



· 专家述评 ·



苏春霞，主任医师，同济大学教授、博士生导师，现任同济大学附属上海市肺科医院肿瘤科行政副主任、内科教研室副主任。在多个国际国内专业学会任职，包括2022年世界肺癌大会秘书、中国临床肿瘤学会（CSCO）患者教育专家委员会副主任委员、中华医学会肿瘤学分会青年委员、CSCO转化医学专家委员会副秘书长、CSCO免疫治疗专家委员会常务委员、上海抗癌协会青年理事会副理事长等。主持国家自然科学基金3项、申康新兴前沿技术课题等；作为执笔人撰写《CSCO免疫检查点抑制剂临床应用指南》、《CSCO免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南》及《上海市抗癌协会肺癌筛查指南》。

以第一作者或通信作者在*The Lancet Respiratory Medicine*、*Journal of Thoracic Oncology*、*NPJ Precision Oncol*等SCI收录的学术期刊发表论文30余篇；主编及主译专著6部。获国家科技进步二等奖、上海科学技术进步一等奖、上海市科学技术普及个人二等奖、上海市科普教育创新奖个人二等奖等。

晚期非小细胞肺癌免疫治疗现状及未来方向

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率最高的恶性肿瘤，其中非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）约占80%以上。以靶向程序性死亡[蛋白]-1（programmed death protein-1, PD-1）或程序性死亡[蛋白]配体-1（programmed death ligand-1, PD-L1）的免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitor, ICI）为基础的治疗已成为了晚期肺癌的标准治疗手段之一。本综述将对晚期NSCLC免疫治疗的现状予以梳理，探讨现阶段面临的问题与挑战，并思考与展望未来发展方向。

[关键词] 非小细胞肺癌；免疫检查点抑制剂；免疫治疗

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.06.002

中图分类号: R734.2 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2022)06-0478-09

Current status and future directions of immunotherapy for advanced non-small cell lung cancer SU Chunxia, ZHOU Caicun (Department of Medical Oncology, Shanghai Pulmonary Hospital, Tongji University, Shanghai 200433, China)

Correspondence to: ZHOU Caicun E-mail: caicunzhou@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%. Immune checkpoint inhibitors (ICIs)-based therapy targeting programmed death protein-1 (PD-1) or its ligand programmed death ligand-1 (PD-L1) has become one of the standard treatments for advanced NSCLC. This review, with the focus on advanced NSCLC, summarized the development of immunotherapy, discussed current problems, and challenges and proposed future directions.

第一作者: 苏春霞 (ORCID: 0000-0003-1632-9487), 博士, 主任医师, 同济大学附属上海市肺科医院肿瘤科行政副主任、内科教研室副主任。E-mail: susu_mail@126.com

通信作者: 周彩存 (ORCID: 0000-0002-7095-0381), 博士, 主任医师, 同济大学附属上海市肺科医院肿瘤科主任、同济大学肿瘤学系主任。E-mail: caicunzhou@163.com

[Key words] Non-small cell lung cancer; Immune checkpoint inhibitor; Immunotherapy

据国家癌症中心最新统计,肺癌仍然是中国发病率和死亡率最高的恶性肿瘤,每年新发病例约82.8万,占新发癌症总数的24.6%,每年死亡病例约65.7万,占有所有癌症死亡人数的29.71%^[1]。其中,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占肺癌患者的80%以上^[2]。随着诊疗技术的发展,晚期NSCLC的治疗已逐渐走向精准化模式^[3]:基于临床诊断和分子分型,对于驱动基因阳性患者进行小分子靶向药物为基础的治疗,而对于驱动基因阴性的患者则进行以靶向程序性死亡[蛋白]-1(programmed death-1, PD-1)/程序性死亡[蛋白]配体-1(programmed death ligand-1, PD-L1)的免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)为基础的免疫治疗。本综述将对晚期NSCLC免疫治疗现状予以梳理,探讨现阶段面临的问题与挑战,并思考与展望未来发展方向。

1 晚期NSCLC免疫治疗现状

1.1 免疫单药治疗

根据美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)和中国临床肿瘤学会(Chinese Society Clinical Oncology, CSCO)发布的最新指南,帕博利珠单抗或阿替利珠单抗单药治疗被推荐用于PD-L1 \geq 50%的表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)/间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)阴性晚期NSCLC患者一线治疗。

帕博利珠单抗单药治疗证据主要来自KEYNOTE-024研究^[4-5],在PD-L1肿瘤细胞阳性比例(tumor proportion score, TPS) \geq 50%的EGFR/ALK阴性晚期NSCLC患者中,帕博利珠单抗较化疗可显著提高客观缓解率(objective response rate, ORR)(44.8% vs 27.8%),并延无进展生存期(progress-free survival, PFS)(10.3个月 vs 6.0个月; HR=0.50, 95% CI: 0.37~0.68)和总生存期(overall survival, OS)(26.3个月 vs 13.4个月; HR=0.62, 95%

CI: 0.48~0.81),且3级以上治疗相关不良事件(treatment-related adverse event, TRAE)发生率更低(26.6% vs 53.3%)。

阿替利珠单抗单药治疗则是基于IMpower110研究^[6-7]结果,在PD-L1阳性肿瘤细胞(tumor cell, TC) \geq 50%或阳性免疫细胞(immune cell, IC) \geq 10%的EGFR/ALK阴性晚期NSCLC亚组患者中,阿替利珠单抗较化疗可显著提高ORR(38.3% vs 28.6%),并延长PFS(8.1个月 vs 5.0个月; HR=0.63, 95% CI: 0.45~0.88)和OS(20.2个月 vs 14.7个月; HR=0.76, 95% CI: 0.54~1.09),且3级以上TRAE发生率更低(12.9% vs 44.1%)。

此外,基于EMPOWER-Lung 1研究^[8],NCCN指南还推荐西米普利单抗用于PD-L1 TPS \geq 50%的EGFR/ALK阴性晚期NSCLC患者的一线治疗。研究结果显示,西米普利单抗较化疗可显著提高ORR(36.5% vs 20.6%),并延长PFS(8.2个月 vs 5.7个月; HR=0.54, 95% CI: 0.43~0.68)和中位OS[未达到(not reached, NR) vs 14.2个月; HR=0.57, 95% CI: 0.42~0.77],且3级以上TRAE发生率更低(37.2% vs 48.5%)。

综上,对于PD-L1高表达人群,免疫单药治疗即可带来显著的临床获益,5年生存率高达32%^[9],彻底革新了晚期肺癌的治疗理念。但是免疫单药在PD-L1低表达或不表达人群中的临床获益并不显著,而PD-L1 \geq 50%的患者仅占NSCLC总人群的29.8%^[10]。因此,确立联合治疗策略对进一步扩大受益人群、提高免疫治疗的社会经济效益具有重要意义。

1.2 免疫治疗联合化疗

ICI联合化疗已经成为NCCN和CSCO指南推荐的晚期驱动基因阴性NSCLC的一线标准治疗方案,且不需要考虑PD-L1表达水平。

基于KEYNOTE-189^[11-12]/KEYNOTE-407^[13-14]研究,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)及中国国家药品监督管理局(National Medical Products

Administration, NMPA) 分别批准帕博利珠单抗联合培美曲塞/紫杉醇和铂类药物用于EGFR/ALK阴性的IV期非鳞状/鳞状NSCLC的一线治疗。研究结果显示, 帕博利珠单抗联合化疗较单独化疗组显著提高ORR (48.3% vs 19.9%; 57.9% vs 38.4%), 并延长PFS (9.0个月 vs 4.9个月, HR=0.50; 6.4个月 vs 4.8个月, HR=0.56) 和OS (22.0个月 vs 10.6个月, HR=0.60; 15.9个月 vs 11.3个月, HR=0.64), 3级以上TRAE发生率相似 (67.2% vs 65.8%; 69.8% vs 68.2%), 且在所有PD-L1亚组中, 帕博利珠单抗联合化疗均显著获益。

中国自主研发的PD-1/PD-L1抑制剂卡瑞利珠单抗、信迪利单抗、替雷利珠单抗、舒格利单抗、特瑞普利单抗及派安普利单抗在免疫治疗联合化疗治疗晚期NSCLC的临床研究中均取得了显著成功。

基于CameL^[15]/ORIENT-11^[16-17]/RATIONALE 304^[18]研究, NMPA批准卡瑞利珠单抗/信迪利单抗/替雷利珠单抗联合培美曲塞和卡铂用于EGFR/ALK阴性的不可切除的局部晚期或转移性非鳞状NSCLC的一线治疗。研究结果显示, 免疫联合化疗较单独化疗显著提高ORR (60.5% vs 38.6%; 51.9% vs 29.8%; 57.4% vs 36.9%), 并延长PFS (11.3个月 vs 8.3个月, HR=0.60; 8.9个月 vs 5.0个月, HR=0.482; 9.7个月 vs 7.6个月, HR=0.645) 和OS (27.9个月 vs 20.5个月, HR=0.73; NR vs 16.8个月, HR=0.60; RATIONALE 304试验未报道OS结果), 且3级以上TRAE发生率相似 (69% vs 47%; 61.7% vs 58.8%; 67.6% vs 53.6%)。

基于CameL-sq^[19]/RATIONALE 307^[20]研究, NMPA批准卡瑞利珠单抗/替雷利珠单抗联合紫杉醇和卡铂用于EGFR/ALK阴性的不可切除的局部晚期或转移性鳞状NSCLC的一线治疗, 研究结果显示, 免疫治疗联合化疗较单独化疗可显著提高ORR (64.8% vs 36.7%; 72.5% vs 49.6%), 并延长PFS (8.5个月 vs 4.9个月, HR=0.37; 7.6个月 vs 5.5个月, HR=0.524), 3级以上TRAE发生率相似 (73.6% vs 71.9%; 88.3% vs 83.8%)。

基于ORIENT-12^[21]研究, NMPA批准信迪利单抗联合吉西他滨和铂类药物用于EGFR/

ALK阴性的不可手术切除的局部晚期或转移性鳞状NSCLC的一线治疗, 为晚期鳞状NSCLC的联合治疗提供了新的选择。该研究结果显示, 信迪利单抗联合化疗较单独化疗可显著延长PFS (5.5个月 vs 4.9个月; HR=0.536, 95% CI: 0.422~0.681), OS数据尚不成熟, 但观察到信迪利单抗联合化疗具有获益趋势 (HR=0.567, 95% CI: 0.353~0.909), 3级以上TRAE发生率相似 (86.6% vs 83.1%)。

基于GEMSTONE-302^[22]研究, NMPA批准PD-L1抑制剂舒格利单抗联合培美曲塞/紫杉醇和卡铂用于EGFR/ALK阴性的转移性非鳞状/鳞状NSCLC的一线治疗。该研究结果显示, 舒格利单抗联合化疗较单独化疗可显著提高ORR (61.4% vs 39.2%), 并延长PFS (9.0个月 vs 4.9个月; HR=0.48; 95% CI: 0.39~0.60) 和OS (22.8个月 vs 17.7个月; HR=0.67, 95% CI: 0.50~0.90), 3级以上TRAE发生率相似 (54% vs 56%)。

最近, 基于CHOICE-01研究^[23], NMPA已受理了特瑞普利单抗联合培美曲塞/紫杉醇和卡铂用于EGFR/ALK阴性的转移性非鳞状/鳞状NSCLC的一线治疗新适应证上市申请, 目前正在审批中, 国内患者有望迎来新的免疫治疗选择。该研究结果显示, 特瑞普利单抗联合化疗较单独化疗可显著提高ORR (65.7% vs 46.2%), 并延长PFS (8.4个月 vs 5.6个月; HR=0.49, 95% CI: 0.39~0.60) 和OS (NR vs 17.1个月; HR=0.69, 95% CI: 0.52~0.92), 且3级以上TRAE发生率相似 (78.6% vs 82.1%)。

另外, 基于AK105-302研究, CSCO指南还推荐派安普利单抗联合紫杉醇和卡铂用于不可手术切除的局部晚期或转移性鳞状NSCLC的一线治疗, 该适应证目前正在申请NMPA批准中。研究结果显示, 派安普利单抗联合化疗较单独化疗可显著提高ORR (69.7% vs 26.3%), 并延长PFS (7.0个月 vs 4.2个月; HR=0.6, 95% CI: 0.29~0.54)。

综上, 联合化疗在驱动基因阴性的晚期NSCLC的非选择人群中疗效显著, 总体有效率达60%~70%, 虽然在一定程度上扩大了免疫治疗的获益人群, 但仍需要寻找有效的疗效评估生物

标志物,进一步甄别获益人群以降低社会经济成本。而且总体人群中位PFS仅9个月左右,提示大部分患者会发生免疫治疗耐药,然而目前相关耐药机制尚未明确,缺乏有效克服的策略,限制了免疫治疗的进一步获益。因此,需要继续探索新的治疗策略以进一步改善晚期NSCLC的生存。

1.3 免疫治疗联合抗血管生成药物治疗

IMpower150研究^[6]已证实免疫+铂类双药化疗+抗血管治疗的四药联合模式可较单独化疗显著改善EGFR/ALK阴性的IV期非鳞状NSCLC患者的生存(OS:19.2个月 vs 14.7个月;HR=0.78,95%CI:0.64~0.96),且不增加3级以上TRAE发生率(55.7% vs 47.7%)。亚组分析提示,肝转移患者从该方案中获益更显著(OS:13.2个月 vs 9.1个月;HR=0.67,95%CI:0.45~1.02)^[24]。

LEAP-007研究^[25]比较了在帕博利珠单抗联合或不联合小分子血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)抑制剂仑伐替尼一线治疗PD-L1 TPS \geq 1%的转移性NSCLC的疗效和安全性。研究结果显示,联合仑伐替尼可进一步提高ORR(40.3% vs 27.7%)和PFS(6.6个月 vs 4.2个月;HR=0.78,95%CI:0.64~0.95),遗憾的是OS差异并无统计学意义(14.1个月 vs 16.4个月, $P=0.797$),且3级以上TRAE发生率显著增高(57.9% vs 24.4%)。LEAP-006研究^[26]旨在对比帕博利珠单抗+化疗的基础上联合或不联合仑伐替尼一线治疗转移性非鳞状NSCLC的疗效和安全性。目前研究只公布了第一阶段(Run-in)的结果,13例受试者ORR高达69.2%,疾病控制率(disease control rate,DCR)高达92.3%,但任意级别TRAE发生率高达92.3%,3级以上TRAE发生率高达53.8%。

国产的VEGF抑制剂与PD-1/PD-L1抑制剂的联合在晚期NSCLC的治疗中也呈现出良好的前景。

SHR-1210-II-202(NCT03083041)^[27]是一项旨在评估卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗晚期NSCLC疗效的多中心、多队列的I/II期临床研究,队列1和队列3研究结果显示,卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼二线治疗非鳞癌和鳞癌患者

疗效确切,ORR分别为30.9%和36.0%,中位PFS分别为5.7和6.2个月,中位OS分别为15.5和13.3个月。2021年世界肺癌大会(World Conference on Lung Cancer,WCLC)上报了队列4的初步结果^[27],目前入组的25例初治晚期肺鳞癌患者中,卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼疗效显著,ORR为40%,中位PFS为11.0个月。目前该治疗方案的III期临床研究(NCT04203485)正在进行当中。

此外,安罗替尼联合派安普利单抗在一线治疗晚期非鳞状NSCLC的III期临床研究AK105-301^[28]中也有不俗的表现,ORR达57.1%,DCR达90.5%,3级以上TRAE仅15.4%,期待更多的数据公布。安罗替尼联合信迪利单抗一线治疗EGFR/ALK阴性的不可切除的局部晚期或转移性NSCLC的Ib期临床研究(NCT03628521)^[29]结果也显示出良好的疗效,ORR为72.7%,中位PFS为15个月。

虽然免疫治疗联合抗血管生成药物治疗在一线治疗临床试验中遭遇了挫折,但可能与研究设计及药物自身特点特别是抗血管生成药物的使用剂量有关。已有研究表明,低剂量抗血管生成药物可更好地使肿瘤血管正常化,并促进免疫细胞浸润^[30]。此外,免疫治疗联合抗血管生成药物治疗可能对肝转移等特殊人群具有良好的疗效,且该方案可能是未来实现“chemo-free”的重要途径,因此免疫治疗联合抗血管生成药物治疗仍然是未来免疫治疗发展的重要方向。

2 晚期NSCLC免疫治疗的发展方向

2.1 发展新型联合治疗策略

2.1.1 联合其他免疫检查点抑制剂

(1)细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4,CTLA-4)抑制剂

CheckMate 227研究^[31]比较了双免疫联合(纳武利尤单抗+伊匹木单抗)和单独化疗一线治疗EGFR/ALK阴性的IV期NSCLC的疗效及安全性。研究结果显示,在PD-L1 \geq 1%的人群中,双免疫联合较单独化疗可显著延长患者中位OS(17.2个月 vs 14.9个月; $P=0.007$),3~4级TRAE发生率相似(33% vs 36%)。在亚裔人群中同样观察到了显著的临床获益。长期随访

数据^[32]显示,双免疫联合治疗的生存获益持续(4年OS率:29.0% vs 18.0%)。

CheckMate 9LA研究^[33]比较了双免疫(纳武利尤单抗+伊匹木单抗)联合两周期化疗和标准化疗一线治疗EGFR/ALK阴性晚期NSCLC患者的疗效及安全性。研究结果显示,双免疫联合化疗较单独化疗可显著延长患者中位OS(15.6个月 vs 10.9个月;HR=0.66;95% CI: 0.55~0.80; $P < 0.000 01$),亚裔人群疗效及安全性数据与全球人群一致。更新的2年随访数据^[34]进一步确认了双免疫联合化疗的持续生存获益。

POSEIDON研究^[35]中比较了双免疫(PD-L1抑制剂度伐利尤单抗+CTLA-4抑制剂替西木单抗)治疗联合化疗和单独化疗一线治疗EGFR/ALK阴性的IV期NSCLC的疗效和安全性。研究结果显示,双免疫治疗联合化疗较单独化疗可显著延长PFS(6.2个月 vs 4.8个月;HR=0.72,95% CI: 0.60~0.86)和OS(14.0个月 vs 11.7个月;HR=0.77,95% CI: 0.65~0.92)。但亚组分析显示,度伐利尤单抗+替西木单抗+化疗方案的获益主要为非鳞癌的患者,鳞癌患者的PFS/OS获益均未达到统计学差异。

虽然以上研究提示PD-1/PD-L1抑制剂联合CTLA-4抑制剂可以提高EGFR/ALK阴性的晚期NSCLC患者的疗效并延长生存期,但设置的对照组均为单独化疗组,而非PD-1/PD-L1抑制剂联合化疗组;单纯横向比较临床研究数据可以看到PD-1/PD-L1抑制剂联合CTLA-4抑制剂较PD-1/PD-L1抑制剂联合化疗并没有明显疗效优势。迄今也未见相关的头对头比较的大型临床研究报道。

此外,KEYNOTE -598研究^[36]比较了帕博利珠单抗联合或不联合伊匹木单抗一线治疗EGFR/ALK阴性且PD-L1 TPS \geq 50%的IV期NSCLC的疗效和安全性。研究结果显示,双免疫联合治疗较单药未能延长患者生存期(OS:21.4个月 vs 21.9个月;PFS:8.2个月 vs 8.4个月),反而毒性明显增加(3级以上TRAE发生率:35.1% vs 19.6%)。但是该研究主要对象为帕博利珠单抗的强获益人群,PD-1/PD-L1抑制剂联合CTLA-4抑制剂在PD-L1低表达或不表达人群中的

疗效仍值得进一步探索。

综上,CTLA-4抑制剂在晚期NSCLC中的治疗地位尚不明确,未来还需更多的临床研究予以验证。

(2) 淋巴细胞活化基因-3(lymphocyte activation gene-3,LAG-3)抑制剂

LAG-3也是一种主要在T淋巴细胞表面表达的抑制性受体^[37]。最近,基于RELATIVITY-047研究^[38],美国FDA批准LAG-3抑制剂relatlimab联合纳武利尤单抗用于治疗不可手术切除或转移性黑色素瘤,使LAG-3抑制剂成为继CTLA-4抑制剂、PD-1/PD-L1抑制剂之后,全球批准的第3类ICI。目前正在进行一项II期临床试验(NCT04623775)^[39],旨在评估relatlimab联合纳武利尤单抗及化疗一线治疗晚期NSCLC的疗效和安全性。其他LAG-3抑制剂也相继进入临床研究,结果值得关注。

(3) 具有免疫球蛋白和ITIM结构域的T细胞免疫受体(T cell immunoreceptor with immunoglobulin and ITIM domain,TIGIT)抑制剂

TIGIT是CD226共刺激信号分子的特异性负调节子,在CD8⁺T细胞、CD4⁺T细胞、天然杀伤(natural killer,NK)细胞等多种免疫细胞中表达,发挥免疫抑制作用^[40]。

CITYSCAPE研究^[41]是一项前瞻性、随机、双盲、安慰剂对照的II期临床研究,比较了TIGIT单抗tiragolumab联合或不联合阿替利珠单抗一线治疗EGFR/ALK阴性且PD-L1 TPS \geq 1%的不可手术切除的局部晚期或转移性NSCLC的疗效和安全性。研究结果显示,双免疫联合治疗较单药可显著延长患者的PFS(5.6个月 vs 3.9个月;HR=0.62,95% CI: 0.42~0.91)和OS(23.2个月 vs 14.5个月;HR=0.69,95% CI: 0.44~1.07)。探索性分析发现,双免疫联合治疗获益人群主要为PD-L1 TPS \geq 50%的患者(PFS:16.6个月 vs 4.1个月;HR=0.29,95% CI: 0.15~0.53;OS:NR vs 12.8个月;HR=0.23,95% CI: 0.10~0.53),而PD-L1 TPS 1%~49%的患者从双免疫联合治疗中获益并不明显。SKYSCRAPER-01研究则是在此基础上开展

的一项旨在PD-L1 TPS \geq 50%患者中进一步验证该治疗方案的全球多中心Ⅲ期临床试验。遗憾的是,最新公布的中期分析结果显示,该研究未能达到PFS的主要终点,另一主要终点OS数据尚未成熟。

TIGIT作为PD-1/PD-L1之外的又一重要免疫检查点,其免疫抑制作用已在临床前研究中得到充分证实。Tiragolumab的失败存在多方面的原因,可能与药物自身设计特点有关,不能因此否定TIGIT靶点的研究价值。目前,TIGIT抑制剂研发处于相当活跃的状态,期待更多的数据明确其在晚期NSCLC中的治疗价值。

(4) 其他

除上述免疫检查点以外,临床前研究已发现一系列新兴的免疫检查点^[42],包括T细胞免疫球蛋白和含有黏蛋白结构域的蛋白3(T cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 3, TIM-3)、T细胞活化的V结构域免疫球蛋白抑制因子(V-domain immunoglobulin suppressor of T cell activation, VISTA)、CD73、B7-H3、B7-H4、自然杀伤细胞族蛋白2A(natural killer group protein 2A, NKG2)、具有脊髓灰质炎病毒受体相关免疫球蛋白结构域分子(poliovirus receptor-related immunoglobulin domain containing, PVRIG)等,相关抑制剂也均在研发之中,但目前尚缺少在晚期NSCLC中应用的临床研究数据。

2.1.2 肿瘤免疫治疗双/三特异性抗体

近年来,随着药物研发技术的提升,最新开发的抗体经过改造,能够识别两个甚至三个分子靶标,被称为肿瘤免疫双/三特异性抗体。这种抗体可以通过同时靶向肿瘤免疫环节中的两个或三个关键分子,增强肿瘤免疫杀伤功能。目前肿瘤免疫双特异性抗体药物研发层出不穷,主要包括T细胞衔接双抗(如针对CD3/EpCAM)、以PD-1/PD-L1为基础的双重免疫通路调控的双抗(如针对PD-L1/CTLA-4、PD-L1/OX40、PD-L1/CD47)和阻断免疫检查点及肿瘤微环境中抑制性分子的双抗(如针对PD-L1/TGF- β)。

M7824是同时靶向PD-L1和TGF- β 的双特异性抗体,Ⅰ期临床研究(NCT02517398)^[43]

结果显示,M7824在PD-L1 TPS \geq 1%的晚期经治NSCLC患者中ORR为36%,而在PD-L1 TPS \geq 80%的患者中ORR更是高达85.7%。但M7824与帕博利珠单抗头对头比较的Ⅲ期临床研究却因经研究独立委员会评估不太可能达到预设的主要研究终点而提前终止。

国产的靶向PD-L1和CTLA-4的双特异性抗体KN046和AK104也在临床研究中初步显示出疗效。ENREACH-LUNG-01是一项随机、双盲、安慰剂对照性、多中心Ⅲ期临床研究,旨在比较KN046联合化疗和单独化疗一线治疗EGFR/ALK阴性的不可手术切除的局部晚期或转移性鳞状NSCLC的疗效和安全性,最近公布的中期分析显示已成功地达到预设的PFS终点,具体数据尚未公布。NCT04646330研究^[44]是一项多中心Ⅰb/Ⅱ期临床试验,旨在探索AK104联合安罗替尼在晚期NSCLC中的疗效。研究结果显示,在17例PD-L1阳性的初治晚期NSCLC患者中,ORR达到70.6%,DCR达到94.1%;特别是在6例PD-1/PD-L1抑制剂耐药患者的治疗中,尽管ORR仅为16.7%,但DCR高达100%,使PD-1/PD-L1单抗治疗失败的患者获得新的希望。

肿瘤免疫三特异性抗体则通常在双抗的基础上再增加一个特异性抗原结合位点,有利于将药物重定向至肿瘤局部,增加结合特异性,提升药物靶向肿瘤细胞的准确性,降低脱靶毒性。但由于其药物开发难度较大,目前仍处于起步阶段,尚缺少在晚期NSCLC中的临床研究数据。

随着药物研发技术提升,在免疫特异性抗体上引入2个、3个甚至多个靶点,可以通过同步调控肿瘤免疫应答的不同环节,兼顾药物的靶向性和功能活性,有助于实现药物高效低毒的研发目标,这将成为未来免疫治疗药物研究的重要方向。

2.2 发展新型免疫治疗策略

2.2.1 细胞免疫疗法

细胞免疫疗法是指通过分离自体或异体的免疫效应细胞,在体外进行改造、扩增、激活并且回输,从而起到直接杀伤肿瘤或激发机体抗肿瘤免疫反应的治疗方式。

嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen

receptor T cell, CAR-T) 疗法是指通过基因工程技术在体外对T细胞进行改造, 使其表达特异性识别肿瘤抗原的受体, 从而更加精准高效地杀伤肿瘤细胞^[45]。CAR-T疗法在血液系统恶性肿瘤中取得了显著的疗效, 但目前在包括肺癌在内的实体瘤中疗效并不理想, 主要原因包括缺乏特异性肿瘤抗原、T细胞趋化定植能力弱、免疫抑制性肿瘤微环境等。随着对肿瘤免疫分子机制研究的深入以及基因改造技术的成熟, 近年来也发展了多种用于肺癌治疗的CAR-T技术。目前已进入肺癌治疗临床试验的CAR-T疗法的靶抗原包括CEA、DLL3、EGFR、GPC3、HER2、MSLN、MUC1、PD-L1、PSMA和ROR1等, 但大多尚处于临床I期研究阶段。靶向CD47、EphA2、LunX和MAGE-A1的CAR-T也在临床前研究中展现了对肺癌细胞的强大杀伤能力^[46]。

NK细胞是除T细胞和B细胞之外的另一种具有杀伤肿瘤细胞能力的免疫细胞, 利用基因工程技术对NK细胞进行改造的CAR-NK疗法在近年来也受到了重视。与CAR-T相比, CAR-NK具有起效快、广谱抗癌、不需要采用患者自体细胞, 制备周期短且安全性好等优势。近几年CAR-NK细胞在血液系统恶性肿瘤和实体瘤中也取得了重大进展^[47-48]。

基于广泛的临床前研究, 细胞免疫疗法已成为一个令人鼓舞的癌症治疗先进研究领域, 目前也正在多项临床试验评估CAR-T/CAR-NK疗法在人类癌症中的临床安全性和有效性, 有望为肿瘤治疗带来新的突破。

2.2.2 溶瘤病毒

溶瘤病毒 (oncolytic virus, OV) 是一类可以选择性地感染和杀死癌细胞, 但不伤害正常细胞的天然或重组病毒^[49]。到目前为止, 全球已经批准了4个OV药物。虽然许多临床前研究和临床试验已经证明OV疗法是一种有前途的癌症治疗方式。在安全性、效力、选择性、给药方法和生产等方面, OV疗法已经得到显著改善, 进一步明确了OV可以作为强有力的癌症治疗候选药物。然而, OV作为单药治疗可能无法触发完全的癌症治疗应答, 因此联合ICI或细胞免疫疗法等策略是未来探索的方向。

2.2.3 肿瘤疫苗

肿瘤疫苗^[50]是指通过利用肿瘤细胞相关抗原, 来激活体内针对癌症的免疫系统, 并产生特异性的免疫保护, 根据效果可以分为预防性疫苗和治疗性疫苗。由于肿瘤细胞具有高度的时间和空间异质性, 而且存在复杂的免疫逃逸调控网络, 因此迄今研发的绝大多数肿瘤疫苗在人体中效果有限。但是我们相信随着对肿瘤演化规律研究的深入, 未来会出现更多优秀的肿瘤疫苗。

3 总结与展望

目前晚期NSCLC患者的免疫治疗已经进入新的发展阶段: ① PD-1/PD-L1抑制剂联合化疗成为驱动基因阴性晚期患者一线的标准方案; ② PD-1/PD-L1抑制剂联合抗血管生成药物治疗及化疗模式也占有一席之地; ③ 新的ICI正在不断涌现, 并逐步进入临床, 但目前主要以联合PD-1/PD-L1抑制剂治疗为主; ④ 肿瘤免疫治疗双/三特异性抗体成为未来发展的重点关注方向; ⑤ 细胞免疫疗法展现出良好的前景; ⑥ 溶瘤病毒、肿瘤疫苗等其他免疫疗法的研发方兴未艾。

各种治疗手段的发展也仍然面临很多挑战与困难: ① 通过生物标志物检测来筛选获益人群、阐明耐药机制并探索克服策略、对不良反应进行有效管理是进一步提高PD-1/PD-L1抑制剂联合化疗治疗效率需要解决的难题; ② 联合剂量、模式的优化则是推动PD-1/PD-L1抑制剂联合抗血管生成药物治疗发展亟待解决的关键问题; ③ 新型免疫检查点分子的挖掘以及不同ICI联合策略的探索是丰富以ICI为基础的免疫治疗方式的重要途径; ④ 提高药物研发技术, 引入更多特异性靶点, 同时降低细胞因子风暴等可能的不良反应则是在研发肿瘤免疫多靶点特异性抗体时需要重点考虑的问题; ⑤ 寻找有效的肿瘤抗原、克服实体瘤的物理和免疫屏障、降低免疫毒性以及缩短制备周期是未来发展细胞免疫疗法的重点方向; ⑥ 深入解析肿瘤生长演化规律则是促进溶瘤病毒和肿瘤疫苗发展的重要动力。

综上所述, 免疫治疗的发展日新月异, 同时也充满机遇与挑战, 我们期待未来出现越来越多有效的治疗方式, 同时也期待精准化免疫治疗时代的早日来临。

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] ZHENG R S, ZHANG S W, ZENG H M, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016 [J] . J Natl Cancer Cent, 2022, 2(1): 1-9.
- [2] MOLINA J R, YANG P, CASSIVI S D, et al. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship [J] . Mayo Clin Proc, 2008, 83(5): 584-594.
- [3] YANG C Y, YANG J C H, YANG P C. Precision management of advanced non-small cell lung cancer [J] . Annu Rev Med, 2020, 71: 117-136.
- [4] RECK M, RODRÍGUEZ-ABREU D, ROBINSON A G, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small cell lung cancer [J] . N Engl J Med, 2016, 375(19): 1823-1833.
- [5] BRAHMER J R, RODRIGUEZ-ABREU D, ROBINSON A G, et al. LBA51 KEYNOTE-024 5-year OS update: first-line (1L) pembrolizumab (pembro) vs platinum-based chemotherapy (chemo) in patients (pts) with metastatic NSCLC and PD-L1 tumour proportion score (TPS) $\geq 50\%$ [J] . Ann Oncol, 2020, 31: S1181-S1182.
- [6] HERBST R S, 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.
- [7] JASSEM J, DE MARINIS F, GIACCONE G, et al. Updated overall survival analysis from IMpower110: atezolizumab versus platinum-based chemotherapy in treatment-naïve programmed death-ligand 1-selected NSCLC [J] . J Thorac Oncol, 2021, 16(11): 1872-1882.
- [8] 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.
- [9] RECK M, RODRÍGUEZ-ABREU D, ROBINSON A G, et al. Five-year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy for metastatic non-small cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score ≥ 50 [J] . J Clin Oncol, 2021, 39(21): 2339-2349.
- [10] HWANG D M, ALBAQER T, SANTIAGO R C, et al. Prevalence and heterogeneity of PD-L1 expression by 22C3 assay in routine population-based and reflexive clinical testing in lung cancer [J] . J Thorac Oncol, 2021, 16(9): 1490-1500.
- [11] 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.
- [12] GADGEEL S, GARASSINO M C, ESTEBAN E, et al. KEYNOTE-189: OS update and progression after the next line of therapy (PFS2) with pembrolizumab + chemotherapy for metastatic nonsquamous NSCLC [J] . J Thorac Oncol, 2019, 14(11): S1153.
- [13] 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.
- [14] PAZ-ARES L, VICENTE D, TAFRESHI A, et al. A randomized, placebo-controlled trial of pembrolizumab plus chemotherapy in patients with metastatic squamous NSCLC: Protocol-specified final analysis of KEYNOTE-407 [J] . J Thorac Oncol, 2020, 15(10): 1657-1669.
- [15] ZHOU C C, CHEN G Y, HUANG Y C, et al. Camrelizumab plus carboplatin and pemetrexed versus chemotherapy alone in chemotherapy-naïve patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer (Camel): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial [J] . Lancet Respir Med, 2021, 9(3): 305-314.
- [16] YANG Y P, WANG Z H, FANG J, et al. Efficacy and safety of sintilimab plus pemetrexed and platinum as first-line treatment for locally advanced or metastatic nonsquamous NSCLC: a randomized, double-blind, phase 3 study (oncology program by innovent anti-PD-1-11) [J] . J Thorac Oncol, 2020, 15(10): 1636-1646.
- [17] YANG Y P, SUN J Y, WANG Z H, et al. Updated overall survival data and predictive biomarkers of sintilimab plus pemetrexed and platinum as first-line treatment for locally advanced or metastatic nonsquamous NSCLC in the phase 3 ORIENT-11 study [J] . J Thorac Oncol, 2021, 16(12): 2109-2120.
- [18] LU S, WANG J, YU Y, et al. Tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment for locally advanced or metastatic nonsquamous NSCLC (RATIONALE 304): a randomized phase 3 trial [J] . J Thorac Oncol, 2021, 16(9): 1512-1522.
- [19] ZHOU C, REN S, CHEN J, et al. Camrelizumab or placebo plus carboplatin and paclitaxel as first-line treatment for advanced squamous NSCLC (Camel-sq): a randomized, double-blind, multicenter, phase III trial [J] . J Thorac Oncol, 2021, 16(4): S748.
- [20] WANG J, LU S, HU C, et al. Updated analysis of tislelizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone as first-line treatment of advanced squamous non-small cell lung cancer (SQ NSCLC) [J] . Ann Oncol, 2020, 31: S817.
- [21] ZHOU C C, WU L, FAN Y, et al. Sintilimab plus platinum and gemcitabine as first-line treatment for advanced or metastatic squamous NSCLC: results from a randomized, double-blind, phase 3 trial (ORIENT-12) [J] . J Thorac Oncol, 2021, 16(9): 1501-1511.
- [22] ZHOU C C, WANG Z P, SUN Y P, et al. 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 [J] . Lancet Oncol, 2022, 23(2): 220-233.
- [23] WANG J, WANG Z, WU L, et al. CHOICE-01: a phase 3 study of toripalimab versus placebo in combination with first-line chemotherapy for advanced NSCLC [J] . J Thorac Oncol, 2021, 16(10): S927-S928.
- [24] RECK M, JOTTE R, CAPPUZZO F, et al. IMpower150: analysis

- of efficacy in patients (pts) with liver metastases (mets) [J] . *Pneumologie*, 2020, 74: S39–S39
- [25] YANG J C H, LUFT A, DE LA MORA JIMÉNEZ E, et al. Pembrolizumab (Pembro) with or without lenvatinib (Lenva) in first-line metastatic NSCLC with PD-L1 TPS \geq 1% (LEAP-007): a phase III, randomized, double-blind study [J] . *Ann Oncol*, 2021, 32: S1429–S1430.
- [26] NISHIO M, PELED N, ZER A, et al. Phase III LEAP-006 safety Run-in (Part 1): 1L pembrolizumab (Pembro) + chemotherapy (Chemo) with lenvatinib (Len) for metastatic NSCLC [J] . *Ann Oncol*, 2020, 31: S848–S849.
- [27] REN S X, HE J X, FANG Y, et al. Camrelizumab plus apatinib in treatment-naïve patients with advanced nonsquamous NSCLC: a multicenter, open-label, single-arm, phase 2 trial [J] . *JTO Clin Res Rep*, 2022, 3(5): 100312.
- [28] HAN B H, CHEN J, XIE Q, et al. A multicenter, randomized, phase 3 trial of penpulimab in combination with anlotinib or chemotherapy as first-line treatment in advanced NSCLC [J] . *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*, 2021, 16(3): S650.
- [29] CHU T Q, ZHONG R B, ZHONG H, et al. Phase 1b study of sintilimab plus anlotinib as first-line therapy in patients with advanced NSCLC [J] . *J Thorac Oncol*, 2021, 16(4): 643–652.
- [30] ZHAO S, REN S X, JIANG T, et al. Low-dose apatinib optimizes tumor microenvironment and potentiates antitumor effect of PD-1/PD-L1 blockade in lung cancer [J] . *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(4): 630–643.
- [31] HELLMANN M D, 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.
- [32] PAZ-ARES L G, RAMALINGAM S S, CIULEANU T E, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in advanced NSCLC: 4-year outcomes from the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 227 part 1 trial [J] . *J Thorac Oncol*, 2022, 17(2): 289–308.
- [33] PAZ-ARES L, CIULEANU T E, 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.
- [34] JOHN T, SAKAI H, IKEDA S, et al. First-line (1L) nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + chemotherapy (chemo) in Asian patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) from CheckMate 9LA [J] . *Ann Oncol*, 2020, 31: S847–S848.
- [35] JOHNSON M, CHO B C, LUFT A, et al. Durvalumab \pm tremelimumab + chemotherapy as first-line treatment for mNSCLC: results from the phase 3 POSEIDON study [J] . *J Thorac Oncol*, 2021, 16(10): S844.
- [36] ABREU D R, RECK M, ŞENDUR N, et al. Pembrolizumab plus ipilimumab or placebo in previously untreated metastatic NSCLC with PD-L1 tumor proportion score \geq 50%: KEYNOTE-598 3-year follow-up [J] . *Ann Oncol*, 2022, 33: S30–S31.
- [37] MARUHASHI T, SUGIURA D, OKAZAKI I M, et al. LAG-3: from molecular functions to clinical applications [J] . *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e001014.
- [38] HODI F S, TAWBI H A, LIPSON E J, et al. Relatlimab (RELA) + nivolumab (NIVO) vs NIVO in previously untreated metastatic or unresectable melanoma: additional efficacy in RELATIVITY-047 [J] . *Ann Oncol*, 2021, 32: S867–S868.
- [39] MORGENSZTERN D, CHAUDHRY A, IANNOTTI N, et al. RELATIVITY-104: First-line relatlimab (RELA) + nivolumab (NIVO) with chemotherapy vs NIVO with chemotherapy in stage IV or recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC): a phase II, randomized, double-blind study [J] . *Ann Oncol*, 2021, 32: S1030.
- [40] CHAUVIN J M, ZAROOUR H M. TIGIT in cancer immunotherapy [J] . *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e000957.
- [41] CHO B C, ABREU D R, 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.
- [42] MARIN-ACEVEDO J A, KIMBROUGH E O, LOU Y Y. Next generation of immune checkpoint inhibitors and beyond [J] . *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 45.
- [43] PAZ-ARES L, KIM T M, VICENTE D, et al. Bintrafusp Alfa, a bifunctional fusion protein targeting TGF- β and PD-L1, in second-line treatment of patients with NSCLC: results from an expansion cohort of a phase 1 trial [J] . *J Thorac Oncol*, 2020, 15(7): 1210–1222.
- [44] WU L, CHEN B, YAO W, et al. A phase I b/II trial of AK104 (PD-1/CTLA-4 bispecific antibody) in combination with anlotinib in advanced NSCLC [J] . *Ann Oncol*, 2021, 32: S1006.
- [45] HONG M H, CLUBB J D, CHEN Y Y. Engineering CAR-T cells for next-generation cancer therapy [J] . *Cancer Cell*, 2020, 38(4): 473–488.
- [46] QU J J, MEI Q H, CHEN L J, et al. Chimeric antigen receptor (CAR)-T-cell therapy in non-small cell lung cancer (NSCLC): current status and future perspectives [J] . *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70(3): 619–631.
- [47] YILMAZ A, CUI H W, CALIGIURI M A, et al. Chimeric antigen receptor-engineered natural killer cells for cancer immunotherapy [J] . *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 168.
- [48] GOULDING J, BLUM R, HANCOCK B, et al. Abstract 1591: FT536: preclinical development of a novel off-the-shelf CAR-MICA/B NK cell immunotherapy combined with radiation and antibody treatments as a first-of-kind pan-cancer targeting strategy [J] . *Cancer Res*, 2021, 81(13_Supplement): 1591.
- [49] HEMMINKI O, DOS SANTOS J M, HEMMINKI A. Oncolytic viruses for cancer immunotherapy [J] . *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 84.
- [50] SAXENA M, VAN DER BURG S H, MELIEF C J M, et al. Therapeutic cancer vaccines [J] . *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(6): 360–378.

(收稿日期: 2022-05-27 修回日期: 2022-06-10)