



## · 专家述评 ·



苏春霞，同济大学附属上海市肺科医院肿瘤科主任医师、教授、博士研究生导师。长期从事肺部肿瘤的临床诊治及研究工作，聚焦肺癌免疫治疗、抗血管生成治疗及耐药机制与对策、肺癌精准靶向治疗及全程管理策略。主持国家自然科学基金3项、中国科学技术协会“十三五”前期研究课题1项、申康新兴前沿联合攻关项目1项、上海市科学技术委员会面上项目3项、上海市卫生健康委员会科研项目1项等课题10余项；作为主要研究者或次要研究者主持或参与国际及国内多中心临床研究20余项。曾获国家科技进步奖二等奖、上海市科学技术进步奖一等奖、上海市科学技术普及二等奖、上海市抗癌科技奖（科普奖）、上海市科普教育创新二等奖、上海市抗癌科技奖一等奖、第四届上海“医树奖”临床医学科技创新奖一等奖等。入选上海市优秀学术带头人，获上海市优秀杰出青年医师、上海市五四青年奖章、国之名医优秀风范奖等荣誉称号。主编或主译专著7部，获得专利2项。以第一作者或通信作者（含共同）在*Lancet Respiratory Medicine*、*Journal of Thoracic Oncology*、*European Journal of Cancer*、*International Journal of Cancer*、*Cancer Immunology Immunotherapy*、*Translational Lung Cancer Research*、*Lung Cancer*等期刊发表论文50余篇。

## 2022年度肺癌领域重要临床研究进展

苏春霞，周彩存

同济大学附属上海市肺科医院肿瘤科，上海 200433

〔摘要〕肺癌仍然是中国发病率和死亡人数最高的恶性肿瘤，其中，非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）约占80%以上。围手术期NSCLC辅助免疫治疗和新辅助免疫治疗相关临床研究推陈出新。靶向治疗方面，罕见及难治性肺癌靶点探索和药物研发持续推进，抗体药物偶联物的研发方兴未艾，有望开辟肺癌诊疗新途径。NSCLC诊疗逐渐步入精准化、规范化时代。在晚期NSCLC患者免疫治疗方面，免疫联合新方案有望进一步提高疗效。本文回顾2022年度NSCLC治疗领域的临床进展，阐述现阶段面临的问题和挑战，并探讨未来发展方向。

〔关键词〕非小细胞肺癌；围手术期；靶向治疗；免疫治疗

中图分类号：R734.2 文献标志码：A DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2023.03.004

**Important clinical research progress in lung cancer in 2022** SU Chunxia, ZHOU Caicun (Department of Medical Oncology, Shanghai Pulmonary Hospital, Tongji University, Shanghai 200433, China)

Correspondence to: ZHOU Caicun, E-mail: caicunzhour@163.com.

〔Abstract〕 Lung cancer remains the malignant tumor with the highest morbidity and mortality in China, among which non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for more than 80%. Clinical studies related to adjuvant immunotherapy and neoadjuvant immunotherapy in perioperative NSCLC have been updated. In terms of targeted therapy, the research and development of drugs for rare and difficult-to-treat targets continues to be hot, and the research and development of antibody-drug conjugate gradually becomes

基金项目：国家自然科学基金面上项目（82072568）。

第一作者：苏春霞（ORCID: 0000-0003-1632-9487），博士，主任医师、教授。

通信作者：周彩存（ORCID: 0000-0002-1072-9941），博士，主任医师、教授，E-mail: caicunzhour@163.com。

hot, which is expected to open a new track for the diagnosis and treatment of lung cancer. Rare target diagnosis and treatment of NSCLC has gradually entered an era of precision and standardization. In terms of immunotherapy for patients with advanced NSCLC, the new regimen of combined immunotherapy is expected to further improve the efficacy. This review, with the focus on advanced NSCLC, summarized the development of NSCLC, discussed current problems and challenges, and proposed prospects on future directions.

[ Key words ] Non-small cell lung cancer; Perioperative period; Targeted therapy; Immunotherapy

近年来肺癌临床研究飞速发展, 以免疫治疗药物、靶向药物为代表的新药不断涌现, 临床肺癌治疗理念和治疗方案不断创新。笔者盘点2022年度肺癌领域的重要研究进展, 总结如下。

## 1 围手术期非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 治疗进展

### 1.1 围手术期免疫治疗

#### 1.1.1 辅助免疫治疗

IMpower010研究<sup>[1]</sup>是首个证实含铂药物化疗后辅助免疫治疗显著改善早期NSCLC术后无病生存期 (disease-free survival, DFS) 的Ⅲ期临床试验。在2022年世界肺癌大会 (World Conference on Lung Cancer, WCLC) 上, IMpower010研究更新了总生存期 (overall survival, OS) 数据, 中位随访时间45.3个月时, 阿替利珠单抗辅助免疫治疗对比最佳支持治疗显著延长程序性死亡 [ 蛋白 ] 配体-1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 阳性肿瘤细胞 $\geq 1\%$ 的Ⅱ~ⅢA期NSCLC患者的OS [ 风险比 (hazard ratio, HR) = 0.71, 95% CI: 0.49~1.03 ], PD-L1阳性肿瘤细胞 $\geq 50\%$ 人群的OS改善更为突出 (HR = 0.42, 95% CI: 0.23~0.78)。经额外13个月的生存随访, 阿替利珠单抗作为NSCLC辅助治疗总体耐受性良好, 未发现新出现的安全性信号。阿替利珠单抗已是目前PD-L1阳性肿瘤细胞 $\geq 1\%$ 的Ⅱ~ⅢA期NSCLC患者术后辅助免疫治疗的标准方案。

PEARLS/KEYNOTE-091研究<sup>[2-3]</sup>是一项针对完全切除的ⅠB~ⅢA期NSCLC人群的全球多中心、随机、三盲Ⅲ期临床试验, 旨在评估早期肺癌患者使用帕博利珠单抗辅助治疗的效果。2022年欧洲肿瘤内科学会 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 年会公布的中期结果<sup>[4]</sup>显示, 帕博利珠单抗辅助治疗显著延长总

人群的DFS至53.6个月, 而安慰剂组为42.0个月 (HR = 0.76,  $P = 0.0014$ )。在晚期NSCLC中, PD-L1表达与帕博利珠单抗单药治疗的获益呈正相关。然而出乎意料的是, 帕博利珠单抗并没有为该研究中PD-L1阳性肿瘤比例评分 (tumor proportion score, TPS)  $\geq 50\%$ 的早期NSCLC人群带来显著DFS获益 (HR = 0.82,  $P = 0.14$ )。这可能是由于安慰剂组的疗效超出预期, 以及PD-L1 TPS  $\geq 50\%$ 人群的样本量相对较小, 导致两组差异无统计学意义。对于这部分人群, 还需要后续更长时间的随访和疗效分析以确定DFS是否存在差异。

#### 1.1.2 新辅助免疫治疗

NADIM II研究<sup>[5]</sup>是一项在ⅢA期NSCLC患者中进行的多中心、随机对照Ⅱ期临床试验, 旨在评估纳武利尤单抗+化疗对比化疗用于可切除NSCLC的新辅助治疗效果, 患者接受3个周期的新辅助卡铂和紫杉醇联合纳武利尤单抗治疗, 术后纳武利尤单抗辅助治疗半年。2022年WCLC报道了24个月无进展生存 (progression-free survival, PFS) 率和OS率数据, 纳武利尤单抗联合化疗组和化疗组的24个月PFS率分别为67.3% (95% CI: 55.5%~81.6%) 和52.6% (95% CI: 36.8%~75.2%) (HR = 0.56, 95% CI: 0.28~1.15), 24个月OS率分别为85.3% (95% CI: 75.7%~96.1%) 和64.8% (95% CI: 47.4%~86.4%) (HR = 0.37, 95% CI: 0.14~0.93)。

总的来说, NADIM II研究是第一项证明新辅助免疫治疗联合化疗为可切除ⅢA期NSCLC患者带来OS获益的临床研究, 证实了纳武利尤单抗联合铂类药物化疗可以改善患者的24个月PFS率和OS率, 不良反应可耐受, 不影响手术可行

性。该策略仍需在大型Ⅲ期试验中进一步验证。

## 1.2 围手术期靶向治疗

### 1.2.1 辅助靶向治疗

ADAURA研究<sup>[6]</sup>是一项随机、双盲的Ⅲ期临床试验,旨在评估IB~ⅢA期伴表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, *EGFR*)敏感突变的NSCLC患者手术完全切除±辅助化疗后奥希替尼辅助治疗的效果和安全性。首次分析结果显示,在上述患者中,奥希替尼显著降低了疾病的复发或死亡风险(DFS: HR=0.20,  $P<0.001$ )。在2022年ESMO年会中,ADAURA研究公布了在更长随访和用药后奥希替尼辅助治疗的效果及安全性数据:与2020年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)年公布的数据相比,奥希替尼辅助靶向治疗显示出持续的DFS改善。在总体人群(ⅠB~ⅢA期)中,奥希替尼组的中位DFS为65.8个月,安慰剂组为28.1个月,降低了73%的疾病复发或死亡风险(HR=0.27),并且在所有预设亚组中都观察到了奥希替尼相对于安慰剂的DFS获益。

EVAN研究<sup>[7]</sup>是一项随机、开放的Ⅱ期临床试验,旨在评估厄洛替尼对比长春瑞滨/顺铂用于R0切除*EGFR*突变的ⅢA期NSCLC患者辅助治疗的效果和安全性。2022年更新的OS数据显示,在意向治疗(intention-to-treat, ITT)人群和符合方案(per-protocol, PP)人群中,厄洛替尼组的5年DFS率分别为48.2%和46.2%(化疗组由于疾病进展或删失,5年DFS率不可评估)。与化疗组相比,ITT人群(HR=0.38)和PP人群(HR=0.46)中厄洛替尼组的DFS均得到显著改善。厄洛替尼组和化疗组的中位OS分别为84.2和61.1个月(HR=0.318),5年OS率分别为84.8%和51.1%;无论是ITT人群(HR=0.373)还是PP人群(HR=0.375),OS都显著延长。该研究是首个报道*EGFR*-酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)辅助治疗取得OS获益的临床研究,其结果有待Ⅲ期临床试验的验证。

### 1.2.2 新辅助靶向治疗

2019年发表的EMERGING-CTONG 1103 Ⅱ

期临床试验<sup>[8]</sup>发现,与吉西他滨+顺铂化疗相比,厄洛替尼新辅助治疗虽然显著延长PFS,但并未显著改善OS和客观缓解率(objective response rate, ORR)。NEOS研究<sup>[9]</sup>是一项Ⅱ期单臂临床试验,旨在评估奥希替尼作为新辅助治疗在*EGFR*突变的Ⅱ~ⅢB期NSCLC患者中的疗效和安全性。参与者在术前接受6周奥希替尼新辅助治疗。2022年欧洲肺癌大会更新的数据显示,完成6周新辅助治疗的38例患者中,ORR为71.1%,疾病控制率(disease control rate, DCR)为100%。32例患者接受手术治疗,30例实现了R0切除;28例病理学检查可评价的患者中病理学显著缓解率为11%,其中1例患者(4%)达到病理学完全缓解,13例(46%)病理学缓解率 $\geq 50\%$ 。奥希替尼新辅助治疗的耐受性良好,常见的不良反应与既往报道基本一致,包括皮疹(50%)、腹泻(30%)及口腔溃疡(30%)。治疗期间没有发生非预期的不良反应,保证了患者可以及时接受手术。

上述研究结果提示,Ⅲ期NSCLC可能从新辅助靶向治疗中获益。目前多项新辅助靶向治疗的研究正在进行中,其中NeoADAURA研究(NCT04351555)<sup>[10-11]</sup>为全球多中心Ⅲ期临床试验,旨在评估奥希替尼单药或联合化疗或单纯化疗作为新辅助治疗在*EGFR*突变可切除的Ⅱ~ⅢB期NSCLC患者中的有效性和安全性。我们仍需进一步探索新辅助靶向治疗包括时长在内的最佳方案。

## 2 晚期NSCLC靶向治疗进展

### 2.1 *EGFR*

#### 2.1.1 *EGFR*点突变

FURLONG研究是一项多中心、Ⅲ期随机对照临床试验,对比伏美替尼和吉非替尼一线治疗*EGFR*敏感突变的局部晚期或转移性NSCLC患者的疗效和安全性。2022年欧洲肺癌大会公布的结果<sup>[12]</sup>显示,伏美替尼治疗组由独立评审委员会(independent review committee, IRC)评估的PFS为20.8个月,相比吉非替尼组的11.1个月取得显著改善(HR=0.44, 95% CI: 0.34~0.58,  $P<0.0001$ )。2022年ASCO公布了FURLONG研究中基线伴有中枢神经系统(central nervous

system, CNS) 转移人群的结果<sup>[13]</sup>, 其中位PFS在伏美替尼和吉非替尼组分别为20.8和9.8个月(HR=0.40, 95% CI: 0.23~0.71,  $P=0.0011$ ), 伏美替尼降低了60%的CNS疾病进展或死亡风险。FURLONG研究的优异结果为伏美替尼一线治疗EGFR敏感突变的晚期NSCLC中国人人群带来了高级别的循证医学证据。

在临床前模型中, EGFR/人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 双重阻断已被证明可以逆转奥希替尼耐药。2022年WCLC公布了一项单臂、多中心、开放标签的I b/II期试验的结果<sup>[14]</sup>。该研究旨在确定奥希替尼、昔妥珠单抗和曲妥珠单抗三药联合治疗经奥希替尼治疗后进展的EGFR突变的转移性NSCLC患者的2期推荐剂量、安全性、耐受性和初步疗效。结果显示, 联合方案安全性可控, 疾病部分缓解或稳定的可评估参与者比例为62.5%(5/8)。1例具有EGFR p.L861Q突变的参与者实现了部分缓解(肿瘤缩小56%, 持续5.5个月), 并且在最高剂量水平治疗的2例参与者中都观察到肿瘤缩小(EGFR 19外显子缺失的参与者肿瘤缩小27%, EGFR p.L858R突变的参与者肿瘤缩小16%)。该联合方案可能对奥希替尼耐药人群有效。

目前, 三代EGFR-TKI已成为晚期EGFR突变的NSCLC患者的标准一线治疗方案, 越来越多的三代EGFR-TKI药物涌入市场, 接受三代EGFR-TKI治疗的患者耐药后的管理方案仍有待进一步探索。

### 2.1.2 EGFR ex20ins

传统化疗、免疫治疗及现有的EGFR-TKI对EGFR外显子20插入突变(EGFR ex20ins)患者疗效均不佳, 亟待寻找新的靶向药物以提高患者的生存获益。

CLN-081是一款以吡咯并嘧啶结构为母环的TKI类药物, 相较于其他EGFR 20ins靶向药物最大的不同在于其具有EGFR突变的广泛适应性和更高的突变选择性, 具有更大的临床治疗窗口。2022 ASCO年会公布了其I/IIa期试验的最新数据<sup>[15]</sup>, 结果显示, CLN-081治

疗的ORR为38.4%,  $\geq 3$ 级治疗相关不良事件(treatment-related adverse events, TRAE)包括贫血(10%)、天冬氨酸转氨酶升高(4%)及腹泻(3%)等, 因不良反应导致治疗暂停、降低剂量和终止治疗的比例分别为33%、14%和8%。

舒沃替尼是中国自主研发的、针对多种EGFR突变亚型的高选择性EGFR-TKI, 药代动力学曲线平稳, 药物峰值和谷值差值小(约2倍), 人体内半衰期约为50 h, 有利于舒沃替尼在体内对靶点持续抑制, 同时降低由于药物峰值浓度过高带来的不良反应发生率<sup>[16]</sup>。

2022年ESMO和2022年中国临床肿瘤学会年会公布了舒沃替尼首个中国注册研究WU-KONG6的初步结果<sup>[17]</sup>。在既往接受过含铂药物化疗的EGFR ex20ins突变型的晚期NSCLC患者的总体人群中, 舒沃替尼组ORR为59.8%, 基线伴脑转移患者的ORR为48.4%, 近环端(对应于氨基酸767至772)插入突变和远环端(对应于氨基酸773至775)插入突变患者的ORR分别为62%和50%。整体而言, 舒沃替尼单药治疗的ORR表现优异。在安全性方面, 舒沃替尼不良反应类型与传统EGFR-TKI类似, 且以1~2级为主。舒沃替尼凭借着卓越的疗效与安全性成为肺癌领域首个也是目前唯一获得中、美“突破性疗法认定”的国产创新药。随着舒沃替尼、莫博替尼、埃万妥单抗等药物的相继问世, EGFR ex20ins突变患者将有更多的治疗选择。

## 2.2 MET

SAVANNAH研究<sup>[18]</sup>是一项II期单臂试验, 评估在奥希替尼治疗进展后、EGFR突变伴MET高表达和(或)MET扩增的局部晚期或转移性NSCLC患者中, 赛沃替尼联合奥希替尼的疗效及安全性。2022年WCLC公布的研究结果显示, 在所有患者中, ORR为32%(95% CI: 26%~39%), 中位缓解持续时间(duration of response, DoR)为8.3个月(95% CI: 6.9~9.7), 中位PFS为5.3个月(95% CI: 4.2~5.8)。在符合高MET异常水平阈值的患者中, ORR为49%(95% CI: 39%~59%), 中位DoR为9.3个月(95% CI: 7.6~10.6), 中位PFS

为7.1个月(95% CI: 5.3~8.0)。该研究结果进一步证实MET扩增/高表达是三代EGFR-TKI奥希替尼治疗耐药的原因所在,赛沃替尼和奥希替尼联合治疗可能为这一耐药人群带来希望。

抗体药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC)一般是通过特定连接头连接的特异性单克隆抗体和高杀伤性细胞毒性药物,其目的是“瞄准”目标肿瘤细胞,更精准地运输小分子细胞毒性药物。其既具有小分子细胞毒性药物的肿瘤杀伤特性,又能够选择性地降低该类药物脱靶的不良反应,更高效地发挥药物的治疗作用<sup>[19]</sup>。

维汀-特立妥珠单抗(telisotuzumab vedotin, Teliso-V)是新型针对c-MET蛋白的ADC,可将细胞毒性有效载荷(微管相关抑制剂)递送到c-MET高表达的肿瘤细胞中。其I/IIb期试验(NCT02099058)<sup>[20]</sup>探索Teliso-V联合奥希替尼在奥希替尼治疗失败的c-MET过表达非鳞NSCLC中的安全性、药代动力学及初步疗效。2022年ASCO年会报道的数据显示,Teliso-V联合奥希替尼治疗的耐受性良好,Teliso-V治疗期间出现的TRAE和≥3级不良反应分别为22例(88%)和8例(32%)。周围感觉神经病变、恶心和周围水肿是与Teliso-V相关的主要不良反应,总体安全性与Teliso-V单药治疗相似。在25例入组患者中疗效可评估的19例患者ORR为58%,显示出联合治疗的良好效果。

### 2.3 HER2

Trastuzumab-deruxtecan(DS-8201, T-DXd)是目前炙手可热的靶向HER2的ADC,其是曲妥珠单抗和依沙替康衍生物通过肽链构成的复合药物,用于治疗HER2突变的转移性、复发性或不可切除的实体肿瘤。既往DESTINY-Lung01研究<sup>[21]</sup>的结果表明,T-DXd在超过半数既往接受过治疗的HER2突变的转移性NSCLC患者中显示出强大且稳健的肿瘤缓解效果。T-DXd用于HER2突变的NSCLC患者后线治疗的ORR为55%,中位PFS和OS分别达到8.2和17.8个月,中位DoR为8.2个月。

2022年3月,DESTINY-Lung02研究<sup>[22]</sup>结果公布,该研究旨在评估T-DXd治疗HER2突变的

转移性或不可切除NSCLC患者的疗效和安全性。结果显示,T-DXd治疗HER2突变的NSCLC患者的ORR为55%,中位DoR为9.3个月,中位PFS为8.2个月,中位OS为17.2个月。基于临床试验DESTINY-Lung02的阳性结果,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)于2022年宣布T-DXd扩展适应证,用于治疗此前接受过一种系统性治疗的、携带HER2突变的无法切除或转移性NSCLC患者。T-DXd也因此成为用于HER2突变NSCLC的首款药物<sup>[23]</sup>。

目前,国际上正在开展III期临床试验DESTINY-Lung04,旨在探索一线治疗中T-DXd对比免疫治疗联合化疗的效果与安全性。另外,在中国开展的DESTINY-Lung05注册临床研究正尝试在中国人群中重复DESTINY-Lung01、02的研究结果,以支持T-DXd在中国人群中的应用。

### 2.4 KRAS

KRAS突变在整体NSCLC中突变比例可达25%<sup>[24-25]</sup>。索托拉西布的出现为靶向治疗KRAS G12C突变的NSCLC带来了曙光,由此开启了靶向KRAS突变治疗的大门。阿达格拉西布是一种新的口服KRAS G12C突变高度选择性不可逆抑制剂,相比于索托拉西布具有更长的半衰期(23 h vs 5 h)。

2022年6月,KRYSTAL-1研究<sup>[26]</sup>结果公布,该研究评估阿达格拉西布治疗携带KRAS G12C突变的实体瘤患者的疗效及安全性。结果显示,对于其中的NSCLC队列,其ORR达42.9%,DCR为79.5%,中位PFS为6.5个月(95% CI: 4.7~8.4),中位OS为12.6个月(95% CI: 9.2~19.2)。在安全性方面,3级及以上不良反应发生率达44.8%,以胃肠道不良反应、肝肾功能障碍和乏力为主。考虑到KRAS突变的NSCLC患者多有脑转移,且临床前研究证实阿达格拉西布具有良好的进入CNS的能力,研究者回顾性地选取了队列中具有中枢神经系统转移的患者进行亚组分析,结果显示,颅内病灶的ORR可达33.3%;在颅内病灶缓解的患者中,中位颅内病灶的DoR可达11.2个月;在整个队列中,中位颅内病灶PFS可达5.4个月。

与Ⅱ期试验CodeBreak100的结果相比,阿达格拉西布与索托拉西布单药对于晚期不可手术KRAS G12C突变NSCLC的后线治疗具有相似的疗效,均能有效地抑制肿瘤生长使患者获益。在不良反应方面,索托拉西布表现更优。而在颅内病灶的控制上,阿达格拉西布显示出明显优于索托拉西布的疗效(ORR: 33.3% vs 13.0%),提示阿达格拉西布对于CNS转移患者的适用性<sup>[27]</sup>。

2022年WCLC发布了Ⅰb期CodeBreak100/101剂量探索试验的结果<sup>[28]</sup>,探索索托拉西布联合免疫治疗的效果。基于靶向联合免疫治疗的前期安全数据,设计使用低剂量索托拉西布诱导治疗,再进行巩固治疗以减轻不良反应。结果显示,作为免疫疗法的导入治疗,索托拉西布在KRAS G12C突变的NSCLC患者中表现出持久的临床疗效,其联合免疫疗法的OS达15.7个月。但联合治疗的肝毒性也不容忽视,研究中常见的3~4级TRAE发生率为59%。所以,联合治疗方案最终能否取得PFS和OS获益还有待更多数据披露。

### 2.5 间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)

在ALK阳性NSCLC患者的临床实践和相关研究中,第2代ALK-TKI阿来替尼的疗效与安全性已得到充分验证。ALESIA试验<sup>[29]</sup>是评估阿来替尼对比克唑替尼在亚洲ALK阳性晚期NSCLC患者中疗效的研究,既往的初步分析提示阿来替尼可改善这部分患者的PFS,在2022年ESMO年会上研究者公布了ALESIA试验的5年随访数据。阿来替尼组的中位PFS为41.6个月,克唑替尼组为11.1个月,差异有统计学意义(HR=0.33, 95% CI: 0.23~0.49)。对于存在基线CNS转移的患者,阿来替尼和克唑替尼组的中位PFS分别为42.3和9.2个月;对于不存在基线CNS转移的患者,阿来替尼和克唑替尼组的中位PFS分别为41.6和12.7个月。针对既往未经治疗的ⅢB/Ⅳ期ALK阳性的NSCLC亚洲患者,阿来替尼作为一线治疗依然存在显著的临床获益,与全球ALEX研究<sup>[30]</sup>的结果一致。此外,阿来替尼可有效地控制患者的CNS转移病灶进展,且安全性整体可控,支持阿来替尼作为亚洲患者的标准一

线治疗。

依奉阿克(envonalkib, Env)是一种新型小分子ALK/ROS1/c-MET抑制剂,具有CNS渗透性。对于ALK阳性NSCLC患者,Env耐受性良好且具备抗肿瘤活性。TQ-B3139-Ⅲ-01试验<sup>[31]</sup>旨在评估在未接受过ALK抑制剂治疗的晚期ALK阳性的NSCLC患者中,Env对比克唑替尼的疗效和安全性。2022年ESMO年会报道主要终点的分析结果显示,在Env组中,IRC评估的中位PFS未达到;在克唑替尼组中,IRC评估的中位PFS为11.89个月,差异有统计学意义(HR=0.46, 95% CI: 0.32~0.66,  $P<0.0001$ )。IRC针对PFS进行的亚组分析显示,每个亚组中Env的疗效均优于克唑替尼。安全性分析显示,Env组和克唑替尼组的TRAE发生率分别为99.24%和98.5%,≥3级TRAE发生率分别为51.91%和40.60%。两组较常见的TRAE包括腹泻、呕吐、谷丙转氨酶升高和谷草转氨酶升高等,安全性总体可控,未发现新的安全性信号。对于ALK阳性且未经ALK-TKI治疗的晚期或转移性NSCLC患者,Env相比克唑替尼可显著改善患者的PFS和ORR,且在控制CNS转移方面表现突出,Env的安全性可控。上述研究结果提示Env可作为ALK阳性且未经ALK-TKI治疗的晚期或转移性NSCLC患者的新治疗药物。

目前全球范围内,ALK-TKI呈现“三代同堂”的积极态势。更加高效低毒的新一代ALK抑制剂及联合治疗模式,有望进一步提升ALK阳性NSCLC患者的生存获益。

随着肿瘤治疗逐渐进入精准治疗时代,NSCLC的靶向治疗一直是备受关注的热点话题。2022年度肺癌靶向治疗总体上取得了一定进展,但仍有很多问题需要解决,包括KRAS G12C、EGFR ex20in等领域的靶向治疗尚处于起步阶段,靶向药物还存在很大的提升空间;对于靶向药物耐药后的标准治疗策略,虽然已经有了部分循证医学证据,但仍需要更多数据的支撑,有待进一步研究。

## 3 晚期NSCLC免疫治疗进展

### 3.1 免疫治疗联合化疗

越来越多的临床研究提示免疫治疗联合化疗

可显著改善晚期NSCLC患者的疗效和生存。然而真实世界中, 40%以上NSCLC患者因体能状态较差 [美国东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 体能状态评分 $\geq 2$ ] 或存在多种并发症, 因而对联合治疗的耐受性较差。

IPSOS研究 (NCT03191786) [32] 是一项Ⅲ期全球多中心随机对照试验, 旨在评价在不适合一线含铂双药化疗的患者中, 阿替利珠单抗与单药化疗的疗效、安全性和患者报告的结局。2022年ESMO年会上公布的主要研究终点显示, 阿替利珠单抗组的中位OS显著优于化疗组 (10.3个月 vs 9.2个月, HR=0.78,  $P=0.028$ )。阿替利珠单抗组与健康相关的生活质量功能评分 [欧洲癌症研究与治疗组织 (European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC) QLQ-C30和OLQ-LC13] 保持稳定; 与化疗相比, 阿替利珠单抗组胸痛显著改善 (HR=0.51)。阿替利珠单抗组发生3~4级TRAE的患者比例较低 (16.3% vs 33.3%)。IPSOS是首个显示阿替利珠单抗一线治疗改善预后较差、无EGFR和ALK改变 (无论组织学、PD-L1状态和ECOG功能评分如何) 的NSCLC人群OS的前瞻性研究, 为这一人群的免疫一线用药提供了数据佐证。

KEYNOTE-189/407研究探索帕博利珠单抗联合化疗在初治非鳞癌或鳞癌晚期NSCLC患者中的疗效及安全性, 两项研究的5年随访更新数据也在2022年ESMO年会上公布。KEYNOTE-189 (非鳞癌) 研究 [33] 结果显示, 免疫治疗组与单纯化疗组相比, 中位OS分别为22.0和10.6个月 (HR=0.60), 5年OS率分别为19.4%和11.3%; 中位PFS分别为9.0和4.9个月 (HR=0.50); 3级及以上不良反应发生率分别为72.8%和67.3%。KEYNOTE-407 (鳞癌) 研究 [34] 结果显示, ITT人群的中位OS分别为17.2和11.6个月 (HR=0.71), 5年OS率分别为18.4%和9.7%, 3级及以上不良反应发生率分别为74.8%和70.0%。这些研究数据继续支持帕博利珠单抗联合含铂双药治疗作为驱动基因突变阴性的晚期NSCLC患者

的一线标准治疗。

### 3.2 双免疫联合治疗

POSEIDON研究 [35] 是一项探索度伐利尤单抗联合疗法在晚期NSCLC患者中的安全性和疗效的全球多中心Ⅲ期试验。2022年ESMO年会公布的4年随访结果展现出免疫治疗的长生存优势。与化疗相比, 度伐利尤单抗 (D) + 替雷利珠单抗 (T) + 化疗可给患者带来OS获益 (HR=0.75)。D+T+化疗三联疗法的ORR为45.2% (95% CI: 27.3%~64.0%), 中位DoR为13.6个月 (95% CI: 5.1~NE)。D+化疗和单独化疗组的ORR分别为29.4%和27.3%, 中位DoR为12.7和3.3个月。在KEAP1突变队列中, D+T+化疗、D+化疗和单独化疗组的ORR分别为45.5%、21.7%和33.3%, 中位DoR分别为16.4、未达到和4.6个月。在KRAS突变患者中, D+T+化疗、D+化疗和单独化疗组患者的ORR分别为55.0%、43.3%和21.2%, 中位DoR分别为未达到、12.5和5.4个月。这项探索性分析证明, 联合方案在STK11突变、KEAP1突变或KRAS突变这些通常预后不佳和对治疗反应不佳的患者群体中呈现出OS获益趋势, 可能是这一难治亚组可选择的治疗方案。

### 3.3 免疫治疗联合抗血管生成药物

Lung-MAP S1800A研究人群为对免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 产生获得性耐药的NSCLC患者, 定义为既往ICI治疗至少84 d, 治疗期间或治疗后疾病进展。该研究旨在比较雷莫西尤单抗+帕博利珠单抗 (P+R) 对比标准治疗 (standard of care, SOC) 对既往接受过免疫治疗的晚期NSCLC患者的疗效。2022年ASCO年会公布的研究结果 [36] 显示, P+R组显著改善OS (14.5个月 vs 11.6个月, HR=0.69,  $P=0.05$ ), 两组的PFS无显著差异 (4.5个月 vs 5.2个月, HR=0.86), 两组ORR也无显著差异 (22% vs 28%), P+R组 $\geq 3$ 级TRAE的发生率为42%, SOC组为60%。9例 (31%) P+R组患者发生3~5级免疫相关不良反应。总体来说, 与SOC相比, 帕博利珠单抗+雷莫西尤单抗可改善既往接受过化疗和免疫治疗的晚期NSCLC患者的

OS。这是第一项在无化疗基础下的二线治疗探索，联合方案与现有标准治疗相比，可能具有潜在生存获益。

ORIENT-31研究<sup>[37]</sup>纳入携带*EGFR*突变并经过*EGFR*-TKI初始治疗发生进展的晚期非鳞NSCLC患者，评估联合治疗方案抗程序性死亡[蛋白]-1 (programmed death-1, PD-1) 抗体信迪利单抗、贝伐珠单抗生物类似物、培美曲塞和顺铂针对这一人群的疗效和安全性。结果显示，在中位9.8个月随访时，信迪利单抗+贝伐珠单抗生物类似物+化疗组与单纯化疗组相比，主要终点PFS显著改善 (6.9个月 vs 4.3个月, HR=0.46,  $P<0.0001$ )，ORR (44% vs 25%) 和中位DoR (8.3个月 vs 7.0个月) 也显著改善。该治疗方案的耐受性总体良好，无新的安全性信号。

这一联合治疗方案对于*EGFR*突变型NSCLC患者具有重要意义。免疫治疗通常被证明对这些患者无效，但与贝伐珠单抗和化疗联用时，似乎实现了较大获益。其原因可能是血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 抑制剂的免疫调节作用：这些药物逆转VEGF介导的免疫抑制，这可能增强由T细胞介导的ICI的癌细胞杀伤能力。该研究以及探索免疫治疗的其他研究将有助于我们改进*EGFR*突变型TKI耐药性NSCLC的最佳治疗方案。

### 3.4 免疫治疗联合ADC

在2022年WCLC上，TROPION-Lung02临床Ib期试验<sup>[38]</sup>初步结果公布。该研究旨在评估Dato-DXd+帕博利珠单抗±含铂化疗 (双药组或三药组) 的疗效和安全性。Dato-DXd是一款靶向Trop2的ADC。其由三部分组成，分别是靶向Trop2的人源IgG1单抗datopotamab、可裂解的半胱氨酸连接子和DNA拓扑异构酶抑制剂DXd。研究结果显示，Dato-DXd联合帕博利珠单抗，无论是否添加含铂药物，在晚期或转移性NSCLC患者中都呈现出较好的有效性和安全性。在晚期或转移性NSCLC且无可靶向的基因变异的患者中，Dato-DXd+帕博利珠单抗 (双药联合) 治疗患者的ORR为37% (中位随访时间为6.5个

月)，Dato-DXd+帕博利珠单抗+铂类化疗 (三药联合) 患者的ORR为41% (中位随访时间为4.4个月)。在一线和二线治疗的所有患者中，双药联合和三药联合方案的DCR均达到84%。这是首项报道Dato-DXd+帕博利珠单抗±含铂化疗用于转移性NSCLC的研究。目前基于该联合方案的较好耐受性，在一线治疗中显示出的令人鼓舞的抗肿瘤活性，Ⅲ期TROPION-Lung08试验正在开展中。该研究将探索Dato-DXd+帕博利珠单抗对比帕博利珠单抗用于PD-L1 TPS $\geq$ 50%的转移性NSCLC患者一线治疗的效果。

### 3.5 双特异性抗体

双特异性抗体，包括T细胞衔接双抗和以抗PD-1或PD-L1为基础的双重免疫通路调控的双抗。2022年ASCO年会公布的AK112-202研究<sup>[39]</sup>旨在探索依沃西单抗 (ivonescimab, AK112) 单药治疗晚期NSCLC的疗效和安全性。AK112是IgG1-ScFv结构的人源化抗PD-1/VEGF双特异性抗体，其利用免疫协同抗血管生成策略，同时作用于PD-1和VEGF靶点，利用抗PD-1恢复免疫系统的抗肿瘤作用，协同抗VEGF阻断VEGF的免疫抑制和刺激肿瘤血管生成作用，并促进T细胞在肿瘤组织中的浸润，从而提高疗效。研究结果显示，在初治且PD-L1表达阳性 (TPS $\geq$ 1%) 的患者中，接受每3周1次 $>10$  mg/kg AK112治疗患者的ORR为60.0%，DCR为97.1%。PD-L1高表达 (TPS $\geq$ 50%) 患者的ORR为76.9%，DCR为100.0%。由此可见，AK112在不同PD-L1表达患者中均显示出良好的疗效。安全性表现良好，未出现严重出血、穿孔等VEGF靶点相关不良反应。Ⅲ期临床试验已经启动，双特异性抗体有望为更多NSCLC患者提供一线治疗选择。

## 4 总结和展望

肺癌领域在2022年涌现了许多精彩且重要的临床研究。围手术期NSCLC辅助免疫治疗和新辅助免疫治疗相关临床研究推陈出新。靶向治疗方面，罕见及难治性肺癌靶点探索和药物研发持续推进，ADC的研发方兴未艾，有望开辟肺癌诊疗新途径。NSCLC诊疗逐渐步入精准化、规范化时代。在晚期NSCLC患者免疫治疗方面，免疫治疗



联合新方案有望进一步提高疗效。今后, 我们应当在多个领域进行深入研究: 寻找新的免疫治疗生物标志物, 研发新药突破瓶颈, 尝试更多组合疗法如双免疫疗法、免疫治疗联合ADC、免疫治疗联合个体化疫苗, 探索免疫治疗耐药后可行的治疗方式。

**利益冲突声明:** 所有作者均声明不存在利益冲突。

#### [参 考 文 献]

- [ 1 ] WAKELEE H, ALTORKI N, FELIP E, et al. PL03.09 IMpower010: overall survival interim analysis of a phase III study of atezolizumab vs best supportive care in resected NSCLC [ J ] . J Thorac Oncol, 2022, 17(9): S2.
- [ 2 ] O' BRIEN M, PAZ-ARES L, MARREAUD S, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage I B-III A non-small cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial [ J ] . Lancet Oncol, 2022, 23(10): 1274-1286.
- [ 3 ] PAZ-ARES L, O' BRIEN M E R, MAUER M, et al. Pembrolizumab (pembro) versus placebo for early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC) following complete resection and adjuvant chemotherapy (chemo) when indicated: randomized, triple-blind, phase III EORTC-1416-LCG/ETOP 8-15-PEARLS/KEYNOTE-091 study [ J ] . Ann Oncol, 2022, 33(4): 451-453.
- [ 4 ] PASSARO A. Invited Discussant 1529MO, 930MO and 933MO [ EB/OL ] . (2022-09-12) [ 2023-02-02 ] . <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress/invited-discussant-1529mo-930mo-and-933mo>.
- [ 5 ] PROVENCIO M, SERNA R, NADAL E, et al. PL03.12 progression free survival and overall survival in NADIM II study [ J ] . J Thorac Oncol, 2022, 17(9): S2-S3.
- [ 6 ] TSUBOI M, WU Y L, GROHE C, et al. Osimertinib as adjuvant therapy in patients (pts) with resected *EGFR*-mutated (*EGFRm*) stage I B-III A non-small cell lung cancer (NSCLC): updated results from ADAURA [ J ] . Ann Oncol, 2022, 33: S1413-S1414.
- [ 7 ] YUE D S, XU S D, WANG Q, et al. Updated overall survival and exploratory analysis from randomized, phase II EVAN study of erlotinib versus vinorelbine plus cisplatin adjuvant therapy in stage III A epidermal growth factor receptor+ non-small cell lung cancer [ J ] . J Clin Oncol, 2022, 40(34): 3912-3917.
- [ 8 ] ZHONG W Z, CHEN K N, CHEN C, et al. Erlotinib versus gemcitabine plus cisplatin as neoadjuvant treatment of stage III A-N2 *EGFR*-mutant non-small cell lung cancer (EMERGING-CTONG 1103): a randomized phase II study [ J ] . J Clin Oncol, 2019, 37(25): 2235-2245.
- [ 9 ] LYU C, FANG W, JIAO W, et al. Osimertinib as neoadjuvant therapy in patients with *EGFR* mutated resectable stage II-III B lung adenocarcinoma (NEOS): updated results [ J ] . Ann Oncol, 2022, 33: S71-S72.
- [ 10 ] TSUBOI M, WEDER W, ESCRIBU C, et al. Neoadjuvant osimertinib with/without chemotherapy versus chemotherapy alone for *EGFR*-mutated resectable non-small cell lung cancer: NeoADAURA [ J ] . Future Oncol, 2021, 17(31): 4045-4055.
- [ 11 ] FORDE P M, SPICER J, LU S, et al. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer [ J ] . N Engl J Med, 2022, 386(21): 1973-1985.
- [ 12 ] SHI Y K, CHEN G, WANG X, et al. Furmonertinib versus gefitinib in treatment-naïve *EGFR* mutated non-small cell lung cancer: a randomized, double-blind, multi-center, phase III study (FURLONG) [ J ] . Ann Oncol, 2022, 33: S27.
- [ 13 ] YUANKAI, SHI, MD, et al. Central nervous system efficacy of furmonertinib (AST2818) versus gefitinib as first-line treatment for *EGFR*-mutated NSCLC: results from the FURLONG study [ J ] . J Thorac Oncol, 2022, 17(11): 1297-1305.
- [ 14 ] GOLDMAN J, HUANG H K T, CUMMINGS A, et al. MA07.05 phase 1b/2 study of combined HER inhibition in refractory *EGFR*-mutated metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) [ J ] . J Thorac Oncol, 2022, 17(9): S68-S69.
- [ 15 ] ALEXANDRA YU H, TAN D S W, SMIT E F, et al. Phase (Ph) 1/2a study of CLN-081 in patients (pts) with NSCLC with *EGFR* exon 20 insertion mutations (ins20) [ J ] . J Clin Oncol, 2022, 40(16\_suppl): 9007.
- [ 16 ] ZHOU C C, RAMALINGAM S S, KIM T M, et al. Treatment outcomes and safety of mobocertinib in platinum-pretreated patients with *EGFR* exon 20 insertion-positive metastatic non-small cell lung cancer: a phase 1/2 open-label nonrandomized clinical trial [ J ] . JAMA Oncol, 2021, 7(12): e214761.
- [ 17 ] WANG M, YANG J C H, MITCHELL P, et al. Sunvozertinib for NSCLC patients with *EGFR* exon 20 insertion mutations: preliminary analysis of WU-KONG6, the first pivotal study [ J ] . Ann Oncol, 2022, 33: S1003-S1004.
- [ 18 ] ZHOU Q, LI J, WANG J, et al. EP08.02-063 SANOVO: a phase 3 study of savolitinib or placebo in combination with osimertinib in patients with *EGFR*-mutant and MET overexpressed NSCLC [ J ] . J Thorac Oncol, 2022, 17(9): S429.
- [ 19 ] SWAIN S M, SHASTRY M, HAMILTON E. Targeting HER2-positive breast cancer: advances and future directions [ J ] . Nat Rev Drug Discov, 2023, 22(2): 101-126.
- [ 20 ] GOLDMAN J W, HORINOCHI H, CHO B C, et al. Phase 1/1b study of telisotuzumab vedotin (Teliso-V) + osimertinib (Osi), after failure on prior Osi, in patients with advanced, c-Met overexpressing, *EGFR*-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC) [ J ] . J Clin Oncol, 2022, 40(16\_suppl): 9013.
- [ 21 ] LI B, SMIT E F, GOTO Y, et al. Primary data from DESTINY-Lung01: a phase 2 trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients (Pts) with *HER2*-mutated (*HER2m*) metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) [ C ] . ESMO Congress, 2021.

- [ 22 ] LI B T, SMIT E F, GOTO Y, et al. Trastuzumab deruxtecan in *HER2*-mutant non-small cell lung cancer [ J ] . N Engl J Med, 2022, 386(3): 241-251.
- [ 23 ] FDA. FDA grants accelerated approval to fam-trastuzumab deruxtecan-nxki for *HER2*-mutant non-small cell lung cancer [ EB/OL ] . (2022-08-16) [ 2023-02-02 ] . <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-fam-trastuzumab-deruxtecan-nxki-her2-mutant-non-small-cell-lung>.
- [ 24 ] ROMÁN M, BARAIBAR I, LÓPEZ I, et al. *KRAS* oncogene in non-small cell lung cancer: clinical perspectives on the treatment of an old target [ J ] . Mol Cancer, 2018, 17(1): 33.
- [ 25 ] RECK M, CARBONE D P, GARASSINO M, et al. Targeting *KRAS* in non-small cell lung cancer: recent progress and new approaches [ J ] . Ann Oncol, 2021, 32(9): 1101-1110.
- [ 26 ] JÄNNE P A, RIELY G J, GADGEEL S M, et al. Adagrasib in non-small cell lung cancer harboring a *KRAS* G12C mutation [ J ] . N Engl J Med, 2022, 387(2): 120-131.
- [ 27 ] SABARI J K, VELCHETI V, SHIMIZU K, et al. Activity of adagrasib (MRTX849) in brain metastases: preclinical models and clinical data from patients with *KRAS* G12C-mutant non-small cell lung cancer [ J ] . Clin Cancer Res, 2022, 28(15): 3318-3328.
- [ 28 ] FALCHOOK G, LI B T, MARRONE K A, et al. OA03.03 sotorasib in combination with RMC-4630, a SHP2 inhibitor, in *KRAS* p.G12C-mutated NSCLC and other solid tumors [ J ] . J Thorac Oncol, 2022, 17(9): S8.
- [ 29 ] ZHOU C, LU Y, KIM S W. Alectinib (ALC) vs crizotinib (CRZ) in Asian patients (pts) with treatment-naïve advanced ALK + non-small cell lung cancer (NSCLC): 5-year update from the phase III ALESIA study [ J ] . Ann Oncol, 2022, 33: S1563.
- [ 30 ] CAMIDGE D R, DZIADZIUSZKO R, PETERS S, et al. Updated efficacy and safety data and impact of the EML4-ALK fusion variant on the efficacy of alectinib in untreated ALK-positive advanced non-small cell lung cancer in the global phase III ALEX study [ J ] . J Thorac Oncol, 2019, 14(7): 1233-1243.
- [ 31 ] ZHANG L, FANG W, MIN J, et al. Envonalkib vs crizotinib in treatment-naïve advanced ALK-positive NSCLC: a randomized, multicenter, phase III trial [ J ] . Ann Oncol, 2022, 33: S1564-S1565.
- [ 32 ] LEE S M, SCHULZ C, PRABHASH K, et al. IPSOS: Results from a phase III study of first-line (1L) atezolizumab (atezo) vs single-agent chemotherapy (chemo) in patients (pts) with NSCLC not eligible for a platinum-containing regimen [ J ] . Ann Oncol, 2022, 33: S1418-S1419.
- [ 33 ] GARASSINO M C, GADGEEL S M, SPERANZA G, et al. KEYNOTE-189 5-year update: first-line pembrolizumab (pembro) + pemetrexed (pem) and platinum vs placebo (pbo) + pem and platinum for metastatic nonsquamous NSCLC [ J ] . Ann Oncol, 2022, 33: S992-S993.
- [ 34 ] NOVELLO S, KOWALSKI D M, LUFT A, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in squamous non-small cell lung cancer: 5-year update of the phase III KEYNOTE-407 study [ J ] . J Clin Oncol, 2023. [ Online ahead of print ]
- [ 35 ] JOHNSON M, CHO B C, LUFT A, et al. Durvalumab (D) ± tremelimumab (T) + chemotherapy (CT) in 1L metastatic (m) NSCLC: overall survival (OS) update from POSEIDON after median follow-up (mFU) of approximately 4 years (y) [ J ] . Ann Oncol, 2022, 33: S1424-S1425.
- [ 36 ] RECKAMP K L, REDMAN M W, DRAGNEV K H, 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.
- [ 37 ] PROF, SHUN, LU, et al. Sintilimab plus bevacizumab biosimilar IBI305 and chemotherapy for patients with *EGFR*-mutated non-squamous non-small cell lung cancer who progressed on *EGFR* tyrosine-kinase inhibitor therapy (ORIENT-31): first interim results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial [ J ] . Lancet Oncol, 2022, 23(9): 1167-1179.
- [ 38 ] LEVY B, PAZ-ARES L, RIXE O, et al. MA13.07 TROPION-Lung02: initial results for datopotamab deruxtecan plus pembrolizumab and platinum chemotherapy in advanced NSCLC [ J ] . J Thorac Oncol, 2022, 17(9): S91.
- [ 39 ] RECKAMP K L, REDMAN M W, DRAGNEV K H, et al. Overall survival from a phase II randomized study of ramucirumab plus pembrolizumab versus standard of care for advanced non-small cell lung cancer previously treated with immunotherapy: lung-MAP nonmatched substudy S1800A [ J ] . J Clin Oncol, 2022, 40(suppl 16): 9004.

(收稿日期: 2023-01-18 修回日期: 2023-03-02)