

免疫治疗在晚期非小细胞肺癌治疗中的研究进展

丽梅¹, 呼群²

¹内蒙古医科大学第一临床医学院, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古医科大学附属医院肿瘤内科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2025年2月13日; 录用日期: 2025年3月7日; 发布日期: 2025年3月14日

摘要

肺癌(lung cancer, LC)作为全世界疾病中负担最重的恶性肿瘤之一, 在全球恶性肿瘤死亡顺位中占头位, 也是全世界男性癌症发病和死亡的重要原因, 女性LC的发病率仅次于乳腺癌和结直肠癌, 死亡率仅次于乳腺癌。我国是LC大国, 全球将近一半的LC发病和死亡发生在我国。非小细胞肺癌(NSCLC)是肺癌的重要病理类型, 大约占有LC的85%, 由于早期症状的非特异性及缺乏早期有效的筛查方法, 多数发现时已是晚期。含铂双药化疗是以往晚期非小细胞肺癌患者的标准诊疗方案, 但其治疗效果不佳, 同时伴有严重不良反应降低患者的生活质量等缺点。如何延长晚期非小细胞肺癌患者的生存期是目前亟待解决的难题。免疫检测点抑制剂(ICIs)作为一种新兴免疫疗法, 极大地改变了肺癌的诊疗模式, 有效地提高了晚期肺癌患者的总生存率, 从而在世界范围肺癌治疗领域掀起了免疫研究热点。本综述梳理了免疫检查点抑制剂(ICIs)在晚期NSCLC中的研究进展、安全性及其疗效预测标记物。

关键词

非小细胞肺癌, 免疫治疗, 程序细胞死亡受体1抗体, 程序细胞死亡配体1抗体

Research Progress of Immunotherapy in the Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

Mei Li¹, Qun Hu²

¹The First Clinical Medical College of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²Department of Oncology, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Feb. 13th, 2025; accepted: Mar. 7th, 2025; published: Mar. 14th, 2025

Abstract

Lung cancer (LC), one of the most burdensome malignant tumors in the world, ranks first in the global mortality rate of malignant tumors and is a significant cause of cancer morbidity and mortality among men worldwide. The incidence of LC in women is only second to breast cancer and colorectal cancer, and the mortality rate is only second to breast cancer. China is a major country with LC, with nearly half of the global LC cases and deaths occurring in China. Non-small cell lung cancer (NSCLC) is an important pathological type of LC, accounting for approximately 85% of all LC cases. Due to the non-specificity of early symptoms and the lack of effective early screening methods, most cases are discovered at an advanced stage. Platinum-based doublet chemotherapy was the standard treatment for advanced NSCLC patients in the past, but its therapeutic effect was poor and it was accompanied by severe adverse reactions that reduced the quality of life of patients. How to prolong the survival period of advanced NSCLC patients is currently an urgent problem to be solved. Immune checkpoint inhibitors (ICIs), as a new type of immunotherapy, have greatly changed the treatment model of lung cancer, effectively improving the overall survival rate of advanced lung cancer patients, thus triggering a research hotspot in the field of lung cancer treatment worldwide. This review briefly summarizes the research progress, safety, and efficacy prediction markers of immune checkpoint inhibitors (ICIs) in advanced NSCLC.

Keywords

Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), Immunotherapy, Programmed Death Receptor-1 Antibody, Programmed Death Ligand-1 Antibody

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. ICIs 的作用机制

免疫检查点抑制剂是治疗肿瘤的一种新型药物。目前较为深入研究的免疫检查点抑制剂有抗细胞毒性 T 淋巴细胞抗原-4 (CTLA-4) 抗体伊匹木单抗、曲美木单抗, 程序性细胞死亡受体 1 (PD-1) 抗体帕博利珠单抗和纳武利尤单抗及程序性细胞死亡配体 1 (PD-L1) 抗体阿替利珠单抗和度伐利尤单抗等。

CTLA-4 (细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4), 也称 CD152 (分化簇 152), 是由活化的 T 细胞表面表达的一种蛋白受体, 具有负性调控 T 细胞的免疫功能作用。CD28 和 CD152 同源, 竞争性结合抗原提呈细胞表面 B7 分子(CD80 和 CD86), 并且 CD152 与 B7 分子结合能力较 CD28 强。T 细胞表面的 CTLA-4 受体蛋白与抗原提呈细胞表面 B7 分子结合后降低 T 细胞增殖、分化, 从而降低机体肿瘤免疫。CTLA-4 抑制剂有效阻断 CTLA-4 与 B7 分子结合, 促进 CD28-B7 信号通路活性, 加强机体抗肿瘤免疫反应[1]-[3]。程序性死亡配体-1 (programmed death ligand 1, PD-L1) 是一种表达在肿瘤细胞及抗原提呈细胞上的蛋白。当机体有肿瘤细胞时, 肿瘤细胞与免疫细胞表面 PD-1 识别、结合, 逃避机体免疫系统的监视[4]。PD-1/PD-L1 抗体通过阻止肿瘤细胞 PD-L1 与免疫细胞 PD-1 的结合, 激活 T 细胞对肿瘤细胞的杀灭能力, 增强机体抗肿瘤效应。

综上所述, 各类 ICIs 通过阻断肿瘤细胞与免疫细胞之间的负性免疫调控作用, 增强机体免疫系统发现肿瘤细胞的能力, 为肿瘤患者提供治疗新策略。

2. ICI 在晚期 NSCLC 中的应用

手术切除癌变组织是早期肺癌的最佳医治方法。因此, 早期 LC 应当力争根治性切除, 从而达到降低肿瘤负荷及肿瘤转移和复发可能。而肺癌因其早期症状的不典型和缺乏筛查手段, 大部分患者发现时已是晚期, 失去手术机会。以往双药化疗标准治疗方案疗效不佳, 同时伴有严重不良反应。当前, 由于 ICIs 的广泛临床应用, 为晚期肺癌患者带来生存希望, 成为无法切除的晚期非小细胞肺癌患者一线及后线治疗方案的一部分。联合化疗、放疗、靶向或单用免疫抑制剂均成为晚期癌症患者延长生命的最佳手段。

2.1. ICI 单药治疗

近年来, 随着免疫治疗的研究深入及不断开展临床实验, ICIs 已替代含铂化疗成为突变基因阴性的晚期 NSCLC 患者的一线治疗方案。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)已批准帕博利珠单抗(pembrolizumab)、阿替利珠单抗作为突变基因阴性的晚期 NSCLC 患者的一线治疗[5]。

KEYNOTE-024 是首个将 PD-1 单抗用于晚期 NSCLC 一线治疗的一项开放标签、III 期随机对照的临床研究。此试验极大改变了驱动基因阴性晚期 NSCLC 患者以往以化学治疗为主的治疗格局。此项试验对 PD-L1 表达水平 $\geq 50\%$ 的驱动基因阴性的晚期 NSCLC 患者, 分别予以帕博利珠单抗单药治疗和含铂双药化疗。结果发现, 帕博利珠单抗较化疗显著延长 PFS (中位 10.3 月 vs 6.0 月, HR = 0.50) 和 OS (中位 30.0 月 vs 14.2 月, HR = 0.63), 显著提高 ORR (44.8% vs 27.8%), 同时三级以上不良反应免疫单药组更低 (31.2% vs 53.3%) [6]。2020 年欧洲肿瘤医学协会会议(ESMO)更新的随访结果显示, 意向治疗人群一线接受帕博利珠单抗单药治疗较接受含铂双药化疗可降低 38% 的死亡风险及 50% 的疾病进展风险, 中位 OS 长达 26.3 月, 明显高于化疗组 (16.3%) [7]。之后, KEYNOTE-042 在中国扩展研究, 将入组患者标准扩大至 PD-L1 表达水平 $\geq 1\%$, 研究中 PD-L1 表达水平 $\geq 50\%$ 接受单药帕博利珠单抗治疗总生存优于化疗组 (20.0 个月 vs 12.2 个月, HR = 0.69; 95% CI: 0.56~0.85; $P < 0.0003$)。而在 PD-L1 表达在 1%~49% 的患者, 帕博利珠单抗单药治疗和化疗中位生存期相差不大 (13.4 个月 vs 12.1 个月, HR = 0.92; 95% CI: 0.77~1.11)。在安全性方面, 帕博利珠单抗组 3 级以上 TRAEs 发生率相较化疗组更低 (18.0% vs 41.0%) [8]。IMpower110 临床实验也证实, 在 PD-L1 高表达 (为肿瘤细胞 $\geq 50\%$ 或肿瘤浸润免疫细胞 $\geq 10\%$) 且 EGFR/ALK 阴性的 IV 期 NSCLC 人群中, 单药阿替利珠单抗组 ORR、中位 PFS 和中位 OS 均优于标准化疗组, 同时阿替利珠单抗组治疗相关的 3~4 级 TRAEs 发生率更低 (12.9% vs 44.1%) [9]。

绝大多数晚期或不可切除的非小细胞癌(NSCLC)患者尽管在疾病发现时进行积极同步放化疗(或序贯放化疗), 但依旧不能阻止病情进展。PACIFIC 研究把 713 名在两个或多个周期的含铂化疗及放疗后没有疾病进展的 III 期非小细胞肺癌患者随机分为 2 组, 一组予以度伐利尤单抗(473 名)、另一组予以安慰剂(236 名)作为巩固治疗。研究显示, 度伐利尤单抗组有效率明显高于安慰剂组 (28.4% vs 16.0%, $P < 0.001$), 同时, 度伐利尤单抗组具有更长久的中位 PFS (16.8 月 vs 5.6 个月, HR = 0.52; 95% CI: 0.42~0.65; $P < 0.001$), 中位至死亡或远处转移时间分别为 23.3 个月 vs 14.6 个月 ($P < 0.001$)。基于本研究, 度伐利尤单抗单药被 FDA 和 NMPA 批准作为不可切除的 III 期 NSCLC 同步放化疗后未进展患者的巩固疗法[10]。

CheckMate 078 是针对 EGFR/ALK 阴性或未知的 IV 期 NSCLC 患者在经过含铂双药化疗期间或之后出现疾病进展的 III 期临床试验。此实验将符合条件的患者随机分为纳武利尤单抗组和多西他赛组。试验数据表明, 纳武利尤单抗组相较多西他赛组临床获益更显著, ORR 分别为 18% vs 4.0%, 且有更长的中位 OS, 分别为 11.9 个月 vs 9.5 个月 (HR = 0.75; 97.7% CI: 0.61~0.93)。CheckMate 078 是首次在以中国为主的人群中进行的 III 期研究, 其最终结果和全球 CheckMate 017 和 057 研究结果相同。同时, 在安全性方面比较发现, 纳武利尤单抗组 3~4 级 TRAEs 的发生率较低多西他赛组更低, 分别为 12% 和 47% [11]。基于本研究结果, 已批准纳武利尤单抗单药用于 EGFR/ALK 阴性、未知 EGFR/ALK 的 IV 期 NSCLC 患

者的二线治疗。RATIONALE 303 是 III 期全球多中心试验, 最终数据表明, 替雷利珠单抗单药用于治疗 EGFR/ALK 阴性、既往接受过含铂方案化疗后 PD 或不可耐受的局部晚期或转移性鳞状 NSCLC 患者的二线或三线治疗, 并且不需要检测 PD-L1 的表达水平[12]。

综上所述, 多个临床试验数据表明, ICI 单药可用于突变基因阴性晚期 NSCLC 一线、二线、三线及局部晚期巩固治疗。并且研究数据证实, 免疫抑制剂单药治疗较化疗显著延长患者生存期的同时, 安全性更大, 不良反应发生率更低。

2.2. ICI 联合其它治疗

对于 PD-L1 高表达患者用 ICI 单药即可达到显著的临床效果, 而表达水平较低或不表达患者 ICI 单药获益并不显著。免疫联合其它治疗, 如化疗、靶向治疗等可扩大受益人群的同时, 提高治疗疗效。

2.2.1. ICI 联合化疗

免疫治疗作为近几年肺癌治疗领域中的新星, 联合化疗也表现出较好的临床效果, 被多种临床指南推荐为突变基因阴性晚期 NSCLC I 级治疗方案, 并且不需要考虑 PD-L1 的表达情况。化疗具有强大的抗癌能力, 因其破坏肿瘤细胞复制功能的能力, 让癌细胞走向坏死。而这些坏死细胞产生的肿瘤抗原, 又可作为引路明灯, 指引免疫系统精准定位并消灭癌细胞。因此, 化疗联合免疫可以提高治疗疗效。

有多个临床试验结果均证实化疗 + 免疫较标准化疗治疗效果更显著。包括 KEYNOTE-189 试验、IMpower132 试验及 Camel 试验等。KEYNOTE-189 研究证实晚期非鳞 NSCLC 患者中, 帕博利珠单抗 + 化疗组较标准化疗疗效效果更显著, PFS 分别为 9.0 个月 vs 4.9 个月($HR = 0.50$; $P < 0.001$), 中位 OS 分别为 22.0 个月 vs 10.6 个月($HR = 0.60$; $P < 0.001$) [13]。随后, KEYNOTE-407 试验在 KEYNOTE-189 试验的基础上纳入晚期鳞状 NSCLC 受试者, 结果证实帕博利珠单抗联合化疗较单纯化疗具有更优的 ORR、PFS 和 OS [14]。帕博利珠单抗联合化疗已被指南推荐为晚期鳞和非鳞状 NSCLC 患者首选的一线治疗方案。III 期 IMpower132 研究的 OS 和 PFS 获益, NMPA 批准阿替利珠单抗联合化疗作为晚期非鳞状 NSCLC 患者的一线治疗方案[15]。ORIENT-11 [16] 试验中的信迪利单抗、RATIONALE 304 [17] 试验中的替雷利珠单抗、GEMSTONE-302 试验中的舒格利单抗显著延长了患者的 PFS 和 OS, 为晚期鳞状/非鳞状 NSCLC 患者提供了更优的有效治疗的选择[18]。其它 III 期临床试验(如 RATIONALE 307 [19]、ORIENT-12 [20]、CAMEL-sq [21]、GEMSTONE-302 [18])证实, 免疫联合化疗相比既往含铂标准化疗方案, 显著延长了我国晚期鳞 NSCLC 患者的生存期。

2.2.2. ICI 联合 CTLA-4 抑制剂

近年来, 双免治疗在治疗晚期 NSCLC 中显示出较好的效果。CheckMate 227 [21] 是首个报道双免联合治疗阳性结果的 III 期临床研究。无论 PD-L1 表达如何, 纳武利尤单抗联合伊匹木单抗较单纯化疗的 OS 均显著获益, 达到主要研究终点。

KEYNOTE-598 比较双免治疗(帕博利珠单抗 + 伊匹木单抗)和免疫抑制剂单药(帕博利珠单抗)在晚期 NSCLC 中的疗效, 结果表明, 两组患者在中位 PFS (8.2 个月 vs 8.4 个月)和 OS (21.4 个月 vs 21.9)相近, 差异无统计学意义。同时, 发现单免疫组较双免疫组 3~5 级不良反应发生率高, 分别为 62.4%和 50.2% [22]。因此, KEYNOTE-598 未能证实双免具有更好的 PFS 和 OS。CheckMate-9LA 研究在纳武利尤单抗联合伊匹木单抗的基础上进一步联合 2 周期化疗, 较单独化疗可以显著改善 OS (15.8 vs. 11.0 个月, $HR = 0.74$)。POSEIDON 研究则探索了度伐利尤单抗联合曲美木单抗及化疗作为晚期 NSCLC 一线治疗的可行性, 研究结果显示, 该联合方案可以带来 PFS 和 OS 获益(mPFS: 6.2 vs. 4.8 个月, $HR = 0.72$; mOS: 14.0 vs. 11.6 个月, $HR = 0.76$)。基于可靠的临床数据, 以上三种治疗方案均被 FDA 批准用于晚期 NSCLC

的一线治疗。

2.2.3. ICI 联合放疗

放疗作为抗肿瘤治疗的一种重要手段,联合免疫治疗或化疗均显现出较好的效果。在 III 期 PACIFIC 试验中[10],对不可切除的 III 期非小细胞肺癌患者在同步放化疗后予以 durvalumab 或安慰剂。最后结果表明 durvalumab 组较安慰剂组获益更明显,ORR 分别为 28.4%和 16.0%($P < 0.001$),中位 PFS 为 16.8 个月 vs 5.6 个月和 OS 为 47.5 个月 vs 29.1 个月。durvalumab 组和安慰剂组的 5 年生存率(95% CI)分别为 42.9%和 33.4%,PFS 为 33.1%和 19.0%。以上数据表明,在放化疗后,durvalumab 具有持续且稳健的 OS 和更长久的 PFS 益处。GEMSTONE-301 试验得出舒格利单抗组较安慰剂组有更持久的中心 PFS (9.0 个月 vs 5.8 个月),同时舒格利单抗组较安慰剂组具有更低的 PD 和死亡风险[23]。而且,不论同步或是序贯放化疗后的患者,都显示出显著的临床获益。基于此项研究,准舒格利单抗已被 NMPA 批准作为治疗不可切除的 III 期 NSCLC 同步或序贯放化疗后未进展的巩固治疗。

2.2.4. ICI 辅助治疗

IMpower-010 是纳入分期在 IB 至 IIIA 期可切除的 NSCLC 患者的全球随机、开放性的 III 期临床研究[24]。其主要目的为评估接受含顺铂辅助化疗后,比较患者接受阿替利珠单抗或最佳支持治疗后的疗效及安全性,其主要研究受试者的 DFS。最后结果表明,在 PD-L1 TC $\geq 1\%$ 的 II 至 III 期患者中,阿替利珠单抗组较最佳支持治疗组,具有更长久的中位 DFS,同时显著减少了复发、死亡的机会。基于本研究结果,阿替利珠单抗单药被 FDA 和 NMPA 批准用于经手术切除、以铂类为基础化疗后,肿瘤细胞 PD-L1 表达 $\geq 1\%$ 的 IIA 至 IIIA 期 NSCLC 患者的辅助治疗。对 IB (≥ 4 cm)至 IIIA 期可切除的 NSCLC 患者,予以术前三周期的纳武利尤单抗联合化疗或单纯化疗,比较两组患者的疗效和安全性。最后数据证明免疫联合化疗比单纯化疗显著提高 pCR 比例及 EFS 获益。

2.2.5. ICI 治疗驱动基因突变阳性晚期 NSCLC

目前所有指南均反对驱动基因突变阳性的晚期 NSCLC 患者一线使用 ICI 单药治疗。一项 II 期临床研究让 EGFR 突变阳性患者接受一线接受帕博利珠单抗单药治疗,其中 73%的患者为 PD-L1 表达强阳性(TPS $\geq 50\%$),但仅有 1 名患者 PR,此研究证实,EGFR 突变阳性患者,一线接受帕博利珠单抗治疗的有效率基本是零,即使 PD-L1 高表达。同时,出现严重不良反应,在研究开始的第六个月有 2 名患者出现因 irAEs 死亡[25]。TATTON 研究用靶向(奥希替尼)联合免疫(度伐利尤单抗)治疗 EGFR 突变 NSCLC 患者,结果发现联合用药后间质性肺病的发病率高达 38%,而单用靶向治疗或免疫治疗后间质性肺炎的发病率显著降低,约为 2.9%和 2.0% [26]。因此,对于 EGFR 突变阳性的 NSCLC 患者建议一线靶向治疗。

虽然对于 EGFR 敏感突变 NSCLC 患者一线采用靶向治疗,但仍有相当一部分患者出现靶向药物耐药继而出现疾病复发情况。对于耐药后疾病复发的后线治疗方案,研究者们经过试验研究发现,EGFR 突变 NSCLC 患者后线用 ICI 单药治疗,其获益并没有优于化疗,而且不良反应发生率较高,因此不支持 ICI 单药治疗。截至当前已有多个文献报道 ICI 联合其它治疗方案的疗效,如抗血管生成药物 + 化疗、ICI + 抗血管生成治疗或 ICI + 化疗 + 抗血管生成治疗等。IMpower150 研究对 EGFR 敏感突变患者予以贝伐珠单抗联合化疗或阿替利珠单抗、贝伐珠单抗联合化疗,结果证实阿替利珠单抗 + 贝伐珠单抗 + 化疗组的生存显著获益[27]。CT18 是评价特瑞普利单抗 + 培美曲塞 + 卡铂治疗 EGFR-TKI 耐药晚期或复发 EGFR 突变 NSCLC 疗效和安全性的一项研究,本研究共纳入了 40 名一线 EGFR-TKI 治疗失败且 T790M 阴性患者,结果发现 ORR 为 50%,DCR 为 87.5%,中位 PFS 为 7.0 个月,显示出免疫 + 化疗为经 TKI 治疗失败的 EGFR 突变患者的后线治疗中良好的应用前景[28]。

3. 免疫治疗疗效预测标记物

尽管免疫检查点抑制剂在肺癌治疗领域中的作用日益凸显, 但仍有相当数量的患者并没有从免疫治疗中获益。研究数据表明, 仅有 15%~20% 的患者对免疫治疗敏感。同时, 免疫治疗具有严重的免疫相关的毒副反应, 免疫相关毒性的发生不仅降低生活质量、增加医疗费用, 严重者可出现死亡。考虑到免疫治疗的特点, 迫切需要开发临床上有用的预测生物标记物, 挑选出对免疫治疗敏感的患者。

3.1. PD-L1 的表达

除了驱动基因突变外, PD-L1 是国家综合癌症网络(NCCN)指南推荐的唯一决定转移性非小细胞肺癌治疗方案的生物标记物[27]。多项研究均证明该生物标记物在 IV 期 NSCLC [10] [28]中有较好的预测能力。大多数试验都表明, PD-L1 的表达水平不仅帮助患者选择治疗方案, 而且可以通过 PD-L1 表达水平[29]来预测免疫治疗的益处程度。虽然 PD-L1 表达是临床上应用最广泛的生物标志物, 但其预测价值并不是绝对的。PD-L1 表达在肿瘤间和肿瘤内的异质性、PD-L1 检测的多样性和用于确定 PDL1 阳性的截断值, 以及肿瘤组织的处理和储存对 PD-L1 分析的影响使其成为一个并不完善的生物标志物[30]。研究表明, 肺活检和相应切除的肿瘤之间、原发和转移部位之间以及不同转移部位之间 PD-L1 的表达差异很大[31]。

3.2. 肿瘤突变负荷(TMB)

癌症的难治性往往被归因于其巨大的基因突变谱系。通常, 癌细胞对常用抗癌药物产生耐药性是与多种基因突变密切相关。众所周知, 肺癌及其主要组织亚型是携带最多体细胞突变的肿瘤类型之一。TMB 定义为肿瘤标本中评估基因外显子区域每兆碱基的突变总数(Mb)。随着突变数量的增加, 新转录蛋白和新抗原的潜在数量也会增加。这种新抗原存在的增加也会增强肿瘤的免疫原性, 并改善患者对免疫检查点抑制的反映的可能性。理论上来说, TMB 越高, 癌细胞越容易被机体免疫系统识别, 启动防御机制, 清除癌细胞。有研究证实, 组织和血液的 TMB 已经在几个肺癌和肿瘤中证明可以预测 ICI 的免疫治疗疗效。PD-L1 表达水平和 TMB 联合检测较 PD-L1 [32]的表达可增加预测能力。

3.3. 循环肿瘤 DNA (CtDNA)

由于检测便捷和外周血液循环快速等优点, 对外周血液循环中的肿瘤衍生物进行分析受到越来越多的关注。在众多循环血液生物标记物分析中, 循环肿瘤 DNA (CtDNA)是最常用的生物标记物[33]。CtDNA 在肺癌 ICI 治疗中的作用目前仅限于检测少数特定的基因组变化。几个商业平台正在提供基于血液的 TMB 分析, 然而, 它们的临床实用性尚未在大型前瞻性试验中得到验证。将连续监测 ctDNA 作为 ICI 反应和疗效预测的生物标志物研究的早期数据显示, ctDNA 与免疫治疗疗效之间有良好的相关性[22]。相信随着未来更大规模的研究开展, 对 ctDNA 的认识会更加深入全面。

4. 总结与展望

免疫治疗改变晚期 NSCLC 治疗格局的同时, 也面临很多挑战。未来应进一步深入探索及研发新型免疫治疗药物、更优的免疫治疗模式, 及加强特殊人群管理。此外, 也应进一步寻找最佳的预测 ICI 疗效, 以期实现个体化的精准免疫治疗。

参考文献

- [1] Bray, F., Laversanne, M., Weiderpass, E. and Soerjomataram, I. (2021) The Ever-Increasing Importance of Cancer as a Leading Cause of Premature Death Worldwide. *Cancer*, 127, 3029-3030. <https://doi.org/10.1002/cncr.33587>

- [2] Herbst, R.S., Morgensztern, D. and Boshoff, C. (2018) The Biology and Management of Non-Small Cell Lung Cancer. *Nature*, **553**, 446-454. <https://doi.org/10.1038/nature25183>
- [3] Sobhani, N., Tardiel-Cyril, D.R., Davtyan, A., Generali, D., Roudi, R. and Li, Y. (2021) CTLA-4 in Regulatory T Cells for Cancer Immunotherapy. *Cancers*, **13**, Article 1440. <https://doi.org/10.3390/cancers13061440>
- [4] Liu, Y., Chen, P., Wang, H., Wu, S., Zhao, S., He, Y., *et al.* (2021) The Landscape of Immune Checkpoints Expression in Non-Small Cell Lung Cancer: A Narrative Review. *Translational Lung Cancer Research*, **10**, 1029-1038. <https://doi.org/10.21037/tlcr-20-1019>
- [5] Ettinger, D.S., Wood, D.E., Aisner, D.L., *et al.* (2022) Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **20**, 497-530.
- [6] Reck, M., Rodríguez-Abreu, D., Robinson, A.G., Hui, R., Csőszi, T., Fülöp, A., *et al.* (2016) Pembrolizumab versus Chemotherapy for Pd-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **375**, 1823-1833. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1606774>
- [7] Reck, M., Rodríguez-Abreu, D., Robinson, A.G., Hui, R., Csőszi, T., Fülöp, A., *et al.* (2021) Five-Year Outcomes with Pembrolizumab versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer with PD-L1 Tumor Proportion Score $\geq$ 50%. *Journal of Clinical Oncology*, **39**, 2339-2349. <https://doi.org/10.1200/jco.21.00174>
- [8] Mok, T.S.K., Wu, Y.L., Kudaba, I., *et al.* (2019) KEYNOTE-042 Investigators. 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. *The Lancet*, **393**, 1819-1830.
- [9] Herbst, R.S., Giaccone, G., de Marinis, F., Reinmuth, N., Vergnenegre, A., Barrios, C.H., *et al.* (2020) Atezolizumab for First-Line Treatment of Pd-L1-Selected Patients with NSCLC. *New England Journal of Medicine*, **383**, 1328-1339. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1917346>
- [10] Antonia, S.J., Villegas, A., Daniel, D., *et al.* (2017) PACIFIC Investigators. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **377**, 1919-1929.
- [11] Wu, Y., Lu, S., Cheng, Y., Zhou, C., Wang, J., Mok, T., *et al.* (2019) Nivolumab versus Docetaxel in a Predominantly Chinese Patient Population with Previously Treated Advanced NSCLC: Checkmate 078 Randomized Phase III Clinical Trial. *Journal of Thoracic Oncology*, **14**, 867-875. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.01.006>
- [12] Xu, J., Kato, K., Raymond, E., Hubner, R.A., Shu, Y., Pan, Y., *et al.* (2023) Tislelizumab plus Chemotherapy versus Placebo plus Chemotherapy as First-Line Treatment for Advanced or Metastatic Oesophageal Squamous Cell Carcinoma (RATIONALE-306): A Global, Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Study. *The Lancet Oncology*, **24**, 483-495. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(23\)00108-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(23)00108-0)
- [13] Gandhi, L., Rodríguez-Abreu, D., Gadgeel, S., Esteban, E., Felip, E., De Angelis, F., *et al.* (2018) Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **378**, 2078-2092. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1801005>
- [14] Paz-Ares, L., Luft, A., Vicente, D., Tafreshi, A., Gümüş, M., Mazières, J., *et al.* (2018) Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **379**, 2040-2051. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1810865>
- [15] Nishio, M., Barlesi, F., West, H., Ball, S., Bordoni, R., Cobo, M., *et al.* (2021) Atezolizumab plus Chemotherapy for First-Line Treatment of Nonsquamous NSCLC: Results from the Randomized Phase 3 Impower132 Trial. *Journal of Thoracic Oncology*, **16**, 653-664. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.11.025>
- [16] Yang, Y., Zhou, H. and Zhang, L. (2020) Response to Letter to the Editor: 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 (Orient-11). *Journal of Thoracic Oncology*, **15**, e191-e192. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.09.028>
- [17] Lu, S., Wang, J., Yu, Y., Yu, X., Hu, Y., Ai, X., *et al.* (2021) Tislelizumab plus Chemotherapy as First-Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous NSCLC (RATIONALE 304): A Randomized Phase 3 Trial. *Journal of Thoracic Oncology*, **16**, 1512-1522. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.05.005>
- [18] Zhou, C., Wang, Z., Sun, Y., Cao, L., Ma, Z., Wu, R., *et al.* (2022) Sugemalimab versus Placebo, in Combination with Platinum-Based Chemotherapy, as First-Line Treatment of Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (GEMSTONE-302): Interim and Final Analyses of a Double-Blind, Randomised, Phase 3 Clinical Trial. *The Lancet Oncology*, **23**, 220-233. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00650-1](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00650-1)
- [19] Wang, J., Lu, S., Yu, X., Hu, Y., Sun, Y., Wang, Z., *et al.* (2021) Tislelizumab plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone as First-Line Treatment for Advanced Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *JAMA Oncology*, **7**, 709-717. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.0366>
- [20] Zhou, C., Wu, L., Fan, Y., Wang, Z., Liu, L., Chen, G., *et al.* (2021) 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). *Journal of Thoracic Oncology*, **16**, 1501-1511. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.04.011>
- [21] Ren, S., Chen, J., Xu, X., Jiang, T., Cheng, Y., Chen, G., *et al.* (2022) Camrelizumab plus Carboplatin and Paclitaxel as First-Line Treatment for Advanced Squamous NSCLC (CameL-Sq): A Phase 3 Trial. *Journal of Thoracic Oncology*, **17**, 544-557. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.11.018>
- [22] Hellmann, M.D., Paz-Ares, L., Bernabe Caro, R., Zurawski, B., Kim, S., Carcereny Costa, E., *et al.* (2019) Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **381**, 2020-2031. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1910231>
- [23] Zhou, Q., Chen, M., Jiang, O., Pan, Y., Hu, D., Lin, Q., *et al.* (2022) 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. *The Lancet Oncology*, **23**, 209-219. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00630-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00630-6)
- [24] Felip, E., Altorki, N., Zhou, C., Csősz, T., Vynnychenko, I., Goloborodko, O., *et al.* (2021) Adjuvant Atezolizumab after Adjuvant Chemotherapy in Resected Stage IB-III A Non-Small-Cell Lung Cancer (IMpower010): A Randomised, Multicentre, Open-Label, Phase 3 Trial. *The Lancet*, **398**, 1344-1357. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)02098-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02098-5)
- [25] Lisberg, A., Cummings, A., Goldman, J.W., Bornazyan, K., Reese, N., Wang, T., *et al.* (2018) A Phase II Study of Pembrolizumab in EGFR-Mutant, PD-L1+, Tyrosine Kinase Inhibitor Naïve Patients with Advanced NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*, **13**, 1138-1145. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.03.035>
- [26] Oxnard, G.R., Yang, J.C., Yu, H., Kim, S., Saka, H., Horn, L., *et al.* (2020) TATTON: A Multi-Arm, Phase IB Trial of Osimertinib Combined with Selumetinib, Savolitinib, or Durvalumab in EGFR-Mutant Lung Cancer. *Annals of Oncology*, **31**, 507-516. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.01.013>
- [27] Socinski, M.A., Jotte, R.M., Cappuzzo, F., Orlandi, F., Stroyakovskiy, D., Nogami, N., *et al.* (2018) Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *New England Journal of Medicine*, **378**, 2288-2301. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1716948>
- [28] Zhang, S., Yang, L., Yang, Y., Yang, G., Xu, H., Niu, X., *et al.* (2023) The Efficacy and Safety of Chemo-Free Therapy in Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor-Resistant Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Single-Arm, Phase II Study. *Cancer Medicine*, **12**, 19438-19448. <https://doi.org/10.1002/cam4.6545>
- [29] Chaudhuri, A.A., Chabon, J.J., Lovejoy, A.F., Newman, A.M., Stehr, H., Azad, T.D., *et al.* (2017) Early Detection of Molecular Residual Disease in Localized Lung Cancer by Circulating Tumor DNA Profiling. *Cancer Discovery*, **7**, 1394-1403. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-17-0716>
- [30] Fridman, W.H., Zitvogel, L., Sautès-Fridman, C. and Kroemer, G. (2017) The Immune Contexture in Cancer Prognosis and Treatment. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **14**, 717-734. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.101>
- [31] Gandara, D.R., Paul, S.M., Kowanetz, M., Schleifman, E., Zou, W., Li, Y., *et al.* (2018) Blood-Based Tumor Mutational Burden as a Predictor of Clinical Benefit in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Treated with Atezolizumab. *Nature Medicine*, **24**, 1441-1448. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0134-3>
- [32] Aguilar, E.J., Ricciuti, B., Gainor, J.F., Kehl, K.L., Kravets, S., Dahlberg, S., *et al.* (2019) Outcomes to First-Line Pembrolizumab in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer and Very High PD-L1 Expression. *Annals of Oncology*, **30**, 1653-1659. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz288>
- [33] Bakos, O., Lawson, C., Rouleau, S. and Tai, L. (2018) Combining Surgery and Immunotherapy: Turning an Immunosuppressive Effect into a Therapeutic Opportunity. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **6**, Article 86. <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0398-7>