗体^[61]。此外, 患者特异性种系特征, 如 HLA 多样性或特异性 HLA 亚型对 ICI 的临床结果有影响^[62]。反映肿瘤微环境状态的生物标志物如肿瘤浸润淋巴细胞(TILs)、肿瘤免疫表型等也可预测 ICI 的疗效^[63]。

4 小 结

驱动基因阴性 NSCLC 患者的免疫治疗发展迅速, 临床问题也层出不穷。抗 PD-1/PD-L1 抗体已经成为一线治疗的基石, 随着长期随访数据的完善, 长期生存率的改善越来越明显。尽管如此, 部分患者依然没有达到预想中的临床获益。PD-L1 表达是 ICI 反应性的可靠指标, 我们也期待新的生物标志物指导更加个性化的免疫治疗。随着对基因组的探索, 会更全面地阐明生物标志物的预测作用, 更深入地了解肿瘤免疫微环境, 从而预测患者对免疫治疗的敏感性和耐药性, 选择针对个体的最佳免疫治疗方案。

参考文献:

- [1] Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, et al. The effect of advances in lung-cancer treatment on population mortality [J]. N Engl J Med, 2020, 383(7): 640-649.
- [2] Jordan EJ, Kim HR, Arcila ME, et al. Prospective comprehensive molecular characterization of lung adenocarcinomas for efficient patient matching to approved and emerging therapies [J]. Cancer Discov, 2017, 7(6): 596-609.
- [3] Zhang Y, Sun Y, Pan Y, et al. Frequency of driver mutations in lung adenocarcinoma from female never-smokers varies with histologic subtypes and age at diagnosis [J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(7): 1947-1953.
- [4] Steuer CE, Behera M, Berry L, et al. Role of race in oncogenic driver prevalence and outcomes in lung adenocarcinoma: results from the lung cancer mutation consortium [J]. Cancer, 2016, 122(5): 766-772.
- [5] Sacher AG, Dahlberg SE, Heng J, et al. Association between younger age and targetable genomic alterations and prognosis in non-small-cell lung cancer [J]. JAMA Oncol, 2016, 2(3): 313-320.
- [6] Topalian SL. Targeting immune checkpoints in cancer therapy [J]. JAMA, 2017, 318(17): 1647-1648.
- [7] Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity [J]. Annu Rev Immunol, 2008, 26: 677-704.
- [8] Antonia SJ, Borghaei H, Ramalingam SS, et al. Four-year survival with nivolumab in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a pooled analysis [J]. Lancet Oncol, 2019, 20(10): 1395-1408.
- [9] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Five-year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer with PD-L1 tu-

- mor proportion score ≥ 50 [J]. *J Clin Oncol*,2021,39(21): 2339-2349.
- [10] 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.
 - [11] 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.
 - [12] 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.
 - [13] 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.
 - [14] Heinhuis KM,Ros W,Kok M,et al. Enhancing antitumor response by combining immune checkpoint inhibitors with chemotherapy in solid tumors[J]. *Ann Oncol*,2019,30(2): 219-235.
 - [15] Sato H,Niimi A,Yasuhara T,et al. DNA double-strand break repair pathway regulates PD-L1 expression in cancer cells[J]. *Nat Commun*,2017,8(1):1751.
 - [16] Bagchi S,Yuan R,Engleman EG. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of cancer: clinical impact and mechanisms of response and resistance[J]. *Annu Rev Pathol*,2021,16:223-249.
 - [17] Taube JM,Klein A,Brahmer JR,et al. Association of PD-1,PD-1 ligands,and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy[J]. *Clin Cancer Res*,2014,20(19):5064-5074.
 - [18] Reck M,Rodríguez-Abreu D,Robinson AG,et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater[J]. *J Clin Oncol*,2019,37(7):537-546.
 - [19] 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.
 - [20] Rizvi NA,Cho BC,Reinmuth N,et al. Durvalumab with or without tremelimumab vs standard chemotherapy in first-line treatment of metastatic non-small cell lung cancer: the MYSTIC phase 3 randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*,2020,6(5):661-674.
 - [21] Sezer A,Kilickap S,Gümüş M,et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre,open-label,global,phase 3,randomised,controlled trial[J]. *Lancet*, 2021,397(10274):592-604.
 - [22] 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.
 - [23] Carbone DP,Reck M,Paz-Ares L,et al. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*,2017,376(25):2415-2426.
 - [24] Kim CG,Kim KH,Pyo KH,et al. Hyperprogressive disease during PD-1/PD-L1 blockade in patients with non-small-cell lung cancer[J]. *Ann Oncol*,2019,30(7):1104-1113.
 - [25] Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*,2012,12(4):252-264.
 - [26] Hellmann MD,Rizvi NA,Goldman JW,et al. Nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 012): results of an open-label,phase 1,multicohort study[J]. *Lancet Oncol*, 2017,18(1):31-41.
 - [27] 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.
 - [28] Boyer M, Şendur MAN,Rodríguez-Abreu D,et al. Pembrolizumab plus ipilimumab or placebo for metastatic non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score $\geq 50\%$: randomized,double-blind phase III KEYNOTE-598 study[J]. *J Clin Oncol*,2021,39(21):2327-2338.
 - [29] Rodríguez-Abreu D,Powell SF,Hochmair MJ,et al. Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189[J]. *Ann Oncol*,2021,32(7):881-895.
 - [30] 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.
 - [31] 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.
- [32] 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.
- [33] 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*, 2021: 544–557.
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] Jotte R, Cappuzzo F, Vynnychenko I, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin and nab-paclitaxel in advanced squamous NSCLC (IMpower131): results from a randomized phase III trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(8): 1351–1360.
- [37] 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.
- [38] Fukumura D, Kloepper J, Amoozgar Z, et al. Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: opportunities and challenges[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(5): 325–340.
- [39] 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.
- [40] Socinski MA, Nishio M, Jotte RM, et al. IMpower150 final overall survival analyses for atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in first-line metastatic nonsquamous NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(11): 1909–1924.
- [41] Reck M, Wehler T, Orlandi F, et al. Safety and patient-reported outcomes of atezolizumab plus chemotherapy with or without bevacizumab versus bevacizumab plus chemotherapy in non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(22): 2530–2542.
- [42] Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, et al. Overall survival and long-term safety of nivolumab (anti-programmed death 1 antibody, BMS-936558, ONO-4538) in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(18): 2004–2012.
- [43] Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer[J]. *Science*, 2015, 348(6230): 124–128.
- [44] Govindan R, Ding L, Griffith M, et al. Genomic landscape of non-small cell lung cancer in smokers and never-smokers[J]. *Cell*, 2012, 150(6): 1121–1134.
- [45] Gubin MM, Zhang X, Schuster H, et al. Checkpoint blockade cancer immunotherapy targets tumour-specific mutant antigens[J]. *Nature*, 2014, 515(7528): 577–581.
- [46] Ferrara R, Imbimbo M, Malouf R, et al. Single or combined immune checkpoint inhibitors compared to first-line platinum-based chemotherapy with or without bevacizumab for people with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 12: CD013257.
- [47] Nosaki K, Saka H, Hosomi Y, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in elderly patients with PD-L1-positive advanced non-small-cell lung cancer: pooled analysis from the KEYNOTE-010, KEYNOTE-024, and KEYNOTE-042 studies[J]. *Lung Cancer*, 2019, 135: 188–195.
- [48] Kerr KM, Hirsch FR. Programmed death ligand-1 immunohistochemistry: friend or foe? [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2016, 140(4): 326–331.
- [49] Munari E, Zamboni G, Lunardi G, et al. PD-L1 expression heterogeneity in non-small cell lung cancer: defining criteria for harmonization between biopsy specimens and whole sections[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(8): 1113–1120.
- [50] Mansfield AS, Aubry MC, Moser JC, et al. Temporal and spatial discordance of programmed cell death-ligand 1 expression and lymphocyte tumor infiltration between paired primary lesions and brain metastases in lung cancer[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(10): 1953–1958.
- [51] Herbst RS, Baas P, Perez-Gracia JL, et al. Use of archival versus newly collected tumor samples for assessing PD-L1 expression and overall survival: an updated analysis of KEYNOTE-010 trial[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(2): 281–289.
- [52] Zou Y, Xu L, Tang Q, et al. Cytology cell blocks from malignant pleural effusion are good candidates for PD-L1 detection in advanced NSCLC compared with matched histology samples[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 344.

- [53] Heymann JJ, Bulman WA, Swinarski D, et al. PD-L1 expression in non-small cell lung carcinoma: comparison among cytology, small biopsy, and surgical resection specimens[J]. Cancer Cytopathol, 2017, 125(12):896-907.
- [54] Sakata KK, Midthun DE, Mullon JJ, et al. Comparison of programmed death ligand-1 immunohistochemical staining between endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration and resected lung cancer specimens [J]. Chest, 2018, 154(4):827-837.
- [55] Hellmann MD, Nathanson T, Rizvi H, et al. Genomic features of response to combination immunotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. Cancer Cell, 2018, 33(5):843-852, e4.
- [56] Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study [J]. Lancet Oncol, 2020, 21(10):1353-1365.
- [57] Ready N, Hellmann MD, Awad MM, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 568): outcomes by programmed death ligand 1 and tumor mutational burden as biomarkers[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(12):992-1000.
- [58] Hellmann MD, Callahan MK, Awad MM, et al. Tumor mutational burden and efficacy of nivolumab monotherapy and in combination with ipilimumab in small-cell lung cancer[J]. Cancer Cell, 2018, 33(5).
- [59] Marinelli D, Mazzotta M, Scalera S, et al. KEAP1-driven co-mutations in lung adenocarcinoma unresponsive to immunotherapy despite high tumor mutational burden [J]. Ann Oncol, 2020, 31(12):1746-1754.
- [60] Skoulidis F, Goldberg ME, Greenawalt DM, et al. STK11/LKB1 mutations and PD-1 inhibitor resistance in KRAS-mutant lung adenocarcinoma [J]. Cancer Discov, 2018, 8(7):822-835.
- [61] Laderian B, Mundi P, Fojo T, et al. Emerging therapeutic implications of STK11 mutation: case series [J]. Oncologist, 2020, 25(9):733-737.
- [62] Chowell D, Morris LGT, Grigg CM, et al. Patient HLA class I genotype influences cancer response to checkpoint blockade immunotherapy [J]. Science, 2018, 359(6375):582-587.
- [63] Havel JJ, Chowell D, Chan TA. The evolving landscape of biomarkers for checkpoint inhibitor immunotherapy[J]. Nat Rev Cancer, 2019, 19(3):133-150.

关于假冒《肿瘤学杂志》编辑进行诈骗的声明

近期作者反馈告知:有个人或机构通过电子邮件和微信冒用《肿瘤学杂志》编辑身份,谎称需对在线文章进行数据抽查,作者的文章将有可能成为被抽查的对象,让作者尽快添加工作人员为微信好友,以此来进行诈骗活动。本刊对以上行为保留追究其法律责任的权利,并在此郑重声明:

(1)《肿瘤学杂志》不会以私人名义给作者发邮件、短信或者微信,所有主动添加作者微信的信息均属诈骗。

(2)本刊编辑部的电话是:0571-88122280 /88122281,请广大作者提高警惕,如发现冒用本刊名义非法征稿、以缴纳审稿费或版面费等理由进行钱财诈骗等行为,请及时先与本刊联系,或拨打报警电话及时举报,注意甄别,谨防上当!

(3)《肿瘤学杂志》采编系统的作者中心是投稿的唯一路径,仅在本刊官方网站(<http://www.chinaoncology.cn>)设有登录入口。本刊不接受其他方式的投稿,如打印稿投稿、E-mail 信箱投稿、QQ 投稿等,若以这些方式接收投稿均为假冒。

(4)所有投稿均需经过严格的同行评议、编辑加工后方可发表,本刊不存在所谓的“编辑部内部征稿”。如果有人以“编辑部内部人员”名义帮助作者发稿,并要求版面费汇至个人账户的,均为假冒。

(5)本刊的录用稿通知、版面费收取及其他通知邮件等,均通过《肿瘤学杂志》官方邮箱(zlxzz04@126.com)发出。如遇疑惑或不明事宜,请致电编辑部咨询或登录本刊采编系统给编辑留言。