

• 专家论坛 •



程颖 主任医师, 一级教授, 博士研究生导师, 博士后导师, 享受国务院特殊津贴, 卫生部有突出贡献中青年专家。现任吉林省癌症中心主任, 兼任中国临床肿瘤学会(CSCO)副理事长、CSCO 小细胞肺癌专委会主任委员、CSCO 临床研究专委会候任主任委员、中国抗癌协会肺癌专委会候任主任委员、CSCO 非小细胞肺癌专委会副主任委员、中华医学会肿瘤学分会肺癌专委会副主任委员、中国医师协会肿瘤多学科诊疗专委会副主任委员。发表论文 350 余篇, SCI 收录 210 余篇, 单篇最高影响因子 157.3 分。参编著作 53 部, 主编 13 部。承担参与国家十一五、十二五、十三五、863、国自然等课题 80 余项。获国家科技进步二等奖 1 项, 吉林省科技进步一等奖 3 项, 吉林省自然科学学术成果奖一等奖 2 项, 吉林省科技进步二、三等奖多项。

肺癌免疫治疗的研究进展*

柳菁菁 张良 张爽 程颖

摘要 以程序性细胞死亡受体 1 (programmed cell death-1, PD-1) 及其配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 抑制剂为代表的免疫治疗已经成为肺癌非常重要的治疗手段, 在非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 和小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 的治疗中均取得了突破性进展, 免疫单药、免疫联合化疗、双免疫联合用药相继取得成功, 极大改变了肺癌的治疗形式, 使肺癌患者实现长期生存, 成为肺癌重要的治疗手段。在不断取得突破的同时, 针对肺癌免疫治疗领域也在进行着更深层次的研究, 包括用药模式的优化、新靶点药物研发、克服耐药策略的探索等, 本文将重点介绍肺癌免疫治疗的相关研究进展。

关键词 非小细胞肺癌 小细胞肺癌 免疫治疗 临床研究

doi:10.12354/j.issn.1000-8179.2023.20220981

Progress in immunotherapy of lung cancer

Jingjing Liu, Liang Zhang, Shuang Zhang, Ying Cheng

Correspondence to: Ying Cheng; E-mail: jl.cheng@163.com

Department of Thoracic Oncology, Jilin Cancer Hospital, Changchun 130021, China

This work was supported by Jilin Province Health Technology Innovation Project (No. 2019J076) and Major Science and Technology Special Project for Major Disease Prevention and Control in Jilin Province (No. 20210303002SF)

Abstract The immunotherapeutic agents programmed cell death-1 (PD-1) and programmed death-ligand 1 (PD-L1) inhibitors are crucial in lung cancer treatment, enabling breakthroughs in the treatment of both non-small cell lung cancer (NSCLC) and small cell lung cancer (SCLC). Immuno-monotherapy, immunotherapy combined with chemotherapy, and dual immunotherapy have been successful and invaluable in re-shaping lung cancer treatment, enabling lung cancer patients to achieve long-term survival. Currently, immunotherapy for lung cancer treatment is the focus of in-depth research, with studies optimizing models for drug use, developing new target drugs, and exploring strategies to overcome drug resistance. This review focuses on the development of immunotherapy for lung cancer treatment.

Keywords: non-small cell lung cancer (NSCLC), small cell lung cancer (SCLC), immunotherapy, clinical trials

近年来, 程序性细胞死亡受体 1 (programmed cell death-1, PD-1) 及其配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 抑制剂为代表的免疫药物在肺癌治疗中被广泛研究和应用, 成为无驱动基因晚期非小细胞肺癌

(non-small cell lung cancer, NSCLC) 的标准治疗选择, 并实现了不可手术局部晚期 NSCLC 巩固治疗、早期 NSCLC 围术期新辅助和辅助治疗的全覆盖。在小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 领域免疫治疗也

作者单位: 吉林省肿瘤医院胸部肿瘤内科 (长春市 130021)

*本文受吉林省卫生健康技术创新项目 (编号: 2019J076) 和吉林省重大疾病防治重大科技专项项目 (编号: 20210303002SF) 资助

通信作者: 程颖 jl.cheng@163.com

有优异的表现,免疫联合化疗成为广泛期 SCLC(extensive-stage SCLC, ES-SCLC)的标准一线治疗方案。免疫药物在改变肺癌治疗形式的同时也展现出尚佳的长期生存获益,进一步奠定了其在肺癌治疗中的基石地位。在不断取得突破的同时,针对免疫治疗领域也在进行着更深层次的探索,不断调整和优化治疗策略,以期能够给患者带来更多的治疗选择和更大的疗效和生存获益,不同联合治疗的尝试、治疗模式的优化、新靶点药物的研发、生物标志物的探索等都是目前热门的研究方向,本文将对免疫治疗在肺癌领域的最新研究进展进行综述。

1 NSCLC 免疫治疗研究进展

1.1 可手术 NSCLC 新辅助免疫治疗研究进展

近年来新辅助治疗成为一种有效的治疗方法,有效的新辅助治疗可以减少肿瘤体积、降低肿瘤分期、淋巴结转移,从而缩小手术范围,降低手术难度,提高手术的可行性和安全性,降低术后复发和转移的风险,对于临界可切除的 NSCLC 患者更具有临床意义。既往研究提示新辅助化疗的病理学完全缓解(pathological complete response, pCR)为 2%~15%,而联合放疗作为新辅助治疗并不能显著提高 pCR^[1]。随着免疫药物在临床中的广泛应用,新辅助免疫治疗研究备受关注,与辅助治疗相比,肿瘤切除前肿瘤抗原的存在可能产生更强、更持久的抗肿瘤 T 细胞免疫反应,使其对微转移病灶更有效^[2]。CheckMate159 研究^[3]率先证实纳武利尤单抗用于 I~III A 期 NSCLC 新辅助治疗有良好的安全性和主要病理学缓解(major pathological response, MPR)获益,此后多项研究探索了免疫单药、双免联合及免疫联合化疗在可手术 NSCLC 新辅助治疗的疗效(表 1)。II 期单臂 LCMC3 研究^[11]进一步证实了免疫单药新辅助的可行性, I B~III A 期和经选择 III B 期 NSCLC 接受阿替利珠单抗新辅助治疗 2 周期后手术,术后阿替利珠单抗辅助治疗 1 年,MPR 达 21%,pCR 为 7%,92% 的患者完全切除,驱动基因阳性患者无 MPR,提示该类患者不适于免疫新辅助治疗。II 期单臂研究 NADIM^[12]显示 III A 期 NSCLC 患者在术前给予免疫联合化疗新辅助治疗,术后行免疫单药辅助治疗的 MPR 达 82.9%,pCR 达 63.4%;III 期研究 CheckMate 816^[6]进一步证实免疫联合化疗新辅助治疗 I B(≥ 4 cm)~III A 期 NSCLC 的获益,可降低疾病进展、复发或死亡风险达 37%,pCR 率为 24.0%,显著高于化疗组的 2.2%,基于此结果纳武利尤单抗联合化疗成功获批新辅助治疗适应证。NADIM II 研究^[14]再次验证纳武利尤单抗联合化疗对比化疗新辅助治疗 III A/B 期 NSCLC 患者具有优势,pCR 分别为 36.8%

和 6.9%。当下,免疫单药多为 1~2 个周期,免疫联合多为 2~4 个周期,给药周期数仍缺乏统一标准。II 期研究 neoSCORE^[15]比较了 2 个周期和 3 个周期信迪利单抗联合化疗新辅助治疗的疗效,结果显示 3 个周期较 2 个周期 MPR 率增加 14.5%,pCR 率增加 4.9%,但该研究为单中心的小样本研究,结论还需验证。此外,新辅助治疗研究终点的选择尚存争议,pCR、MPR 和无事件生存(event-free survival, EFS)是主要的终点替代指标,但能否转化为总生存(overall survival, OS)获益仍有争议。上述 NADIM 研究中达到 MPR 或 pCR 患者的 24 个月 OS 率为 100%,长期随访发现新辅助免疫联合化疗的 pCR 与 OS 密切相关。上述 CheckMate 816 研究发现获得 pCR 和 MPR 的患者 EFS 更长,未来还需临床研究提供更多的证据。在新辅助治疗获益人群的选择方面,CheckMate 816 研究中 I B/II 期患者新辅助治疗后仍有 12% 未接受手术治疗,中位残存肿瘤细胞比例为 28%,高于 III A 期的 8%,提示 III A 期可能更适合新辅助免疫治疗。此外,免疫新辅助加辅助治疗的全程模式也是目前的研究热点,多项 III 期研究如 CheckMate77T、KEY-NOTE-617、IMpower030 和 AEGEAN 正在进行当中。

1.2 可手术 NSCLC 辅助免疫治疗研究进展

III 期研究 IMpower010^[16]报道,阿替利珠单抗可将主要研究人群 II~III A 期患者的肿瘤复发或死亡风险降低 34%,先后获得美国食品药品监督管理局(FDA)和中国国家药品监督管理局(NMPA)批准,用于治疗 PD-L1 $\geq 1\%$ 的 II~III A 期 NSCLC 在手术和含铂辅助化疗后的辅助治疗适应证;2022 年公布了 PD-L1 $\geq 1\%$ 亚组最新数据,阿替利珠单抗对比最佳支持治疗中位无病生存期(disease-free survival, DFS)的 HR=0.43,且各关键亚组中几乎均观察到 DFS 获益以及良好的安全性。此外,帕博利珠单抗对比安慰剂辅助治疗 I B(≥ 4 cm)~III A 期可切除 NSCLC 的 III 期研究(KEYNOTE-091)在 ITT 人群中也达到主要终点 DFS,两组分别为 53.6 个月和 42.0 个月(HR=0.76, 95%CI: 0.63~0.91)。近期研究提示^[17],无论是手术切除类型、淋巴结受累程度、肿瘤大小、辅助化疗的类型和周期,帕博利珠单抗均能改善 DFS。但该研究另一个主要终点 PD-L1 $\geq 50\%$ 人群的 DFS 无显著差异,因为 PD-L1 高表达人群不足 30%,还需继续随访观察。目前,基于微小残留病灶的状态进行辅助免疫治疗的两项 III 期研究 MERMAID-1(NCT04385368)和 MERMAID-2(NCT04642469)也在进行中,未来可能提供更加精准的辅助治疗模式。

表1 部分已发表的 NSCLC 新辅助免疫治疗临床研究

研究名称	治疗模式	分期(期)	例数(例)	人群	给药方案	治疗周期 (个)	MPR(%)	pCR(%)
Checkmate159 ^[3]	新辅助	II	22	I B ~ III A	纳武利尤单抗	2	45	-
PRINCEPS ^[4]	新辅助	II	30	I ~ III A	阿替利珠单抗	1	14	0
MK3475-223 ^[5]	新辅助	I	26	早期肺癌	帕博利珠单抗	1 ~ 2	27; RP2D: 44	12; RP2D: 19
Checkmate816 ^[6]	新辅助	III	358	I B≥4 cm ~ III A (第7版)	纳武利尤单抗+化疗 vs. 化疗	3	36.9	24
NCT02716038 ^[7]	新辅助	II	39	I B ~ III A	阿替利珠单抗+化疗	4	57	33
NEOSTAR ^[8]	新辅助	II	44	I ~ III A	纳武利尤单抗+伊匹木单抗 (NI) vs. 纳武利尤单抗(N)	3	N: 17; NI: 33	N: 9; NI: 29
ChiCTR-OIC-17013 726 ^[9]	新辅助+辅助	I b	40	I A ~ III B	信迪利单抗新辅助, 信迪利 单抗或信迪利单抗+化疗辅 助	2	40.5	16.2
NCT04144608 ^[10]	新辅助+辅助	II	30	III A ~ III B	特瑞普利单抗+化疗	2 ~ 4	53.3	40.0
LCMC3 ^[11]	新辅助+辅助	II	54	I B ~ III A	阿替利珠单抗	2	21	7
NADIM ^[12]	新辅助+辅助	II	51	III A	纳武利尤单抗+紫杉醇/卡铂	3	82.9	63.4
SAKK 16/14 ^[13]	新辅助+辅助	II	67	III A(N2)	新辅助, 纳武利尤单抗辅助 度伐利尤单抗	2	60	18.2

1.3 不可手术局晚期 NSCLC 免疫治疗进展

不可手术局晚期 NSCLC 是异质性强、复杂度高的一组疾病, 约占初诊患者的 30% ~ 40%, 同步化放疗(concurrent chemoradiation therapy, cCRT)或序贯化放疗(sequential chemoradiation therapy, sCRT)是标准方案, 但约 30% 患者会在治疗 2 年内出现局部复发。2017 年 PACIFIC 研究评估了度伐利尤单抗用于 cCRT 后巩固治疗的疗效^[18-19], 5 年生存率达 42.9%^[20], 较安慰剂组提升近 10%。此后, 多项研究针对免疫药物的应用进行探讨(表 2), 并在优化治疗模式等方面进行尝试。由于临床中 cCRT 对患者身体状态要求较高且多数无法耐受, 40% ~ 70% 的患者以 sCRT 为主。GEMSTONE-301 研究^[21]评估了 cCRT 或 sCRT 后舒格利单抗巩固治疗 2 年对比安慰剂的疗效。结果显示, 舒格利单抗在 cCRT 或 sCRT 亚组均显示一致的无进展生存(progression-free survival, PFS)获益, 疾病复发或死亡风险降低 36%。PACIFIC-6 研究^[22]评估了 sCRT 后给予度伐利尤单抗巩固治疗的疗效, 证实 sCRT 可从免疫巩固治疗获益。有研究尝试前移免疫药物的加入时机, 如 KEYNOTE-799 研究^[23-24]采取免疫全程参与模式, 在 cCRT 前给予帕博利珠单抗联合化疗诱导治疗 1 周期, 随后 cCRT 同步免疫治疗 2 个周期, 放疗结束后免疫维持治疗, NSCLC 组和非鳞癌组的客观缓解率(objective response rate, ORR)分别为 70.5% 和 70.6%, 2 年 OS 率分别为 64.3% 和 71.2%。虽然免疫同步 cCRT 的不良反

应较 PACIFIC 模式增加, 但 3 级以上肺炎发生率未超过设定阈值。KEYLYNK012、PACIFIC2、CheckMate 73L 等免疫联合 cCRT 的 III 期研究也在进行中。免疫联合新靶点药物也是研究热点, COAST 研究^[25]探讨度伐利尤单抗单药、联合抗 CD73 抗体奥来鲁单抗和联合 NKG2A 抗体莫那利珠单抗巩固治疗的疗效和安全性, 3 组 ORR 分别为 17.9%、30.0% 和 35.5%, PFS 分别为 6.3 个月、NR 和 15.1 个月, 新靶点药物联合模式值得进一步验证, TIGIT 抗体的 BGB-A317-A1217-301、PACIFIC8 等研究也在进行中。

1.4 晚期 NSCLC 免疫治疗进展

对于无驱动基因突变 NSCLC, 免疫治疗成功实现从后线到一线治疗的跨越, 并在免疫单药、免疫联合化疗、双免联合等领域均取得阳性结果。KEYNOTE024 研究^[27]率先证实 PD-L1≥50% 人群接受帕博利珠单抗单药一线治疗与化疗相比有显著 OS 获益, 并在多项研究^[28-30]中得到了验证。KEYNOTE189、KEYNOTE407 和 IMpower130 等研究^[31-33]证明免疫联合化疗可用于晚期 NSCLC 的一线治疗, 将获益扩大到全人群。中国自主研发的 PD-1/PD-L1 抑制剂, 如卡瑞利珠单抗、信迪利单抗、替雷利珠单抗、舒格利单抗等已获批上市。首个获得阳性结果的双免治疗晚期 NSCLC 的 III 期研究 CheckMate227^[34]为一线免疫“去化疗”方案提供新的选择。CheckMate9LA^[35]推进纳武利尤单抗联合伊匹木单抗及短疗程化疗一线治疗无驱动基因突变晚期 NSCLC 的适应证。阿替利珠单抗联合贝伐单抗和化疗的 IMpower150 研究^[36]获得了 PFS 和 OS 的双获益, 对肝转移和酪氨酸激酶抑制剂治疗失败的 EGFR 敏感突变患者中观察到 PFS 和 OS 的显著获益。目前, 对于特殊人群和免疫耐药人群多种联合治疗模式的探索和优化, 以及对免疫新靶点药物开发是目前研究热点。

表2 部分不可手术局晚期 NSCLC 免疫治疗临床研究

临床研究	分期 (期)	治疗方案	研究设计	治疗时长	样本量	ORR (%)	PFS(月)	OS(月)
PACIFIC ^[18-20]	Ⅲ	度伐利尤单抗 vs. 安慰剂	cCRT后1~42天内巩固治疗	12个月	476 vs. 237	29.8 vs. 18.3	16.9 vs. 5.6	47.5 vs. 29.1
GEMSTONE-301 ^[21]	Ⅲ	舒格利单抗 vs. 安慰剂	cCRT/sCRT后1~42天内巩固治疗	24个月	255 vs. 126	20.6 vs. 19.4	9.0 vs. 5.8	NR
PACIFIC6 ^[22]	Ⅱ	度伐利尤单抗巩固	sCRT后1~42天内巩固治疗	≤24周期	114	20	13.1	25.0
KEYNOTE-799 ^[23-24]	Ⅱ	帕博利珠单抗+化疗诱导, 帕博利珠单抗+同步放化疗, 后帕博利珠单抗维持治疗	免疫全程治疗	17周期	队列A: 112, 队列B: 102	70.5和70.6	24个月PFS率: 55.3%和60.6%	24个月OS率: 64.3%和71.2%
COAST ^[25]	Ⅱ	度伐利尤单抗单药或联合奥来鲁单抗或莫那利珠单抗巩固治疗	cCRT后1~42天内巩固治疗	12个月	67 vs. 60 vs. 62	17.9 vs. 30.0 vs. 35.5	6.3 vs. NR vs. 15.1	-
BTCRC LUN 16-081 ^[26]	Ⅱ	队列1: 纳武利尤单抗队 列2: 纳武利尤单抗+伊匹木单抗	CRT后56天内巩固治疗(单药或联合)	单药: 6周期, 联合: 4周期	单药: 54, 联合: 51	-	单药: 25.8, 联合: 25.4	24个月OS率: 77.7%和80.6%

1.4.1 PD-L1 高表达人群免疫治疗进展 多项研究证实 PD-L1 高表达人群免疫单药和免疫联合化疗均是可选策略,但单药和联合方案哪种性价比更高、化疗的加入能否真正改善预后尚存争议。一项汇总了12项临床研究的数据表明^[37],免疫联合化疗组 OS 有延长趋势(25.0个月 vs. 20.9个月, HR=0.82),但差异无统计学意义;中位 PFS 分别为 9.6个月和 7.1个月 (HR=0.69), ORR 联合治疗组高于单药治疗组(61% vs. 43%),亚组分析提示 75 岁以上老年患者接受免疫单药具有更好的 OS 和 PFS 获益。Ⅱ期研究 WJOG10718L^[38] 评估了阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗一线治疗 PD-L1≥50% 非鳞 NSCLC 患者的疗效, ORR 为 64.1%, PFS 为 15.9个月,与免疫单药历史数据对比,免疫联合抗血管药物提高了疗效。可见大多数接受 FDA 批准的免疫联合化疗治疗 PD-L1≥50% NSCLC 患者的 OS 和 PFS 结果可能与单用免疫相当或更优,免疫联合抗血管药物也有提高疗效的趋势,临床应用时要综合评估患者因素、潜在获益和风险而决定是否采用联合治疗。

1.4.2 免疫耐药人群的治疗策略探索 免疫治疗耐药机制复杂,根据免疫应答反应耐药模式分为原发性耐药、适应性耐药和获得性耐药,耐药机制又包含肿瘤内生性耐药和肿瘤外源性耐药^[39]。Kim 等^[40] 提出解肿瘤的适应性免疫抵抗机制(adaptive immune resistance, AIR)是指导未来药物研发的关键,并基于肿瘤免疫微环境 PD-L1 表达和肿瘤浸润淋巴细胞(tumour-infiltrating lymphocytes, TILs)将肿瘤分为 4 种类型:Ⅰ型: PDL1-/TIL-, Ⅱ型: PDL1+/TIL+, Ⅲ型: PDL1-/TIL+和Ⅳ型: PDL1+/TIL-, 根据不同肿瘤类型可能潜在的 AIR 机制决定如何采用联合治疗策略,同

时提出改变肿瘤微环境、阻断免疫抑制机制、增强 T 细胞介导的免疫是未来联合策略的三个方向。如何克服和逆转耐药是当下研究热点,目前免疫联合治疗策略以及癌症疫苗是针对免疫耐药人群重要的探索方向。Lung-MAP 子研究 S1800A^[41] 比较了雷莫西尤单抗联合帕博利珠单抗和标准方案治疗免疫和化疗失败患者的疗效,两组的中位 OS 分别为 14.5个月和 11.6个月 (HR=0.69),提示免疫联合抗血管的去化疗方案可能是克服耐药的一种潜在策略。卡博替尼是一种多靶点 TKI 药物, COSMIC021 研究^[42] 评估了卡博替尼联合阿替利珠单抗治疗免疫耐药非鳞 NSCLC 的疗效, ORR 为 19%,中位 OS 为 13.8个月。此外,癌症疫苗也在克服耐药人群进行了探索, OSE-2101 是一种新抗原表位的癌症疫苗,适用于 HLA-A2 阳性患者,能够刺激 T 淋巴细胞识别和攻击癌细胞。Ⅲ期研究 Atalante-1^[43] 显示在免疫耐药人群二线应用 OSE-2101 和标准化疗的中位 OS 分别为 11.1个月和 7.5个月 (HR=0.59), FDA 已经授予其孤儿药资格。目前,免疫与靶向、化疗、癌症疫苗和其他靶点药物的联合多项研究正在进行中,有望为免疫耐药人群提供新的治疗策略。

1.4.3 免疫新靶点药物的研发 新型免疫靶点药物近年来不断被开发,例如靶向共抑制性受体(LAG3, TIM3, BTLA, TIGIT 等)、协同刺激分子(CD137, OX40, CD40, GITR 等)、肿瘤微环境中的免疫细胞(MDSCs, Tregs)的新药临床研究均在进行中。可溶性 LAG-3 蛋白 Eftilagimod alpha(Efti)可通过介导抗原呈递细胞和 CD8T 细胞活化,与免疫药物具有协同作用。TACTI-002 研究^[44-45] 的队列 B 结果显示 efti 联合帕博利珠单抗二线治疗免疫难治性 NSCLC 的 6

个月 OS 率为 73%。队列 A 数据显示 efi 联合帕博利珠单抗一线治疗 PD-L1 未经选择 NSCLC 具有较好的疗效, ORR 为 37.7%, 中位 PFS 为 6.9 个月。此外, 多种新型靶点药物处于早期研发阶段, 值得期待。

2 SCLC 免疫治疗研究进展

免疫已经成为 ES-SCLC 的一线标准治疗方案, 但 OS 获益仅为 2 个月左右, SCLC 的临床实践中仍有很多未被满足的治疗需求, 多个免疫药物相继在 ES-SCLC 一线治疗进行了探索。阿得贝利单抗是中国自主研发的 PD-L1 抑制剂, 在阿得贝利单抗联合化疗一线治疗中国广泛期 SCLC 的Ⅲ期研究(CAPSTONE-1)中^[46], 阿得贝利单抗联合化疗 OS 显著优于安慰剂联合化疗(15.3 个月 vs. 12.8 个月, HR=0.72, 95%CI: 0.58 ~ 0.90), 在 PFS, ORR, 应答持续时间(duration of response, DOR)方面获得改善, 同时具有良好的安全性。在中国自主研发的新型 PD-1 抑制剂斯鲁利单抗联合化疗对比安慰剂联合化疗一线治疗 ES-SCLC 的国际多中心Ⅲ期研究(ASTRUM-005)中^[47], 斯鲁利单抗联合化疗的 OS 达到 15.4 个月, 比对照组为 10.9 个月(HR=0.63, 95%CI: 0.49 ~ 0.82), 两组的 PFS 分别为 5.7 个月和 4.3 个月, 斯鲁利单抗联合化疗在 ORR (80.2% vs. 70.4%)和 DOR(5.6 个月 vs. 3.2 个月)方面同样具有优势。该研究首次证明 PD-1 抑制剂也能够为 ES-SCLC 带来生存获益, 基于此结果斯鲁利单抗被 FDA 授予 SCLC 孤儿药的称号, 斯鲁利单抗联合化疗的方案成为中国临床肿瘤学会(CSCO)小细胞肺癌诊疗指南(2022 版)中推荐的治疗选择。

针对 SCLC 的治疗模式, 研究者正在探索更高效的治疗策略。TIGIT 抑制剂与 PD-1/PD-L1 抑制剂联合发挥协同作用, 在 NSCLC 的Ⅱ期研究中取得初步疗效^[48], 但是在 ES-SCLC 中 TIGIT 抑制剂联合阿替利珠单抗的Ⅲ期研究中^[49], 并未在 PFS 和 OS 方面带来额外的获益。抗血管药物联合免疫治疗在多种实体瘤获得成功, 多靶点抗血管药物安罗替尼联合 PD-L1 抑制剂 TQB2450 和标准化疗一线治疗广泛期 SCLC 的Ⅲ期研究已经完成入组, 期待能为实现 ES-SCLC 一线治疗 OS 新的突破。此外多项将胸部巩固放疗加入到免疫联合化疗治疗中的研究也正在进行。

获益人群也是 SCLC 免疫治疗的重要探索方向。最近研究发现炎症型 SCLC(I 亚型, 不表达 ASCL1、NEUROD1 和 POU2F3 3 种转录因子)有更多的免疫细胞浸润, 高表达免疫应答相关基因, 基于 IMpower-133 研究的回顾性分析中发现与其他亚型相比, I 亚型患者接受免疫治疗获益更显著(HR=0.566, 95% CI: 0.321 ~ 0.998)^[50], CASPIAN 研究回顾性分析也获得了一致的结果^[51], 提示 I 亚型可能是 SCLC 免疫治疗

获益的人群, 但仍需要进行大样本的前瞻性研究进行验证。

3 结语

免疫治疗引领肺癌进入了长期生存时代, 晚期 NSCLC、不可手术局晚期 NSCLC 和早期可手术 NSCLC 的围术期治疗领域均取得成功并改变了临床实践指南, 免疫联合治疗策略、新型免疫靶点药物的研发以及对生物标志物的探索将进一步助力免疫治疗在 NSCLC 的发展。在 SCLC 领域, 免疫治疗联合化疗成为 ES-SCLC 新的治疗形式, 中国自主研发的 PD-1/PD-L1 抑制剂也为 SCLC 免疫治疗增添新的证据。未来, 肺癌免疫治疗研究将继续在生物标志物、优势人群、新靶点、耐药机制等方面进行更深层次的探索, 为患者提供更多治疗选择, 让肺癌真正地进入慢病时代。

参考文献

- [1] Jia XH, Xu H, Geng LY, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant immunotherapy in resectable nonsmall cell lung cancer: a meta-analysis[J]. *Lung Cancer*, 2020, 147:143-153.
- [2] Topalian SL, Taube JM, Pardoll DM. Neoadjuvant checkpoint blockade for cancer immunotherapy[J]. *Science*, 2020, 367(6477): eaax0182.
- [3] Forde PM, Chaft JE, Pardoll DM. Neoadjuvant PD-1 blockade in resectable lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(9):e14.
- [4] Besse B, Adam J, Cozic N, et al. Neoadjuvant atezolizumab (A) for resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): results from the phase II PRINCEPS trial[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31:S794-S795.
- [5] Nun AB, Golan N, Ofek E, et al. Neoadjuvant pembrolizumab (Pembro) for early stage non-small cell lung cancer (NSCLC): initial report of a phase I study, MK3475-223[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(suppl_8): viii486.
- [6] Forde PM, Spicer J, Lu S, et al. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(21):1973-1985.
- [7] Shu CA, Gainor JF, Awad MM, et al. Neoadjuvant atezolizumab and chemotherapy in patients with resectable non-small-cell lung cancer: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(6):786-795.
- [8] Cascone T, William WN Jr, Weissferdt A, et al. Neoadjuvant nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in operable non-small cell lung cancer: the phase 2 randomized NEOSTAR trial[J]. *Nat Med*, 2021, 27(3):504-514.
- [9] Gao SG, Li N, Gao SY, et al. Neoadjuvant PD-1 inhibitor (sintilimab) in NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(5):816-826.
- [10] Yan S, Chen J, Wang J, et al. 64P Neoadjuvant toripalimab plus chemotherapy in patients with potentially resectable non-small cell lung cancer: a prospective, single-arm, phase II trial (Renaissance Study)[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32:S1400.
- [11] Lee J, Chaft J, Nicholas A, et al. Surgical and clinical outcomes with neoadjuvant atezolizumab in resectable stage I B-III B NSCLC: LCMC3 trial primary analysis[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(3):S59-

- S61.
- [12] 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.
 - [13] Rothschild SI, Zippelius A, Eboulet EI, 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]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(26):2872-2880.
 - [14] Provencio-Pulla M, Nadal E, Larriba JL, et al. Nivolumab + chemotherapy (CT) vs CT as neoadjuvant treatment for resectable stage IIIA-B non-small cell lung cancer (NSCLC): NADIM II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(Suppl_16):8501.
 - [15] Qiu FM, Fan JQ, Shao ME, et al. Two cycles versus three cycles of neoadjuvant sintilimab plus platinum-doublet chemotherapy in patients with resectable non-small-cell lung cancer (neoSCORE): a randomized, single center, two-arm phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(Suppl_16):8500.
 - [16] Felip E, Altorki N, Zhou CC, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage I B-III A non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2021, 398(10308):1344-1357.
 - [17] O'Brien MER, Paz-Ares L, Jha N, et al. EORTC-1416-LCG/ETOP 8-15 - PEARLS/KEYNOTE-091 study of pembrolizumab versus placebo for completely resected early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC): outcomes in subgroups related to surgery, disease burden, and adjuvant chemotherapy use[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(suppl_16):8512.
 - [18] 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.
 - [19] Antonia SJ, 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.
 - [20] Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, et al. Five-year survival outcomes from the PACIFIC trial: durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(12):1301-1311.
 - [21] Zhou Q, Chen M, Jiang O, et al. Sugemalimab versus placebo after concurrent or sequential chemoradiotherapy in patients with locally advanced, unresectable, stage III non-small-cell lung cancer in China (GEMSTONE-301): interim results of a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(2):209-219.
 - [22] Garassino MC, Mazieres J, Reck M, et al. Safety and efficacy outcomes with durvalumab after sequential chemoradiotherapy (sCRT) in stage III, unresectable NSCLC (PACIFIC-6)[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33:S81-S82.
 - [23] Reck M, Lee KH, Frost N, et al. Pembrolizumab plus platinum chemotherapy and radiotherapy in unresectable, locally advanced, stage III NSCLC: keynote-799[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(3):S103-S104.
 - [24] Reck M, Lee KH, Frost N, et al. Two-year update from KEYNOTE-799: Pembrolizumab plus concurrent chemoradiation therapy (cCRT) for unresectable, locally advanced, stage III NSCLC[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(Suppl_16):8508.
 - [25] Martinez-Marti A, Majem M, Barlesi F, et al. LBA42 COAST: an open-label, randomised, phase II platform study of durvalumab alone or in combination with novel agents in patients with locally advanced, unresectable, stage III NSCLC[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32: S1320.
 - [26] Durm GA, Mamdani H, Althouse SK, et al. Consolidation nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone following concurrent chemoradiation for patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer: BTCRC LUN 16-081[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(Suppl_16):8509.
 - [27] 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.
 - [28] 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.
 - [29] 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.
 - [30] 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.
 - [31] 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.
 - [32] 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.
 - [33] 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.
 - [34] 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.
 - [35] 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.
 - [36] 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.
 - [37] Akinboro O, Vallejo JJ, Nakajima EC, et al. Outcomes of anti-PD-(L)₁ therapy with or without chemotherapy (chemo) for first-line (1L) treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with PD-L1 ≥ 50%: FDA pooled analysis[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(suppl_16):

- 9000.
- [38] Nakamura A, Seto T, Hayashi H, et al. Phase 2 trial of atezolizumab with bevacizumab for patients with PD-L1 high non-Sq NSCLC (WJOG10718L/At Be Study)[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32:S289.
- [39] Sharma P, Hu-Lieskovan S, Wargo JA, et al. Primary, adaptive, and acquired resistance to cancer immunotherapy[J]. *Cell*, 2017, 168(4):707-723.
- [40] Kim TK, Vandsemb EN, Herbst RS, et al. Adaptive immune resistance at the tumour site: mechanisms and therapeutic opportunities[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(7):529-540.
- [41] Reckamp KL, Redman MW, Dragnev KH, et al. Phase II randomized study of ramucirumab and pembrolizumab versus standard of care in advanced non-small-cell lung cancer previously treated with immunotherapy-lung-MAP S1800A[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(21):2295-2306.
- [42] Neal JW, Santoro A, Viteri S, et al. Cabozantinib (C) plus atezolizumab (A) or C alone in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC) previously treated with an immune checkpoint inhibitor (ICI): results from Cohorts 7 and 20 of the COSMIC-021 study[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(Suppl_16):9005.
- [43] Besse B, Garcia Campelo MR, Cobo Dols MA, et al. Activity of OSE-2101 in HLA-A2+ non-small cell lung cancer (NSCLC) patients after failure to immune checkpoint inhibitors (IO): final results of phase III Atalante-1 randomised trial[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32:S1325.
- [44] Krebs MG, Majem Tarruella M, Forster M, et al. 11P Results of a phase II study investigating eftilagimod alpha (soluble LAG-3 protein) and pembrolizumab in second-line PD-1/PD-L1 refractory metastatic non-small cell lung carcinoma patients[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33:S33.
- [45] Felip E, Majem M, Doger B, et al. A phase II study (TACTI-002) in first-line metastatic non-small cell lung carcinoma investigating eftilagimod alpha (soluble LAG-3 protein) and pembrolizumab: updated results from a PD-L1 unselected population[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(Suppl_16):9003.
- [46] Wang J, Zhou CC, Yao WX, et al. Adebrelimab or placebo plus carboplatin and etoposide as first-line treatment for extensive-stage small-cell lung cancer (CAPSTONE-1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(6):739-747.
- [47] Cheng Y, Han L, Wu L, et al. Serplulimab, a novel anti-PD-1 antibody, plus chemotherapy versus chemotherapy alone as first-line treatment for extensive-stage small-cell lung cancer: an international randomized phase 3 study[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(suppl_16):8505.
- [48] Cho BC, Abreu DR, Hussein M, et al. Tiragolumab plus atezolizumab versus placebo plus atezolizumab as a first-line treatment for PD-L1-selected non-small-cell lung cancer (CITYSCAPE): primary and follow-up analyses of a randomised, double-blind, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(6):781-792.
- [49] Rudin CM, Liu SV, Lu S, et al. SKYSCRAPER-02: primary results of a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of atezolizumab (atezo)+carboplatin+etoposide (CE) with or without tiragolumab (tira) in patients (pts) with untreated extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC)[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(suppl_17):8507.
- [50] Gay CM, Stewart CA, Park EM, et al. Patterns of transcription factor programs and immune pathway activation define four major subtypes of SCLC with distinct therapeutic vulnerabilities[J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(3):346-360.
- [51] Xie MC, Chugh P, Broadhurst H, et al. Abstract CT024: Durvalumab (D) + platinum-etoposide (EP) in 1L extensive-stage small-cell lung cancer (ES-SCLC): exploratory analysis of SCLC molecular subtypes in CASPIAN[J]. *Cancer Res*, 2022, 82(Suppl_12):CT024.

(2022-07-01 收稿)

(编辑: 武斌 校对: 孙喜佳)

作者简介

柳菁菁 专业方向为恶性肿瘤尤其是肺癌的内科治疗。

E-mail: jingjingstone@126.com

