

晚期非小细胞肺癌免疫治疗进展

张志敏, 章必成, 许斌, 宋启斌*

武汉大学人民医院肿瘤中心, 武汉 430060

摘要 免疫治疗作为目前最具影响力的肿瘤治疗手段, 已全面改变晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的治疗格局。综述了晚期NSCLC免疫治疗存在的诸多尚待解决的问题, 如免疫联合治疗模式的组合和优化、免疫治疗耐药的机制和应对策略、寻找合适的免疫治疗相关生物标志物、特殊人群特征的免疫治疗以及免疫治疗相关毒性管理等。探讨了晚期NSCLC免疫治疗的现状和未来之路。

关键词 非小细胞肺癌; 免疫治疗; 免疫检查点抑制剂

目前, 晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的治疗已经全面进入以免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)为代表的新型免疫治疗时代。无论晚期NSCLC一线、二线甚至三线, 无论免疫单药、免疫联合化疗、免疫联合放疗、免疫联合靶向治疗(抗血管生成药物)以及双免联合(PD-1抑制剂联合CTLA-4抑制剂)等模式, 都取得一定的疗效。在全球范围内, 每年有大量涉及晚期NSCLC免疫治疗的临床试验获得成功, 免疫治疗也因此成为晚期NSCLC治愈的新希望。然而, 当前晚期NSCLC免疫治疗仍然存在诸多尚待解决的问题。例如, 免疫联合治疗模式的组合和优化、免疫治疗耐药的机制和应对策略、寻找合适的免疫治疗相关生物标志物、特殊人群特征的

免疫治疗以及免疫治疗相关毒性管理等。

1 晚期NSCLC免疫治疗现状

1.1 百花齐放, 多免疫药物同台惠及万千晚期NSCLC患者

从初见成效到临床大范围应用, 程序性死亡受体1(PD-1)/程序性死亡配体1(PD-L1)免疫疗法(immunotherapy)在10年间逐渐登上了肿瘤综合治疗的舞台, 成为癌症治疗的第5大支柱。然而免疫药物刚上市时, 价格较高、数量较少、可及性差, 惠及的患者十分有限。随着近几年全球药物科技的发展和国力水平的不断提高, 以信迪利单抗、替雷利珠单抗、卡瑞利珠单抗等为代表的国产免疫药物

收稿日期: 2023-07-28; 修回日期: 2023-08-28

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82272928)

作者简介: 张志敏, 副主任医师, 研究方向为肿瘤DNA损伤修复与肿瘤耐药机制, 电子信箱: zzm7908@whu.edu.cn; 宋启斌(通信作者), 教授, 主任医师, 研究方向为肿瘤基础和临床, 电子信箱: qibinsong@whu.edu.cn

引用格式: 张志敏, 章必成, 许斌, 等. 晚期非小细胞肺癌免疫治疗进展[J]. 科技导报, 2023, 41(18): 36-42; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2023.18.005

被多个临床试验证实在晚期 NSCLC 患者中的疗效,也相继获批在国内晚期 NSCLC 治疗适应症,免疫治疗药物呈现出百花齐放,进口与国产药物同台的新局面;同时,随着国家药品集采的逐步推进,免疫药物价格一降再降,其可及性问题已经基本得到解决,更多晚期 NSCLC 患者获得了免疫治疗的机会。截至 2023 年 1 月,中国国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)和美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的针对 NSCLC 的 PD-1/PD-L1 药物多达 12 种,其中进口药物包括:帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、阿替利珠单抗、度伐利尤单抗、西米普利单抗、曲美木单抗;国产药物包括:信迪利单抗、特瑞普利单抗、卡瑞利珠单抗、舒格利单抗、替雷利珠单抗、斯鲁力单抗。

1.2 百家争鸣,多模式组合助力晚期 NSCLC 患者长期生存

2023 年,全球已经有大量研究报道晚期驱动基因阴性 NSCLC 患者应用免疫治疗可使患者获得长期生存。免疫单药、免疫联合化疗、免疫联合放疗、免疫联合抗血管靶向治疗、双免联合等多种免疫治疗模式是目前晚期 NSCLC 主流治疗方式。

1.2.1 免疫单药治疗——黔驴技孤

在帕博利珠单抗一线单药治疗 PD-L1 阳性 NSCLC 研究中,2015 年的 KEYNOTE-001 研究显示,PD-L1 \geq 50% 的患者中,5 年生存率为 29.6%^[1]。2020 年 6 月 1 日更新的 KEYNOTE-024 研究中^[2],在 PD-L1 表达阳性[(肿瘤细胞阳性比例(TPS) \geq 50%)]的患者中帕博利珠单抗组 5 年生存率为 31.9%,近似于含铂化疗组(16.3%)的 2 倍,而中位肿瘤患者总生存期(OS:26.3 个月)较含铂化疗组(13.4 个月)相比也几乎翻倍[(风险比(HR)为 0.62,95% 置信区间(CI)为 0.48~0.81)]。此外,2018 年 KEYNOTE-042 研究中^[3],PD-L1 \geq 50% 患者,3 年生存率达到了 31%,较化疗组提升近 1 倍。这些研究结果虽然证实了帕博利珠单抗单药作为 PD-L1 阳性肿瘤患者一线标准治疗的可行性,但是并不能改变该药仅被推荐用于 PD-L1 高表达人群一线治疗的现状^[4]。当然,针对 75 岁以上的老年 NSCLC 患者,免疫单药

治疗还是有一定使用空间,临床上可根据患者实际情况选用。

1.2.2 免疫联合治疗——未来可期

对于晚期 NSCLC 患者,免疫单药仅覆盖 PD-L1 阳性人群,客观缓解率(ORR)有待提高,而以免疫联合治疗方式将驱动基因阴性人群全覆盖,ORR 较免疫单药明显提高。因此,免疫治疗联合模式仍然是晚期 NSCLC 的主流治疗模式,值得更深层的研究。

免疫联合化疗是目前公认晚期无驱动基因 NSCLC 最有效的治疗方案。不管一线还是后线治疗,无论 PD-1/PD-L1 的表达情况,免疫联合化疗都有一定疗效。目前具有指导意义的临床试验如表 1 所示,已经证实免疫联合化疗在晚期 NSCLC 中的地位。但是如何选择化疗方案、化疗药物剂量、化疗周期、化疗和免疫治疗时间间隔以及不同免疫药物选择等细节问题还有广泛的探讨空间。

免疫治疗联合放疗在早期和局部晚期 NSCLC 中具有积极的疗效,无论是可手术和不能手术的局部晚期 NSCLC 患者,免疫联合放疗都能使患者获益。目前研究发现免疫联合放疗可增强效应 T 细胞的肿瘤杀伤作用及放疗的远隔效应,其作用机制包括^[5]:(1) 放疗通过产生的肿瘤表位抗原促进免疫原性反应细胞死亡,增强抗原递呈,同时通过中和免疫微环境的免疫抑制因素改善 T 细胞抑制状态,最终激活 T 细胞杀伤肿瘤;(2) 肿瘤乏氧微环境是导致放疗抵抗的主要原因之一,免疫治疗可以通过 T 细胞活化促进 CTLA-4 表达、活化上调 PD-1 等方式改善放疗引起的免疫耐受,也可通过 T 细胞依赖的途径诱导血管正常化,改善肿瘤内乏氧微环境,逆转肿瘤细胞的放疗抵抗。虽然免疫联合放疗具有协同作用,但是在晚期 NSCLC 治疗中似乎疗效欠佳,原因可能是放疗仅是局部治疗手段,虽然具有激活免疫应答作用,但对于转移性病灶仍然控制不佳。因此,临床上对于晚期 NSCLC 患者仍然以全身治疗为主,但在免疫联合化疗基础上增加对部分转移灶的局部放疗是否可以进一步提高疗效和生存率值得探讨。

免疫联合靶向治疗在晚期 NSCLC 中还在进一

表1 晚期NSCLC免疫治疗临床试验汇总

治疗线数	肺癌类型	免疫治疗药物								
		替雷利珠单抗	信迪利单抗	卡瑞利珠单抗	舒格利单抗	特瑞普利单抗	斯鲁利单抗	帕博利珠单抗	纳武利尤单抗	阿替利珠单抗
一线	鳞癌 NSCLC	RATIO-NALE 307	ORI-ENT-12 (+GP)	CAMEL-sq	GEM-STONE -302	—	AS-TRUM-004	KEYNOTE-042*(单) KEYNOTE-407(联)	CheckMate-227 1a (双免) CheckMat-9LA (双免)	IMpower110(单, PD-L1+) IMpower131(PD-L1-, III期临床研究失败)
	非鳞癌 NSCLC	RATIO-NALE 304	ORI-ENT-11	CAMEL	GEM-STONE -302	CHOICE-01	—	KEYNOTE-042*(单) KEYNOTE-189(联)	CheckMate-227 2(III期临床研究失败)	IMpower110(单) IMpower132(联) IMpower130&150 (联, NMPA 未获批适应症)
二/三线	NSCLC	RATIO-NALE 303	ORI-ENT-03 (鳞癌, 主动撤回适应症)	—	—	—	—	KEYNOTE-010 KEYNOTE-033 (中国, III期临床研究失败)	CheckMate-017 CheckMate-057 CheckMate-078	OAK

步探索之中。在抗血管生成靶向药物联合应用方面,早期的IMpower150研究^[6]发现相较于化疗+贝伐珠单抗,阿替利珠单抗+化疗±贝伐珠单抗一线治疗非鳞癌NSCLC不仅能明显改善患者的无进展生存时间(PFS)和OS,而且能使伴有肝转移和EGFR/ALK基因突变的预设亚组得到临床获益。一项基于IMpower150研究中EGFR突变亚组的疗效II期单臂临床研究(NEJ043)^[7]结果提示,在经治的EGFR突变患者中,阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗和紫杉醇卡铂化疗联合方案中患者的中位PFS为7.4个月(95%CI, 5.7~8.2),中位OS为18.9个月[95%CI, 13-NR(not reached)]。因此免疫联合抗血管生成治疗±化疗在晚期NSCLC综合治疗中也是可选方案之一。

双免联合治疗模式(PD-1抑制剂联合CTLA-4抑制剂)目前在晚期NSCLC中取得了一定的阳性结果。例如,Checkmate 9LA研究^[8]探索了NIVO+IPI联合2周期化疗对比4周期化疗一线治疗IV期/复发NSCLC患者的疗效和安全性的III期临床研究以及生物标志物对疗效的影响,结果显示,无论病

理类型和PD-L1表达水平如何,NIVO+IPI联合2周期化疗生存率明确获益,2年生存率达到38%。此外,CheckMate 227研究^[9]也报道未经系统治疗亦无驱动基因突变的晚期/复发的NSCLC患者,经PD-1单抗和CTLA-4单抗联合治疗后,当PD-L1≥1%,4年OS率为29%;PD-L1<1%,4年OS率为24%;PD-L1>50%,4年OS率为37%,生存获益相对理想。以上研究显示了双免联合在晚期NSCLC中的治疗潜力,但是该治疗模式中免疫相关毒性反应发生率较高,在临床应用时必须密切监测,及时处理。

除了以上联合治疗外,其他晚期NSCLC免疫联合治疗模式还包括免疫联合抗体偶联药物(ADC)^[10](TROPION-Lung02研究)、联合细胞治疗^[11](过继性回输体外扩增的肿瘤浸润淋巴细胞和CAR-T细胞联合)、联合介入治疗等。目前这些治疗模式的相关临床研究正在探索中,有部分已经获得了较好的临床结果,为未来治疗的选择提供了更多参考。

2 晚期 NSCLC 免疫治疗的瓶颈与未来之路

2.1 晚期 NSCLC“去化疗”任重道远

化疗药物因其严重的毒副作用让肿瘤患者始终心有余悸,望“化”却步,因此“去化疗”一直是肿瘤患者和临床医生的共同愿景。随着免疫治疗的广泛开展,特别是对 PD-1 高表达 NSCLC 患者来说,免疫治疗单药和双免联合都有较长的生存获益,我们似乎看到了肿瘤“去化疗”的希望。但是到目前为止,对于大多数晚期 NSCLC 患者来说,完全去化疗不太现实。首先,鉴于目前的研究,化疗在初治的晚期 NSCLC 中的疗效依然肯定,而对于 PD-1>50% 的患者,免疫联合化疗疗效也优于单纯免疫治疗。其次,PD-1 高表达患者比率低,免疫单药受益群体较少,同时免疫单药治疗发生超进展的概率还更高^[12]。此外,虽然双免治疗具有一定的疗效,但毕竟优效性有限,不能完全取代免疫联合化疗。最后,随着免疫治疗广泛应用,免疫治疗相关毒性反应发生率也逐渐增高,特别是对于一些难治性、多重、重症毒性的患者,致死率高,这部分病人以后大概率不能再接受免疫治疗,肿瘤还是需要传统化疗加以控制。总之,对于初治驱动基因阴性 NSCLC 患者,如具备化疗条件仍然推荐化疗联合免疫治疗,但对于部分 PD-1 高表达的人群,如不愿意或无法耐受化疗的,可选择免疫单药或者免疫联合抗血管生成的靶向治疗。

2.2 探索免疫治疗耐药的应对策略举步维艰

免疫治疗已经在晚期 NSCLC 中广泛应用并取得了阶段性成果,但是和其他抗肿瘤治疗方法一样,很多患者还是不可避免的出现了免疫耐药(包括原发性和获得性耐药)。因此,探讨肿瘤免疫治疗耐药机制、寻找逆转免疫治疗耐药的应对策略是肿瘤精准免疫治疗的重中之重。目前证实的免疫耐药机制^[13]包括内在特征(肿瘤抗原免疫原性不足、主要组织相容性复合体功能障碍、表观遗传修饰和基因突变、IFN- γ 信号通路异常、CD8+T 细胞的严重耗竭等)和外在机制(肿瘤微环境的改变,包

括肠道微生物组、贫血、其他环境因素等)。为进一步克服晚期 NSCLC 免疫治疗耐药性,以下方案值得探讨:(1) 促进肿瘤抗原释放和提呈,包括免疫联合化疗、放疗以及其他联合(甲基转移酶抑制剂地西他滨^[14]、Toll 样受体激动剂 SD-101^[15]、阳离子纳米级金属-有机框架^[16]等);(2) 促进 CD8+T 细胞浸润并增强其细胞功能,包括过继 T 细胞治疗、免疫联合抗血管、放疗、免疫联合治疗(CTLA-4 单抗^[8-9]和 TIGIT^[17])等;(3) 逆转免疫微环境,包括靶向免疫抑制性细胞(CXCR2-CXCL5/CXCL8、CXCR4-CXCL12 及 CCR5-CCL5 等信号轴抑制剂^[18-19]、CD25 受体抑制剂 α CD25-m2a^[20]、靶向 CSF-1 和/或其受体^[21]、细胞因子(抗 TGF- β ^[22]、IL-2 激动剂 NKTR-214^[23]、IL-15 激动剂 NIZ985^[24]等);(4) 调节患者全身状态,包括调节肠道菌群^[25],改善患者贫血状态等。总之,免疫治疗耐药后的治疗方案选择还处于探索阶段,目前仍无标准方案,需要更多的临床和基础系统研究。

2.3 寻找免疫治疗合适的生物标志物之路荆棘丛生

寻找合适的免疫治疗相关生物标志物是目前肿瘤研究的热点和难点问题。特异性免疫治疗相关生物标志物不容易被发现,现在已经确定在临床应用的晚期 NSCLC 中免疫治疗相关性生物标志物包括 PD-L1 表达、肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)、错配修复系统缺陷(dMMR)/微卫星高度不稳定型(high-frequency microsatellite instability, MSI-H)等。然而这些标志物似乎都不完美,不能完全筛选出晚期 NSCLC 免疫治疗获益的潜在人群。2023 年,美国临床肿瘤协会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)报道的 EMPOWER-Lung-1 研究将 circulating tumor DNA(ctDNA)作为 Biomarker 分层分析免疫单药治疗的疗效,研究结果提示 ctDNA 动态改变可以预测免疫疗效^[26]。当然,ctDNA 动态检测也存在不足,包括动态检测的时间、cutoff 值判定等问题都有待进一步的完善。此外,2023 年《Journal of Clinical Oncology》也报道了通过高通量自动化定量成像平台检测的 PD-1/

PD-L1 复合物相比 PD-L1 (SP263) 有更好的免疫治疗的疗效预测^[27], 未来可能取代 PD-L1 检测。无论如何, 现阶段探索新的有意义的免疫治疗相关性生物标志物之路仍然荆棘丛生。

2.4 开展特殊人群特征的免疫治疗委重投艰

在免疫治疗时代, 探索特殊人群特征患者的免疫治疗意义重大。人群特征不仅是生物标志物的补充, 而且有助于进一步精准选择免疫治疗的优势人群。以老年患者为例, 2019 年, Lichtenstein 等^[28]发表的一项回顾性研究比较了不同年龄段 (<60 岁, 60~69 岁, 70~79 岁和 ≥80 岁) 的晚期 NSCLC 患者接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的疗效, 结果发现 ≥80 岁患者的 PFS 和 OS 均最差。2023 年, ASCO 会议上也报道了一篇(日本 58 家中心)超过 1000 名老年患者一线免疫单药或免疫联合化疗的真实世界研究 (NEJ057)^[29], 结果显示 75 岁以上老年患者免疫治疗的疗效优于单纯化疗, 而这其中单药化疗疗效也是最差; 免疫联合化疗与单药免疫两者的疗效没有显著性差异, 但其安全性(免疫不良相关事件, immune-related adverse events, irAEs) 方面单药免疫组优于联合治疗组。综上, 对于 75 岁以上 EGFR/ALK 阴性不可手术的晚期 NSCLC 的老年人患者可以推荐单药免疫治疗方案, 但是超过 80 岁以上的患者是否还需要免疫治疗值得商榷, 需要综合考虑疗效和不良反应的平衡来最终决定。

此外, 对于 EGFR 突变的晚期 NSCLC 患者一线标准治疗仍然是 EGFR-TKIs 靶向治疗。但是对于 EGFR-TKIs 耐药后的这部分特殊人群选择免疫治疗是否获益仍需要临床试验证实。从目前的研究报道来看, 无论 2023 年 ASCO 年会公布的 III 期 KEYNOTE-789 研究^[30], 还是 2022 年报道的 Check-Mate-722^[31] 都显示免疫联合化疗组较单纯化疗组来说在 PFS 和 OS 均未获得统计学差异的获益。因此, EGFR-TKIs 耐药后化疗联合免疫较单纯化疗获益有限, 未来还需要寻找真正的获益人群。当然, 现有 EGFR-TKIs 耐药后免疫治疗获益的循证医学证据仅有四药联合(信迪利单抗+贝伐珠单抗+化疗)的 ORIENT-31 研究^[32], 该治疗方案已获

NMPA 批准, 但目前该研究仍缺乏其与贝伐珠单抗联合化疗的 III 期随机对照研究数据。

2.5 免疫治疗毒副反应的管理不可偏废

随着免疫治疗的普及, 发生 irAEs 的肿瘤患者正在逐步扩大, 而对于 irAEs 的临床管理需要更加重视。尽管目前多数 irAEs 为 1~2 级, 但仍有大约 0.5%~18.0% 的 3 级以上的不良反应发生并可能导致患者死亡^[33]。现在对于 irAEs 的研究才刚刚起步, 特别是 irAEs 诊断和鉴别诊断目前还没有完全的标准, 临床实践中需要根据患者症状、临床检查检验指标和临床医生的经验综合判断; 此外, 由于缺乏明确导致重症及难治性 irAEs 的高危因素和预测其发生的生物标志物^[34], 故而不能提前规避该类高风险患者的临床应用, 临床上容易引起严重的 irAEs。目前需要关注的高危因素包括 EGFR 敏感突变的 NSCLC 患者 TKI 耐药后的免疫治疗、胸腺肿瘤、自身免疫性疾病、器官移植、双免疫治疗或高剂量或频次的 CTLA-4 单抗治疗等。最后, 对于 irAEs 的治疗临床上还存在不规范现象, 特别对于重症、难治性 irAEs 患者的治疗上, 治疗效果差异性较大。因此, 未来需要继续完善和规范治疗流程、开展多学科会诊 (multi-disciplinary treatment, MDT) 以及加大临床医师 irAEs 知识普及和培训等, 进一步加强免疫治疗毒副反应的管理。

3 结论

近年来, 晚期 NSCLC 的治疗取得了许多重大进展, 而免疫治疗无疑是最令人瞩目的, 初步改变了晚期 NSCLC 传统的治疗模式, 而免疫联合治疗逐渐成为晚期 NSCLC 治疗的一线标准。但免疫治疗之路注定不是一帆风顺的, 其仍有一些需要解决的关键问题, 包括免疫联合治疗模式的组合和优化、免疫治疗耐药的机制和应对策略、寻找合适的免疫治疗相关生物标志物、特殊人群特征的免疫治疗以及免疫治疗相关毒性管理等。相信随着未来基础研究和临床试验的继续深入, 晚期 NSCLC 的免疫治疗之路一定会越走越宽、越走越稳。

参考文献(References)

- [1] Garon E B, Rizvi N A, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2015, 372(21): 2018–2028.
- [2] 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 \geq 50%[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2021, 39(21): 2339–2349.
- [3] Mok T S K, Wu Y L, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): A randomised, open-label, controlled, phase 3 trial [J]. *The Lancet*, 2019, 393(10183): 1819–1830.
- [4] 付焯, 朱波, 章必成. 晚期肺癌免疫治疗的现状与未来[J]. *医药导报*, 2019, 38(8): 4.
- [5] Herrera F G, Bourhis J, Coukos G. Radiotherapy combination opportunities leveraging immunity for the next oncology practice[J]. *CA—A Cancer Journal for Clinicians*, 2017, 67(1): 65–85.
- [6] Socinski M A, Nishio M, Jotte R M, et al. IMpower150 final overall survival analyses for atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in first-line metastatic nonsquamous NSCLC[J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2021, 16(11): 1909–1924.
- [7] Naoki F, Satoshi W, Atsushi N, et al. A phase 2 study of atezolizumab (atezo) plus bevacizumab (bev) plus carboplatin (carbo) plus paclitaxel (pac; ABCP) for previously treated patients with NSCLC harboring EGFR mutations (EGFRm) [C]//2022 ASCO Annual Meeting. Chicago, USA: *Journal of Clinical Oncology*, 2022.
- [8] 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 Oncology*, 2021, 22(2): 198–211.
- [9] Brahmer J R, Lee J S, Ciuleanu T E, et al. Five-year survival outcomes with nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy as first-line treatment for metastatic non-small-cell lung cancer in checkmate 227[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2023, 41(6): 1200–1212.
- [10] Goto Y, Su W C, Benjamin P L, et al. TROPION-Lung02: Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) plus pembrolizumab (pembro) with or without platinum chemotherapy (Pt-CT) in advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC) [C]//ASCO Annual Meeting 2023. Chicago, USA: *Journal of Clinical Oncology*, 2023.
- [11] Creelan B C, Wang C, Teer J K, et al. Tumor-infiltrating lymphocyte treatment for anti-PD-1-resistant metastatic lung cancer: A phase 1 trial[J]. *Nature Medicine*, 2021, 27(8): 1410–1418.
- [12] Kim C G, Kim K H, Pyo K H, et al. Hyperprogressive disease during PD-1/PD-L1 blockade in patients with non-small-cell lung cancer[J]. *Annals of Oncology*, 2019, 30(7): 1104–1113.
- [13] 朱波. 肿瘤免疫治疗耐药机制与克服策略[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2023, 30(3): 187–195.
- [14] Nie J, Wang C M, Liu Y, et al. Addition of low-dose decitabine to anti-PD-1 antibody camrelizumab in relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2019, 37(17): 1479–1489.
- [15] Ribas A, Medina T, Kummer S, et al. SD-101 in combination with pembrolizumab in advanced melanoma: Results of a phase I b, multicenter study[J]. *Cancer Discovery*, 2018, 8(10): 1250–1257.
- [16] Ni K Y, Luo T K, Lan G X, et al. A nanoscale metal-organic framework to mediate photodynamic therapy and deliver CpG oligodeoxynucleotides to enhance antigen presentation and cancer immunotherapy[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2020, 59(3): 1108–1112.
- [17] Kawashima S, Inozume T, Kawazu M, et al. TIGIT/CD155 axis mediates resistance to immunotherapy in patients with melanoma with the inflamed tumor microenvironment[J]. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 2021, 9(11): e003134.
- [18] Bockorny B, Semenisty V, Macarulla T, et al. BL-8040, a CXCR4 antagonist, in combination with pembrolizumab and chemotherapy for pancreatic cancer: The COMBAT trial[J]. *Nature Medicine*, 2020, 26(6): 878–885.
- [19] Flores-toro J A, Luo D F, Gopinath A, et al. CCR2 inhibition reduces tumor myeloid cells and unmasks a checkpoint inhibitor effect to slow progression of resistant murine gliomas[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2020, 117(2): 1129–1138.
- [20] Vargas F A, Furnessaj S, Solomon I, et al. Fc-optimized anti-CD25 depletes tumor-infiltrating regulatory T cells and synergizes with PD-1 blockade to eradicate established tumors[J]. *Immunity*, 2017, 46(4): 577–586.
- [21] Cannarile M A, Weisser M, Jacob W, et al. Colony-stimulating factor 1 receptor (CSF1R) inhibitors in cancer therapy[J]. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 2017, 5(1): 53.
- [22] Mariathasan S, Turley S J, Nickles D, et al. TGF β attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells[J]. *Nature*, 2018, 554(7693): 544–548.
- [23] Miron B, Geynisman D M. Bempedalesleukin/nivolumab and challenges in first-line treatment of metastatic

- urothelial carcinoma[J]. *European Urology*, 2022, 82(4): 374–376.
- [24] Kurz E, Hirsch C A, Dalton T, et al. Exercise-induced engagement of the IL-15/IL-15R α axis promotes anti-tumor immunity in pancreatic cancer[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(7): 720–737.
- [25] Davar D, Dzutsev A K, McCulloch J A, et al. Fecal microbiota transplant overcomes resistance to anti-PD-1 therapy in melanoma patients[J]. *Science*, 2021, 371(6529): 595–602.
- [26] Vokes N I, Gandara D R, Sezer A, et al. Circulating tumor DNA (ctDNA) dynamics and survival outcomes in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC) and high (>50%) programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) expression, randomized to cemiplimab (cemi) vs chemotherapy (chemo)[C]//ASCO Annual Meeting 2023. Chicago, USA: *Journal of Clinical Oncology*, 2023.
- [27] Sánchez-Magraner L, Gumuzio J, Miles J, et al. Functional engagement of the PD-1/PD-L1 complex but not PD-L1 expression is highly predictive of patient response to immunotherapy in non-small-cell lung cancer [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2023, 41(14): 2561–2570.
- [28] Lichtenstein M R L, Nipp R D, Muzikansky A, et al. Impact of age on outcomes with immunotherapy in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2019, 14(3): 547–552.
- [29] Uematsu M, Tsukita Y, Tozuka T, et al. First-line immune checkpoint inhibitors alone or in combination with chemotherapy in real-life elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (NEJ057) [C]//ASCO Annual Meeting 2023. Chicago, USA: *Journal of Clinical Oncology*, 2023.
- [30] Yang J C, Lee D H, Lee J S, et al. Pemetrexed and platinum with or without pembrolizumab for tyrosine kinase inhibitor (TKI)-resistant, EGFR-mutant, metastatic non-squamous NSCLC: Phase 3 KEYNOTE-789 study[C]//2023 ASCO Annual Meeting. Chicago, USA: *Journal of Clinical Oncology*, 2023.
- [31] Lee A T M, Nagasaka M. CheckMate-722: The rise and fall of nivolumab with chemotherapy in TKI-refractory EGFR-mutant NSCLC[J]. *Lung Cancer (Auckl)*, 2023, 14: 41–46.
- [32] Lu S, Wu L, Jian H, 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 Oncology*, 2022, 23(9): 1167–1179.
- [33] Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: A collaborative position paper[J]. *Annals of Oncology*, 2016, 27(4): 559–574.
- [34] 中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫治疗专家委员会. 免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023.

The current and future road of immunotherapy for advanced non-small cell lung cancer

ZHANG Zhimin, ZHANG Bicheng, XU Bin, SONG Qibin*

Cancer Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Abstract Immunotherapy, as the most influential tumor treatment method at present, has comprehensively changed the treatment pattern of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). However, there are still many unresolved issues in the immunotherapy of advanced NSCLC, such as the combination and optimization of immunotherapy combination models, the mechanism and response strategies of resistance in tumor immunotherapy, finding effective biomarkers for immunotherapy, exploring immunotherapy strategies with special population characteristics, and managing the toxic side effects of immunotherapy. This article proposes some issues and perspectives on the current status and future path of immunotherapy for advanced NSCLC, hoping to provide new ideas that are in line with the current immunotherapy for advanced NSCLC, and to provide readers with directions for thinking and future exploration.

Keywords non-small cell lung cancer; immunotherapy; immune checkpoint inhibitors ●



(责任编辑 王丽娜)