

· 综述 ·

## 非小细胞肺癌免疫治疗作用机制及临床研究现状

温少迪, 沈 波\*

南京医科大学附属肿瘤医院肿瘤内科, 江苏 南京 210009

**[摘要]** 肺癌是全球发病率与病死率较高的恶性肿瘤之一,肺癌分为小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)和非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),其中NSCLC约占肺癌的85%。NSCLC的传统治疗方法主要是外科手术、化学治疗、放射治疗以及靶向治疗,免疫检查点抑制剂的出现使肺癌的治疗进入免疫治疗时代。文章围绕免疫治疗的作用机制、免疫检查点新进展、晚期NSCLC的免疫治疗、局部晚期NSCLC的免疫治疗最新研究进展进行阐述。

**[关键词]** 非小细胞肺癌;免疫检查点抑制剂;肺癌联合治疗;新辅助免疫治疗;晚期NSCLC免疫治疗

**[中图分类号]** R734.2

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2020)11-1739-08

**doi:**10.7655/NYDXBNS20201130

### Mechanisms and clinical research status of immunotherapy for non-small cell lung cancer

WEN Shaodi, SHEN Bo\*

Department of Oncology, the Affiliated Cancer Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210009, China

**[Abstract]** Lung cancer is one of the malignant tumors with high morbidity and mortality in the world. Lung cancer is divided into small cell lung cancer (SCLC) and non-small cell lung cancer (NSCLC), of which NSCLC accounts for about 85% of lung cancer. The traditional treatment of NSCLC mainly is surgery, chemotherapy, radiotherapy and targeted therapy. The emergence of immune checkpoint inhibitors takes the treatment of lung cancer into the era of immunotherapy. This article focused on the mechanism of immunotherapy, the new progress of immune checkpoints, the immunotherapy of advanced NSCLC and the latest research progress of immunotherapy in locally advanced NSCLC.

**[Key words]** non-small cell lung cancer; immune checkpoint inhibitor; lung cancer combined therapy; neoadjuvant immunotherapy; advanced NSCLC immunotherapy

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(11): 1739-1746]

国际癌症研究机构数据显示,截至2018年,肺癌是最常见的癌症(占总病例的11.6%),是癌症死亡的主要原因(占总癌症死亡的18.4%)<sup>[1]</sup>。而肺癌中最常见的病理学类型为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)。尽管经过手术、化疗、放疗以及靶向治疗等传统治疗手段的积极干预,其5年生存率仍然只有16%<sup>[2]</sup>。免疫检查点抑制剂在各种恶性肿瘤中表现出来的生存获益使研究人员对肿瘤治疗有了更进一步的认识,各个国家及相关机构

都在开展关于免疫治疗药物的大型临床研究,免疫治疗已成为NSCLC患者治疗的新模式。下面将围绕免疫治疗的作用机制、晚期NSCLC的免疫治疗、早期或局部晚期NSCLC免疫治疗的最新研究进展进行阐述。

#### 1 免疫治疗的作用机制

人体免疫系统可以识别自我和非我,对自身组织产生免疫耐受,对异常细胞进行免疫应答,如对被病原体感染的细胞和肿瘤细胞来说,以T细胞介导的特异性免疫应答会对这类细胞进行识别和破坏。这种异常细胞的识别是通过T细胞上的T细胞受体(T cell receptor, TCR)与靶细胞上的肽-主要组

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81972822);连云港市蕙兰公益基金会(HL-HS2020-102)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: shenbo987@126.com

织相容性复合物(major histocompatibility complex, MHC)的结合来实现的。人体识别和破坏肿瘤细胞的过程是由一系列共刺激和共抑制受体和配体控制的,其通过调节抗原特异性T细胞的数量和功能,在限制组织损伤和维持自我耐受方面发挥着关键作用<sup>[3]</sup>。从T细胞识别到发挥杀伤作用是一个循环的过程,称之为肿瘤免疫循环。首先,肿瘤细胞被破坏释放抗原,树突状细胞提呈抗原,从而激活T细胞;T细胞移至癌组织部位,识别肿瘤细胞;最终T细胞对肿瘤细胞进行杀伤。被杀伤的肿瘤细胞释放更多细胞碎片,为T细胞活化提供更多的抗原<sup>[4]</sup>。虽然人体免疫系统对肿瘤细胞产生杀伤作用,但肿瘤细胞会利用多种机制逃避免疫监视及免疫应答,导致肿瘤免疫逃逸。在肿瘤免疫循环中,有多个因子参与其活化、调节与效应。下面对免疫检查点的作用机制作简单阐述。

### 1.1 程序性死亡受体1(programmed cell death protein 1, PD-1)/细胞程序性死亡-配体1(programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1)免疫检查点作用机制

PD-1是一种免疫抑制分子,其通过与PD-L1结合启动T细胞程序性死亡使肿瘤细胞获得免疫逃逸。肿瘤细胞表达的不同配体与免疫细胞表面受体结合,触发免疫抑制通路,使肿瘤细胞获得免疫耐受能力,这是肿瘤微环境中免疫细胞和肿瘤细胞之间发生的配体-受体相互作用。抑制PD-1与PD-L1的结合可以解除肿瘤细胞的免疫逃逸,使人体免疫系统能够识别并杀伤肿瘤细胞<sup>[5]</sup>。暴露在肿瘤抗原下,T细胞会表达更多的PD-1变得“无能”,造成免疫耗竭。在给予免疫检查点抑制剂后,PD-1和PD-L1被分开,免疫细胞会重新获得活力,杀伤肿瘤细胞。因此,PD-1/PD-L1作为恶性肿瘤的治疗靶点脱颖而出。

### 1.2 其他免疫检查点作用机制

CTLA-4抑制剂Ipilimumab是最早进行临床试验的抗肿瘤免疫治疗药物,可以明显改善晚期黑色素瘤患者的生存期。PD-1/PD-L1与CTLA-4主要在肿瘤免疫循环T细胞的活化中发挥作用(PD-1/PD-L1主要在T细胞反应活跃期发挥作用,CTLA-4主要在T细胞活化早期发挥作用)<sup>[6]</sup>。但是CTLA-4抑制剂会过度激活T细胞,导致自身免疫反应发生<sup>[7]</sup>。

目前基于PD-1/PD-L1通路的免疫治疗在一些肿瘤中显示出前所未有的疗效<sup>[8]</sup>,但是仍然有许多患者无法从免疫治疗中获益,这使研究人员对在T细胞活化和增殖中发挥作用的其他分子产生兴

趣。已经有一些相对成熟的共刺激分子在研究中,如淋巴活化基因-3(lymphocyte activation gene-3, LAG-3)、T细胞免疫球蛋白-3(T cell immunoglobulin-3, TIM-3)、T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域(T cell immunoglobulin and ITIM domain, TIGIT)等。LAG-3是25年前发现的一种分子,表达在活化的CD4<sup>+</sup>T细胞、CD8<sup>+</sup>T细胞和自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)上。LAG-3属于免疫球蛋白超家族,与CD4同源,在活化的T细胞表面表达。实际上,LAG-3与MHC的亲和力比CD4<sup>+</sup>T细胞还要高。LAG-3表达增高可以使调节性T细胞的活性降低,尤其使CD8<sup>+</sup>T细胞增殖活性降低<sup>[9]</sup>。LAG-3常与其他抑制性免疫检查点共表达,同时阻断比单独阻断有更强的抗肿瘤活性<sup>[10]</sup>,药物的联合治疗效果可能会更好。Tim-3在13年前被认为是一种选择性表达于产生干扰素 $\gamma$ 的CD4<sup>+</sup>辅助性T细胞和CD8<sup>+</sup>毒性T细胞上的表面分子,在非特异性免疫细胞中也有表达。TIM-3与半乳糖凝集素9特异性结合后,可以产生负性信号,进而使T细胞程序性死亡<sup>[11]</sup>。基于这一理论,阻断TIM-3的研究也在进行,但结果并不尽如人意。

目前免疫治疗在恶性黑色素瘤、尿路上皮癌、NSCLC等恶性肿瘤中表现出显著疗效。总之,免疫治疗机制复杂,影响因素较多,关于免疫检查点抑制剂和肿瘤微环境的研究还在开展。

## 2 晚期NSCLC的免疫治疗

虽然化疗、放疗和靶向治疗在晚期NSCLC治疗方面有着不可替代的地位,但是长期以来,对一线化疗后进展的NSCLC患者的全身治疗选择一直受到限制。20多年来,多西紫杉醇一直是二线治疗的主要药物,但该药不良反应较大。由于免疫检查点的发现,一系列免疫检查点抑制药物研发上市。目前国内已经上市的PD-1抑制剂共有6个,PD-L1抑制剂1个。Nivolumab是最早批准进入中国的免疫检查点抑制剂药物,针对免疫治疗的各项大型临床研究奠定了免疫治疗临床应用的基础。以下对晚期肺癌的免疫治疗进行综述。

### 2.1 晚期NSCLC二线治疗

表1列举了晚期NSCLC二线治疗的临床研究。2015年的KEYNOTE-001以及KEYNOTE-010研究结果使FDA批准Pembrolizumab用于二线治疗NSCLC,KEYNOTE-001研究NSCLC队列的5年随访结果显示:所有患者的5年总体生存率(overall survival, OS)大于15%。在PD-L1 $\geq$ 50%的初治和经治

患者中,5年OS更是高达29.6%和25.0%,且没有观察到新的远期不良反应<sup>[12]</sup>。KEYNOTE-010研究结果更进一步验证了在PD-L1 $\geq$ 50%的初治和经治患者中Pembrolizumab治疗的中位OS明显长于多西他赛组(10.4个月 vs. 12.7个月 vs. 8.5个月)<sup>[13]</sup>。由此可见,Pembrolizumab用于二线治疗NSCLC安全可靠,患者获益时间明显延长。

Nivolumab被FDA批准用于二线晚期NSCLC是基于以下的两项研究。CheckMate017/057研究的1年生存率结果提示,免疫单药对比多西他赛,患者中位OS更长,且与PD-L1表达水平呈正相关<sup>[14]</sup>。2019年世界肺癌大会(world conference on lung cancer, WCLC)公布这两项研究的5年生存率分别为13.4% vs. 2.6%。Nivolumab组32%的患者5年后对免疫治疗依旧应答,而多西他赛组中无此现象。从2015年首次报道,到5年后的数据可以看出,免疫治疗的疗效持久,相比多西他赛化疗,显示出长期生存优势。这也奠定了免疫治疗在NSCLC二线治疗的地位。CheckMate 171是Nivolumab在既往治疗过的晚期鳞状NSCLC中的II期试验,纳入治疗的811例患者中,103例美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)活动状态评分(performance status, PS)为2,278例年龄 $\geq$ 70岁,125例年龄 $\geq$ 75岁。3~4级治疗相关的不良反应为腹泻(1%)、丙氨酸氨基转移酶增加(1%)、肺炎(0.7%)、结肠炎(0.6%)和天门冬氨酸氨基转移酶增加(0.5%)。中位OS在所有治疗患者以及 $\geq$ 70岁与 $\geq$ 75岁患者中相似,分别为10.0个月、10.0个月和11.2个月。ECOG PS为2的患者中位OS是5.2个月<sup>[15]</sup>。这些结果表明,Nivolumab在晚期NSCLC患者(包括老年患者)中具有良好耐受性,OS结果与3期数据一致。

两项进行Atezolizumab对比多西他赛的头对头研究,PD-L1 $\geq$ 1%的中位OS分别为15.5个月 vs. 9.2个月、15.7个月 vs. 10.3个月<sup>[16-17]</sup>,因此Atezolizumab被批准用于晚期NSCLC的二线治疗。

目前,关于NSCLC免疫治疗的研究大多是西方人群的数据。中国人群是否能从中获益、安全性如何都有待研究证实。CheckMate-078入组来自中国、俄罗斯和新加坡的晚期NSCLC患者,按照2:1的比例随机接受Nivolumab和多西他赛治疗。结果显示非鳞状NSCLC组中位OS为11.9个月、10.2个月;鳞状NSCLC患者中位OS分别为12.3个月、9.6个月。PD-L1 $\geq$ 1%组中位OS为12.3个月 vs. 7.9个月。在安

全性方面,Nivolumab组3~4级不良事件发生率低于多西他赛组<sup>[18]</sup>。这项研究入组的患者主要是中国患者,说明中国患者的临床研究数据与世界其他研究数据基本一致,正是基于这项研究,中国在2018年6月15日批准Nivolumab用于晚期NSCLC患者的二线治疗。

2019年报道的SHR-1210-11-201研究是1项II期伞状研究。入组人群为既往接受过治疗的晚期或转移性NSCLC的中国患者,结果显示PD-L1 < 1%的患者客观缓解率(objective response rate, ORR)为12.2%; 1% $\leq$ PD-L1 < 25%的患者ORR为19.4%; 25% $\leq$ PD-L1 < 50%的患者ORR为45.5%; PD-L1  $\geq$ 50%的患者ORR为28%。这一研究表明,中国患者的PD-L1表达率较高,且可以从免疫治疗中获益。从安全性角度来看, $\geq$ 3级的不良反应发生率为17.1%,13.7%的患者出现严重不良反应<sup>[19]</sup>。

事实上,仅有部分晚期NSCLC患者可能从二线免疫治疗中长期受益。因此,识别能够预测对免疫检查点抑制剂应答的分子标志物,最大限度地发挥这些药物的疗效,仍然是临床研究的重要目标。目前对免疫治疗疗效预测的主要标志物有PD-L1表达、肿瘤突变负荷、DNA错配修复、免疫微环境以及肠道菌群。Checkmate026及Keynote024两项研究的对比提示PD-L1表达越高,免疫治疗获益的可能性就越大;Rizvi等<sup>[20]</sup>回顾多个临床研究发现,肿瘤突变负荷高的患者有更多可能获得临床获益,如果合并PD-L1高表达,则可能是免疫治疗最适宜的人群;DNA错配修复是一种关键的DNA修复机制,修复缺陷会导致细胞内的突变累积(短片段重复序列DNA变异长度增加),即微卫星不稳定性,最早在结直肠癌的Keynote016研究中发现,具有微卫星不稳定性表型的结直肠癌患者对免疫治疗有更好的应答;肿瘤免疫微环境与免疫治疗不可分割,免疫细胞对肿瘤细胞的杀伤作用是免疫治疗的机制。免疫微环境中的细胞、组织等都对免疫治疗有着影响,回顾性分析发现细胞毒性T淋巴细胞浸润的数量及密度都可以很好预测患者对免疫治疗的应答<sup>[21]</sup>;肠道微生物对免疫治疗的疗效也有一定预测作用,*A.muciniphila*肠道细菌大量存在于对免疫治疗应答较好的患者体内<sup>[22]</sup>。但以上关于免疫标志物的研究目前都存在一定争议,无法满足精准医疗时代医患双方的需求,目标人群的选择也面临挑战。

## 2.2 晚期NSCLC一线治疗

晚期NSCLC一线治疗临床研究见表2。随着免

表1 晚期NSCLC二线治疗临床研究

Table 1 Clinical studies on second-line treatment of advanced NSCLC

研究名称	阶段	入组人数	组织学类型	研究设计	mOS(月)
Keynote-001	Ⅲ	550	NSCLC	Pembrolizumab vs. 化疗	22.3 vs. 10.5
Keynote-010	Ⅲ	1 034	NSCLC	Pembrolizumab 10 mg/kg vs. Pembrolizumab 2 mg/kg vs. 化疗	12.7 vs. 10.4 vs. 8.5
Checkmate-017	Ⅲ	272	鳞状NSCLC	Nivolumab vs. 化疗	9.2 vs. 6.0
Checkmate-057		582	非鳞状NSCLC	Nivolumab vs. 化疗	12.2 vs. 9.5
POPLAR	Ⅱ	277	NSCLC	Atezolizumab vs. 化疗	15.5 vs. 9.2
OAK	Ⅲ	1 225	NSCLC	Atezolizumab vs. 化疗	15.7 vs. 10.3
Checkmate-078	Ⅲ	338	NSCLC	Nivolumab vs. 化疗	12.0 vs. 9.6
SHR-1210-11-201	Ⅱ	229	NSCLC	Camrelizumab vs. 化疗	NR vs. 11.6

疫治疗在晚期NSCLC患者的二线治疗中取得了较好结果,免疫治疗进入NSCLC患者的一线治疗。最早的KEYNOTE-024研究结果表明,Pembrolizumab单药对比化疗能显著延长患者的无疾病进展生存期(progression free survival, PFS)(10.3个月 vs. 6.0个月)及OS(30个月 vs. 14.2个月)<sup>[23]</sup>。这项研究使Pembrolizumab在2018年被FDA批准用于PD-L1 $\geq$ 50%的转移性晚期NSCLC患者的一线治疗。2019年WCLC中更新了这一研究的3年生存随访结果,免疫治疗组 vs. 化疗组3年的OS率为43.7% vs. 24.9%;中位OS为26.3个月 vs. 14.2个月,且免疫治疗组的安全性优于化疗组<sup>[24]</sup>。同时进行的Checkmate-026研究是Nivolumab对比含铂双药化疗的头对头研究,入组患者是PD-L1 $\geq$ 5%的这部分人群,结果是阴性的<sup>[25]</sup>。但回顾性分析发现,高TMB患者从免疫治疗中获益更多。KEYNOTE-042是基于KEYNOTE-024的研究,旨在扩大免疫治疗的获益人群,KEYNOTE-024研究入组的人群是既往未接受过治疗的局部晚期或转移性的、突变基因阴性的NSCLC患者,且PD-L1表达至少为50%,而KEYNOTE-042则是入组既往未接受过治疗的局部晚期或转移性的、突变基因阴性的、PD-L1表达至少为1%的患者。Pembrolizumab单药治疗对比单纯化疗,能使这部分患者OS获益。基于这项研究,免疫治疗的获益人群得到扩大,可以用于EGFR/ALK突变阴性、PD-L1 $\geq$ 1%晚期一线NSCLC患者的治疗。同时2019年WCLC报道了KEYNOTE-042中国研究的结果<sup>[26]</sup>,中国患者与全球患者大体一致,获益明显,死亡风险降低,且安全性和耐受性良好。

当免疫单药可用于NSCLC的一线治疗后,开始探索免疫联合治疗的新模式,理论上化疗可以杀伤肿瘤细胞,释放更多抗原<sup>[27]</sup>,此外,化疗还可以减少

调节性T细胞<sup>[28]</sup>、髓系来源的抑制细胞<sup>[29]</sup>和诱导免疫活性<sup>[30]</sup>等作用。因此化疗联合免疫治疗在理论上可以达到1+1>2的效果。随之开展的KEYNOTE-407研究是Pembrolizumab+化疗 vs. 安慰剂+化疗用于肺鳞癌的患者<sup>[31]</sup>,KEYNOTE-189研究是Pembrolizumab+化疗 vs. 安慰剂+化疗用于非鳞状NSCLC的患者<sup>[32]</sup>。这两项研究结果显示无论PD-L1表达状态如何,联合方案对比单纯标准化疗方案,患者PFS及OS均有获益。上述研究进一步扩大了免疫治疗的潜在受益人群。另一项IMpower130研究对比Atezolizumab+卡铂+紫杉醇与单纯化疗在晚期NSCLC一线治疗中的疗效,中位PFS(7.0个月 vs. 5.5个月)和中位OS(18.6个月 vs. 13.9个月)均有获益<sup>[33]</sup>。SHR-1210-Ⅲ-303研究揭示了中国人相关数据。该研究纳入EGFR/ALK突变阴性的晚期非鳞状NSCLC的患者,分别给予化疗+卡瑞利珠单抗与化疗单独治疗,结果表明与单纯化疗相比,联合方案能显著延长患者的中位PFS(11.3个月 vs. 8.3个月),联合组的ORR(60.0% vs. 39.1%)、疾病控制率(disease control rate, DCR)(87.3% vs. 74.7%)、OS(NR vs. 20.9个月)均优于单纯化疗组,安全性良好<sup>[34]</sup>。化疗联合卡瑞利珠单抗有望成为中国患者新的标准一线治疗方案。

免疫联合治疗中的获益情况使人们进一步探讨双免疫治疗方案,Checkmate-817研究是在ECOG评分2或0~1无症状初治EGFR突变阴性伴脑转移的晚期肺癌患者中进行的双免疫安全性研究。在这部分患者中,不良事件发生率为67%,3~4级不良反应发生率为28%,病死率为2%,免疫相关性不良事件表现为皮肤、消化道不良反应和内分泌毒性、肝毒性、肺毒性、肾毒性以及过敏反应,早期识别免疫相关性肺炎、心肌炎、肝炎等严重不良反应可以

预防不良预后的发生。2019年ESMO中报道了Checkmate-227与MYSTIC研究的数据。Checkmate-227研究随机入组了1 739例患者,结果显示不论PD-L1表达水平如何,双免疫联合组对比单纯化疗组的OS均有获益(17.1个月 vs. 13.9个月)。这意味着不论PD-L1表达水平如何,双免疫联合治疗都会给晚期NSCLC患者带来生存获益。MYSTIC研究随机入组了IV期的EGFR/ALK突变阴性的NSCLC患者,随机分为3组,在总人群中Durvalumab、Durvalumab+Tremelimumab、化疗的中位OS分别为16.3、11.9、12.9个月,而在亚洲人群中则分别为18.8、17.7、10.6个月。亚洲的OS数据与总人群进行横向对比,发现亚洲人使用免疫治疗的生存获益更多,尤其是在双免疫组中,OS较总人群长5.8个月,这意味着Durvalumab ±Tremelimumab的方案或许对亚洲肺癌患者获益更大。安全性方面发现双免疫和化疗的≥3级不良反应事件相似<sup>[35]</sup>。免疫联合方案是研究者探索的热门,多项研究探索免疫联合方案用于NSCLC一线治疗的新模式。但是对于PD-L1表达强阳性的患者来说,选择免疫单药还是免疫联合化疗需要临床医生综合考虑患者的耐受情况,对体力状况较好的患者,治疗早期可追求疗效,对体力状况相对较差的晚期患者则应确保安全性。

免疫治疗与各种药物的联合都显现出较好的疗

效,Impower150<sup>[36]</sup>的研究报道了四药联合方案的疗效,即Atezolizumab+白蛋白结合型紫杉醇+卡铂+贝伐珠单抗 vs. 白蛋白结合型紫杉醇+卡铂+贝伐珠单抗。结果显示,四药联合方案ORR、PFS及OS均有获益,研究纳入的EGFR或ALK突变阳性的患者也观察到四药联合的获益。靶向治疗后耐药的患者进一步用药一直受到限制<sup>[37]</sup>,这一研究给突变基因阳性、TKI治疗失败后的患者提供了新的选择方案。NCCN指南已经将四药方案推荐用于晚期非鳞状NSCLC患者的一线治疗。但临床实践仍需结合患者经济条件、体力状况以及不良反应等情况综合考量做出评估。

### 3 早期或局部晚期NSCLC的免疫治疗

免疫治疗亦可用于早期或局部晚期的NSCLC患者,对于可切除的患者进行术前新辅助或术后辅助治疗;对于不可切除的患者可联合化疗,在化疗周期结束后用于维持治疗。越早使用免疫检查点抑制剂,患者的免疫激活越早,从免疫治疗中受益越多。

#### 3.1 不可切除局部晚期NSCLC的免疫治疗

PACIFIC<sup>[39]</sup>研究入组了不可切除的III期NSCLC患者,在同步放化疗基础上,未出现进展的患者随机分为两组,用Durvalumab vs. 安慰剂维持治疗1年。Durvalumab维持组对比安慰剂组,两年OS率为66.3% vs. 55.3%<sup>[40]</sup>,该研究的3年生存数据OS率

表2 晚期NSCLC一线治疗临床研究

Table 2 Clinical studies on first-line treatment of advanced NSCLC

研究名称	阶段	入组人数	组织学类型	研究设计	mOS(月)
Keynote-024	III	305	NSCLC	Pembrolizumab vs. chemotherapy	30.0 vs. 14.2
Keynote-042	III	1 274	NSCLC	Pembrolizumab vs. chemotherapy	20.0 vs. 12.2
Checkmate-026	III	635	NSCLC	Nivolumab vs. chemotherapy	14.4 vs. 13.2
Impower-110	III	572	NSCLC	Atezolizumab vs. chemotherapy	20.2 vs. 13.1
Keynote-407	III	559	NSCLC	Pembrolizumab plus chemotherapy vs. placebo-combination	15.9 vs. 13.2
Keynote-189	III	616	NSCLC	Pembrolizumab plus chemotherapy vs. placebo-combination	NR vs. 11.3
Impower-130	III	723	NSCLC	Atezolizumab plus chemotherapy vs. chemotherapy	18.6 vs. 13.9
SHR-1210-111-303	III	419	NSCLC	Camrelizumab vs. chemotherapy	NR vs. 20.9
Keynote-021 <sup>[38]</sup>	II	145	非鳞状 NSCLC	Pembrolizumab plus chemotherapy vs. placebo-combination	NR vs. NR
Checkmate-817	III	589	NSCLC	Nivolumab plus Ipilimumab vs. chemotherapy	17.0 vs. 9.9
Checkmate-227	III	1 739	NSCLC	Nivolumab plus Ipilimumab vs. chemotherapy	17.1 vs. 13.9
Mystic	III	488	NSCLC	Durvalumab vs. Durvalumab plus Tremelimumab vs. chemotherapy	16.3 vs. 11.9 vs. 12.9
Impower-150	III	692	NSCLC	Atezolizumab plus Bevacizumab plus chemotherapy vs. Bevacizumab plus chemotherapy	19.8 vs. 14.9

为57.0% vs. 43.5%<sup>[41]</sup>。这一研究奠定了局部晚期NSCLC患者免疫维持治疗的基础。基于这项研究结果,我国国家药品监督管理局批准Durvalumab用于在接受铂类药物为基础的化放疗同步之后未出现疾病进展的不可切除的、Ⅲ期NSCLC患者的维持治疗。Atezolizumab联合同步放化疗治疗NSCLC的结果显示,与单纯同步放化疗相比,联合Atezolizumab是安全的,且不会明显增加不良反应。此外Pembrolizumab同步放化疗也得到PFS获益,接受 $\geq 2$ 次Pembrolizumab治疗的患者中位PFS为20.3个月,明显高于同步放化疗的中位PFS(8~10个月)。期望在不可切除的局部晚期NSCLC患者中进行同步放化疗的同时,加用免疫治疗。这一系列临床研究更加巩固了免疫治疗用于不可切除的早期或局部晚期NSCLC患者治疗的地位。在不明显提高患者不良反应的前提下,延长了患者的PFS。

### 3.2 可切除的早期或局部晚期NSCLC的免疫治疗

对于可切除的NSCLC患者的免疫治疗的探索最早是在CheckMate-159研究中进行的,入组的21例患者中,2例(10%)出现部分缓解,18例(85%)疾病稳定,只有1例(5%)出现疾病进展。长时间随访提示,20例接受了根治性手术治疗的患者,18个月无疾病复发率达73%,总生存率高达95%。Provencio等<sup>[42]</sup>研究探索了免疫联合化疗用于ⅢA期NSCLC新辅助治疗的疗效及安全性,结果显示:41例手术后的患者,33例患者达到PR,3例患者达到CR,未出现术后死亡,在可评价的41例患者中主要病理缓解(main pathological remission, MPR)为24%(10/41),pCR达61%(25/41),用药相关不良反应主要是疲劳及脱发<sup>[43]</sup>。免疫治疗所引起的严重不良反应的治疗主要是早期识别并给予激素冲击治疗。NEOSTAR研究则是免疫单药对比免疫双药用于可切除的早期或局部晚期NSCLC的疗效对比研究。这项Ⅱ期临床研究将可切除的NSCLC患者分为两组,分别接受Nivolumab和Nivolumab+Ipilimumab治疗3个周期<sup>[44]</sup>,37例可手术切除的患者MPR为30%(11/37)。但是该研究也表明免疫单药对比免疫双药在新辅助治疗NSCLC中没有太大区别。因此免疫双药用于术前新辅助治疗时还需谨慎。CheckMate-159研究和NEOSTAR研究只是在术前新辅助阶段使用免疫治疗。LCMC3研究<sup>[45]</sup>和NADLM研究对比仅在术前新辅助中使用免疫治疗,术前新辅助+术后辅助比单纯术前新辅助的治疗模式获益更多,但由于这几项研究的样本量较小,还需要更进一步的研究

数据分析和大型临床研究结果来验证。

## 4 小结和展望

现代肺癌治疗史上三场变革奠定了今天肺癌的治疗格局,从放化疗、精准靶向治疗到免疫治疗时代。从全身化学药物治疗,到结合局部放射治疗;从精准靶向治疗,到广泛应用的免疫治疗;每一场变革都在NSCLC治疗的不同阶段给患者带来了生存获益。免疫治疗在NSCLC治疗的各个阶段都表现出相应的临床获益,各类药物的临床研究结果都证实免疫治疗的疗效突出,安全可行。目前免疫治疗研究多集中于免疫检查点PD-1/PD-L1抑制剂,然而PD-1/PD-L1抑制剂的ORR为15%~20%,探索新的免疫检查点将会进一步推动免疫治疗的发展。新型免疫检查点LAG3、TIM-3等的发现使基础和临床免疫研究有了更多选择。期待新免疫检查点抑制剂的成熟能造福更多NSCLC患者。免疫治疗仍有很多问题亟待解决,如免疫治疗后疗效的评估一直没有清晰明确的指南,早期有预测价值的生物标志物还有待更深入研究。此外,仅有20%~30%的患者能从免疫治疗中获益,如何扩大受益人群、提高晚期NSCLC患者的生存时间、改善患者预后成为免疫治疗进一步探索的热点。相信在不久的将来,我们能够找到相关问题的解决办法,为更加精准化、个体化的肿瘤临床治疗提供新的选择和方案。

### [参考文献]

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424
- [2] LAZZARI C, KARACHALIOU N, BULOTTA A, et al. Combination of immunotherapy with chemotherapy and radiotherapy in lung cancer: is this the beginning of the end for cancer [J]. Ther Adv Med Oncol, 2018, 10: 1758835918762094
- [3] SUN C, MEZZADRA R, ANDSCHUMACHER T N. Regulation and function of the PD-L1 checkpoint[J]. Immunity, 2018, 48(3):434-452
- [4] HACK L H, CHAROENTONG P, FINOTTELLO F, et al. Computational genomics tools for dissecting tumour-immune cell interactions[J]. Nat Rev Genet, 2016, 17(8): 441-458
- [5] SELIGER B. Basis of PD1/PD-L1 therapies [J]. J Clin Med, 2019, 8(12):2168
- [6] PINTO R, PETRIELLA D, LACALAMITA R, et al. KRAS

- driven lung adenocarcinoma and B cell infiltration: novel insights for immunotherapy [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(8):1145
- [7] DELYON J, MATEUS C, LEFEUVRE D, et al. Experience in daily practice with ipilimumab for the treatment of patients with metastatic melanoma: an early increase in lymphocyte and eosinophil counts is associated with improved survival [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(6): 1697-1703
- [8] HAKIM S, RAHMADIK A N, JARIAHRO A. Expressions of inhibitory checkpoint molecules in acute and chronic HBV and HCV infections: Implications for therapeutic monitoring and personalized therapy [J]. *Rev Med Virol*, 2019, 30(2): 2094
- [9] ANDREW S L P, MARCISCANO A E, DRAKE C G, et al. LAG3 (CD223) as a cancer immunotherapy target [J]. *Immunol Rev*, 2017, 276(1): 80-96
- [10] MATSUZA K I J, GNJATIC S, MHAWECH-FAUCEGLIA P, et al. Tumor-infiltrating NY-ESO-1-specific CD8+ T cells are negatively regulated by LAG-3 and PD-1 in human ovarian cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(17): 7875-80
- [11] ANDERSON A C, JOLLER N, KUCHROO V K. Lag-3, Tim-3, and TIGIT: co-inhibitory receptors with specialized functions in immune regulation [J]. *Immunity*, 2016, 44(5): 989-1004
- [12] GARON E B, HELLMANN M D, RIZVI N A, et al. Five-year overall survival for patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with pembrolizumab: results from the phase I KEYNOTE-001 study [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(28): 2518-2527
- [13] HERBST S, BAAS P, PEREZ-GRACIA J L, 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
- [14] HORN L, SPIGEL D L, VOKES E E, et al. Nivolumab versus docetaxel in previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer: two-year outcomes from two randomized, open-label, phase III trials (CheckMate 017 and CheckMate 057) [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(35): 3924-3933
- [15] FELIP E, ARDIZZONI A, CIULEANU T, et al. CheckMate 171: A phase 2 trial of nivolumab in patients with previously treated advanced squamous non-small cell lung cancer, including ECOG PS 2 and elderly populations [J]. *Eur J Cancer*, 2020, 127: 160-172
- [16] FEHRENBACHE R L, SPIRA A, BALLINGER M, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multi-centre, open-label, phase 2 randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2016, 387(10030): 1837-1846
- [17] 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
- [18] WU Y L, LU S, CHENG Y, et al. Nivolumab versus docetaxel in a predominantly Chinese patient population with previously treated advanced NSCLC: CheckMate 078 randomized phase III clinical Trial [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(5): 867-875
- [19] WU Y, HUANG C, FAN Y, et al. JCSE01.09 A Phase II umbrella study of camrelizumab in different PD-L1 expression cohorts in pre-treated advanced/metastatic non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(10, Supplement): 128
- [20] RIZVI N A, HELLMANN M D, 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
- [21] GIDE T N, QUEK C, MENZIES A M, et al. Distinct immune cell populations define response to anti-PD-1 monotherapy and anti-PD-1/anti-CTLA-4 combined therapy [J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(2): 238-255
- [22] GOPALAKRISHNAN V, SPENCER C N, NEZI L, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients [J]. *Science*, 2018, 359(6371): 97-103
- [23] BRAHMER J R, RODRIGUEZ-ABREU D, ROBINSON A G, et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(12): 1600-1609
- [24] RECK M, RODRIGUEZ-ABREU D, ROBINSON A G, 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
- [25] CARBONE D P, 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
- [26] MOK T S K, WU Y L, 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
- [27] CHEN D S, MELLMAN I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle [J]. *Immunity*, 2013, 39(1): 1-10
- [28] ROSELLI M, CEREDA V, DIBARI M G, et al. Effects of conventional therapeutic interventions on the number and function of regulatory T cells [J]. *Oncoimmunology*, 2013, 2(10): e27025
- [29] WANG Z, TILL B, GAO Q. Chemotherapeutic agent-mediated elimination of myeloid-derived suppressor cells [J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(7): 1331807
- [30] BRACCI L, SCHIAVONI G, SISTIGU A, et al. Immune-based mechanisms of cytotoxic chemotherapy: implications for the design of novel and rationale-based combined treatments against cancer [J]. *Cell Death Differ*, 2014, 21(1): 15-25
- [31] 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
- [32] GANDHI L, RODRIGUEZ-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
- [33] 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
- [34] ZHOU C, CHEN G, HUANG Y, et al. OA04.03 a randomized phase 3 study of camrelizumab plus chemotherapy as 1st line therapy for advanced/metastatic non-squamous non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(10 Suppl): 215-216
- [35] CHO B C, REINMUTH N, LEE K N, et al. Efficacy and safety of first-line durvalumab (D) +/- tremelimumab (T) vs platinum-based chemotherapy (CT) based on clinical characteristics in patients with metastatic (m) NSCLC: results from MYSTIC [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30 (Suppl 2): 79-80
- [36] SOCINSK M A, JOTTE R M, CAPPUZZO F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(24): 2288-2301
- [37] 陈君, 黄佳丽, 陈臻, 等. 非小细胞肺癌奥希替尼耐药细胞株的建立与鉴定及耐药后对化疗的敏感性 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2020, 40(8): 1091-1097
- [38] LANGER C, GADGEEL S, BORGHAEI H, et al. OA04.05 KEYNOTE-021: TMB and outcomes for carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for nonsquamous NSCLC [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(10): S216
- [39] GARASSINO M C, PAZ-ARES L, HUI R, et al. Patient-reported outcomes (PROs) with durvalumab by PD-L1 expression in unresectable, stage III NSCLC (PACIFIC) [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30( Suppl 2): 78
- [40] ANTONIA S J, VILLEGAS A, DANIEL D, et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379 (24): 2342-2350
- [41] GRAY J E, 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
- [42] PROVENCIO M, NADAL A E, COBOM, et al. Neoadjuvant chemo/immunotherapy for the treatment of stages III A resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): A phase II multicenter exploratory study - NADIM study - SLCG [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(suppl14s): 8521
- [43] PROVENCIO M, NADAL E, INSA-MOLLA A, et al. Neoadjuvant chemo-immunotherapy for the treatment of stage III A resectable non-small-cell lung cancer (NSCLC): a phase II multicenter exploratory study - final data of patients who underwent surgical assessment (NADIM) [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(suppl15s): 8509
- [44] CASCONI T, WILLIAMW N, WEISSFERD T A, et al. Neoadjuvant nivolumab (N) or nivolumab plus ipilimumab (NI) for resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): clinical and correlative results from the NEOSTAR study [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(suppl15s): 8504
- [45] RUSCHW W, CHAFT J E, JOHNSON B, et al. Neoadjuvant atezolizumab in resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): initial results from a multicenter study (LC-MC3) [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(suppl14s): 8541

[收稿日期] 2020-04-12