

化疗联合免疫治疗非小细胞肺癌的最新研究进展

邓隽军^{1*}, 陈丹蕾¹, 赵大勇², 李 淼³

¹青海大学临床医学院, 青海 西宁

²郑州大学第一附属医院肿瘤外科, 河南 郑州

³青海省第五人民医院肿瘤内科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年7月25日; 录用日期: 2023年8月18日; 发布日期: 2023年8月25日

摘 要

肺癌是发病率及死亡率极高的恶性肿瘤, 其中非小细胞肺癌占80%~85%, 化疗是非小细胞肺癌治疗的基石, 但随着疾病的进展, 单一的化疗疗效也不尽人意, 免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)是目前非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的研究热点, 近年来发展迅速, 但单药治疗获益人群仍有限, 近年来一系列化疗联合免疫治疗试验在临床治疗中取得了巨大进展, 鉴于此, 本综述旨在概括化疗联合免疫治疗非小细胞肺癌的最新研究进展。

关键词

非小细胞肺癌, 化疗联合免疫治疗, 研究进展

Recent Advances in Chemotherapy Combined with Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer

Juanjun Deng^{1*}, Danlei Chen¹, Dayong Zhao², Miao Li³

¹School of Clinical Medicine, Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou Henan

³Department of Oncology, The Fifth People's Hospital of Qinghai Province, Xining Qinghai

Received: Jul. 25th, 2023; accepted: Aug. 18th, 2023; published: Aug. 25th, 2023

*第一作者。

文章引用: 邓隽军, 陈丹蕾, 赵大勇, 李淼. 化疗联合免疫治疗非小细胞肺癌的最新研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(8): 13645-13653. DOI: 10.12677/acm.2023.1381907

Abstract

Lung cancer is a malignant tumor with extremely high incidence and mortality, among which non-small cell lung cancer accounts for 80%~85%. Chemotherapy is the cornerstone of treatment for non-small cell lung cancer. However, with the progression of the disease, the efficacy of single chemotherapy is not satisfactory. Immune checkpoint inhibitors (ICIs) are currently the focus of research in non-small cell lung cancer (NSCLC), which have developed rapidly in recent years, but the population benefiting from monotherapy is still limited. In recent years, a series of chemotherapy combined immunotherapy trials have made great progress in clinical treatment. In view of this, this review aims to summarize the latest research progress of chemotherapy combined immunotherapy in non-small cell lung cancer.

Keywords

Non-Small Cell Lung Cancer, Chemotherapy Combined with Immunotherapy, Research Progress

Copyright © 2023 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. 引言

肺癌是一个全球性的健康问题，其中非小细胞肺癌(NSCLC)占 80%~85%。根据全球癌症统计数据，估计每年有超过 200 万人被新诊断为肺癌[1]。在中国，肺癌是一种发病率和死亡率都很高的原发性癌症[2]。I~III 期非小细胞肺癌患者可通过手术治愈，5 年生存率约为 70% [3]。但由于肺癌患者缺乏典型症状，大约 62% 的非小细胞肺癌患者在初始诊断时已经为 IV 期[4]。晚期 NSCLC 患者常用的治疗方法包括化疗、靶向治疗和免疫治疗等，辅助化疗是提高这些患者的总生存率(包括治愈率)的重要策略。以铂类为基础，含铂双联化疗被认为是化疗的标准治疗。同时免疫治疗在晚期 NSCLC 患者中的疗效显著，可以提高完全切除 NSCLC 患者的总生存率。IMpower 010 试验表明，通过 PD-L1 表达选择的术后患者，在辅助铂基化疗后使用 Atezolizumab 可改善 DFS [5]。ICIs 主要包括程序性死亡蛋白-1 (programmed death-1, PD-1)抑制剂、程序性死亡蛋白 - 配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1)抑制剂、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4)抑制剂，与仅接受化疗的患者相比，接受 ICIs 联合铂双联化疗和单药治疗的转移性 NSCLC 患者的生存率和耐受性均有所改善，已被用于各种类型的癌症，包括非小细胞肺癌(NSCLC)，以改善长期预后。

2. 化疗联合 PD-1 抑制剂

2.1. 化疗联合 Pembrolizumab

Pembrolizumab 是一种人源化单克隆抗体，可与 T 细胞上的 PD-1 结合，阻断 PD-1 配体的结合。Pembrolizumab 联合化疗已被 FDA 批准作为晚期非鳞状 NSCLC 的一线治疗方案，无论 PD-L1 水平。KEYNOTE-021I 期队列研究铂类双联化疗联合派姆单抗对没有靶向 EGFR 或 ALK 遗传异常的晚期 NSCLC 患者的疗效，联合组表现出明显的缓解率[6]。KEYNOTE-189 III 期临床研究没有 EGFR 或 ALK 突变的转移性 316 例 NSCLC 患者，以 2:1 的比例随机接受培美曲塞和一种铂基药物加 Pembrolizumab 或

安慰剂,随后使用 Pembrolizumab 或安慰剂加培美曲塞维持治疗,其结果显示,在12个月时,Pembrolizumab 联合组与安慰剂组的估计 OS 率为 69.2% vs 49.4%,中位 PFS 为 8.8 个月 vs 4.9 个月,两组不良反应无显著差异[7]。同时 Ning 等[8]在一位未经治疗的 ROS1 融合阳性和 PD-L1 阴性肺腺癌患者中观察到 Pembrolizumab 联合化疗的持久缓解和 PFS 延长超过 35 个月。Chen 等[9]回顾性研究了 2015 年至 2021 年间 EGFR-TKIs 后进展并接受铂双联化疗 + 免疫治疗的敏感 egfr 突变的 869 例 NSCLC 患者,其结果显示使用 Pembrolizumab 的患者中位无进展生存期明显长于未使用派姆单抗的患者(5.0~8.5 vs. 4.2 个月),中位总生存期也得到改善(22.6~30.8 vs. 13.4 个月)。因此派姆单抗联合化疗可提高 EGFR 突变 NSCLC 患者 TKI 耐药的疗效和生存期。综上,化疗联合 Pembrolizumab 可成为一线标准治疗,在 EGFR 突变 TKI 耐药,ROS1 融合阳性和 PD-L1 阴性肺腺癌、转移性鳞癌等方面也表现出显著效果。

2.2. 化疗联合 Nivolumab

Nivolumab 是一种 PD-1 免疫检查点抑制剂,能与活化 T 细胞上表达的 PD-1 受体结合,阻断 PD-1 与 PD-L1/PD-L2 的结合,通过抑制 PD-1 蛋白以解除肿瘤细胞对机体免疫系统的抑制从而达到治疗肿瘤的效果。在 PD-L1 阳性患者中,一线 Nivolumab 与铂双联化疗的随机对照 3 期试验 CheckMate 026 [10] 表明:Nivolumab 显著延长了晚期 NSCLC 患者的 PFS (4.2 个月 vs 5.9 个月),同时在 PD-L1 表达水平 $\geq 5\%$ 且未经治疗的晚期或复发 NSCLC 患者中也明显优于化疗,两组间的 OS 相似(14.4 个月 vs 13.2 个月)。Darrason 等[11]研究了晚期 NSCLC 患者在接受 Nivolumab 免疫治疗后进行化疗的效果分析,其结果显示研究组无进展生存期与对照组(PFS)为 2.95 vs 2.69 个月,在最佳缓解时,病例组的疾病控制与对照组(58% vs 39%)。病例获得最佳评价客观反应的可能性比对照组高约 5 倍,总生存期(OS)与对照组为 7.3 个月 vs 3.3 个月。CheckMate227 试验对于无 EGFR 突变或 ALK 改变且肿瘤 PD-L1 $\geq 1\%$ 的 IV 期/复发性 NSCLC 患者,Nivolumab + 化疗组对单纯化疗组的 OS 率分别为 17%和 14%,Nivolumab 加化疗组和单纯化疗组 5 年估计 OS 率分别为 10%和 7% [12]。Paz 等[13]一项 III 期临床试验研究 Nivolumab + Ipilimumab 结合铂类双抗化疗或单独化疗,在中位随访 9.7 个月后,实验组总生存期与对照组(中位 14.1 个月 vs 10.7 个月),中位随访 13.2 个月后,实验组的中位总生存期与对照组(15.6 个月 vs 10.9 个月),其最常见的 3~4 级治疗相关不良事件为 7%中性粒细胞减少、6%贫血、4%腹泻、6%脂肪酶升高、1%乏力。最新的 Paz-Ares 等 [14]汇总分析了 CheckMate 227、CheckMate 568 和 CheckMate 817 一线 Nivolumab 联合 Ipilimumab 治疗转移性 NSCLC 患者的安全性,安全性终点包括合并人群和 75 岁或以上患者的治疗相关不良事件(TRAEs)和免疫介导的不良事件(IMAEs),在汇总了 1255 例 NSCLC 患者中,78%的患者发生了任何级别的 TRAEs,34%的患者不良事件为 3 级或 4 级,21%的患者因 TRAEs 而停止任何方案成分,其中最常见 TRAE 和 IMAE 是腹泻(20%)和皮疹(17%);最常见的 3 级或 4 级 IMAEs 是肝炎(5%)、腹泻/结肠炎和肺炎(各 4%)。肺炎是治疗相关死亡的最常见原因(16 例中有 5 例)。75 岁及以上 NSCLC 患者(n = 174)的安全性总体上与总体人群相似,但由于 TRAEs 而中断任何方案成分的情况更为常见(29%)。在因 TRAEs 而停用 Nivolumab 联合 Ipilimumab 的患者中(n = 225),3 年总生存率为 50%。因此,对于未经治疗的晚期或复发 NSCLC, Nivolumab 加 Ipilimumab 联合化疗与单独化疗相比,可显著改善总生存期,并具有良好的风险 - 收益分析,这些数据支持该方案作为晚期患者的新的一线治疗选择。

2.3. 化疗联合 Sintiliumab

Sintiliumab 是一种人类免疫球蛋白 G4 单克隆抗体,可与 T 细胞表达的 PD-1 受体结合,阻断其与 PD-L1 和 PD-L2 之间的相互作用,阻断 PD-1 通路介导的免疫抑制反应,包括抗肿瘤免疫反应。Xu 等[15]在 IB 期研究中, Sintiliumab 联合培美曲塞和铂被发现在先前未经治疗的非鳞 NSCLC 患者中具有可耐受

的安全性和有希望的疗效,客观缓解率(ORR)为 68.4%,中位无进展生存期(PFS)为 11.4 个月。随后 Yang 等[16] III 期研究未治疗、无致敏 EGFR 或间变性淋巴瘤激酶基因组畸变的局部晚期或转移性非鳞 NSCLC 患者被随机(2:1)接受 Sintiliumab 或安慰剂 + 培美曲塞 + 铂治疗,在中位随访时间 8.9 个月后,Sintiliumab 联合组的中位 PFS 与安慰剂联合组为 8.9 vs 5.0 个月,客观有效率为 51.9% vs 29.8%。NCT02937116 试验研究 PSintiliumab 联合化疗在非鳞状和鳞状 NSCLC 患者中的安全性和有效性,21 例非鳞状 NSCLC 使用 Sintiliumab、培美曲塞和顺铂;20 例鳞状 NSCLC 患者给予 Sintiliumab、吉西他滨和顺铂,结果显示非鳞状 NSCLC 患者的客观有效率为 68.4%,鳞状 NSCLC 患者客观有效率为 64.7% [17]。最新的 Cliff 等[18] 研究显示对未治疗的晚期/转移性无 EGFR/ALK 异常的非鳞状非小细胞肺癌,与 Atezolizumab + 铂 + nab-紫杉醇相比,Sintiliumab + 培美曲塞 + 铂具有明显更长的无进展生存期,总生存期或总缓解率。综上 Sintiliumab 联合化疗在非鳞状 NSCLC 患者中表现出令人鼓舞的抗肿瘤活性,可以成为晚期或转移性 NSCLC 患者新的治疗标准。

2.4. 化疗联合 Tislelizumab

Tislelizumab 是一种全人源化 IgG4 单克隆抗体,对 PD-1 具有高亲和力和特异性。此外,Tislelizumab 经过 Fc 段改造,可最大限度地减少与巨噬细胞上 Fc γ R 结合,从而消除抗体依赖的细胞吞噬作用[19] [20]。II 期研究 NCT03432598 的数据表明,Tislelizumab 联合以铂类为基础的双药化疗治疗中国晚期鳞状 NSCLC 患者,具有良好的耐受性及抗肿瘤活性[21]。Zhao 等[22] II 期研究经组织学/细胞学证实为晚期/转移性非鳞状 NSCLC、鳞状 NSCLC 所有患者在接受 Tislelizumab 联合铂双抗治疗后显示其中位 PFS 为 9.0 个月、7.0 个月,常见的治疗突发事件包括贫血和白细胞计数下降。对于 IIIB 期或 IV 期非鳞状 NSCLC 患者,NCT03663205 III 期试验研究显示 Tislelizumab + 铂类(卡铂或顺铂)对比培美曲塞,在中位随访时间为 9.8 个月时,Tislelizumab 联合化疗的 PFS 与单纯化疗中位 PFS 9.7 vs 7.6 个月;此外,与单独化疗相比,联合治疗的缓解率更高,缓解持续时间更长[23]。同时 Wang 等[24]随机的 III 期临床试验研究 Tislelizumab 联合化疗对于未经治疗、组织学证实的 IIIB/IV 期鳞状 NSCLC 效果显示,在中位随访 8.6 个月,后,PFS 在 Tislelizumab 联合化疗后与单纯化疗相比显著改善(7.6 个月 vs 5.5 个月),缓解持续时间较长(8.2 个月 vs 4.2 个月)。最常见的 3 级或以上免疫相关不良反应是中性粒细胞水平下降。同时这也证实了在晚期鳞状 NSCLC 患者中,无论 PD-L1 表达如何,在化疗中添加 Tislelizumab 能显著延长 PFS、ORR,为晚期 NSCLC 的一线治疗提供了一种新的潜在选择。Zhu 等[25]一项 II 期临床研究白蛋白结合紫杉醇(nab-紫杉醇)联合 Tislelizumab 在晚期 NSCLC 患者的中位无进展生存期和总生存期分别为 9.5 个月和 16.5 个月,客观缓解率为 34.5%。58.6%患者发生 ≥ 1 次治疗相关不良事件,10.3%患者发生 3 级不良事件。最常见的不良事件为乏力(20.7%)、发热(17.2%)、肝功能异常(17.2%)、皮疹(17.2%)。同时最新的 Lu 等[26]发现在铂基化疗的基础上加入 Tislelizumab 与改善 NSCLC 患者的健康相关生命质量以及咳嗽、胸痛和呼吸困难等重要的疾病特异性症状相关。这些研究结果为化疗联合 Tislelizumab 成为晚期非鳞状、鳞状 NSCLC 患者的一线治疗提供了有力依据。

2.5. 化疗联合 Toripalimab

Toripalimab 是一种单克隆抗体,作为 PD-1 阻断剂,能结合 T 细胞表面的 PD-1 分子,并解除 PD-1 通路对 T 细胞的抑制作用。无论 PD-L1 状态如何,在 NSCLC 中使用 Toripalimab 联合化疗可改善 PFS。Jiang 等[27] II 期临床试验研究显示 Toripalimab 联合化疗作为 EGFR 突变晚期 NSCLC 患者二线治疗,其总 ORR 为 50.0%,疾病控制率(DCR)为 87.5%。中位无进展生存期(PFS)和总生存期分别为 7.0 和 23.5 个月。最常见的治疗相关不良反应为白细胞减少、中性粒细胞减少、贫血、ALT/AST 升高和恶心。Zhou

等[28]报告一例 EGFR 19DEL 的晚期 NSCLC 患者,在对一线奥希替尼治疗产生耐药性后,接受托利帕单抗和化疗联合治疗, PFS 获益超过 8 个月。这强调了免疫检查点阻断联合化疗可能是晚期 NSCLC 患者获得性对奥希替尼耐药的一种新的可能性。最新的 III 期 CHOICE-01 试验对于未接受治疗、无 EGFR/ALK 突变的晚期 NSCLC 患者在使用 Toripalimab 联合化疗中的疗效显示, Toripalimab 组的 PFS 明显长于安慰剂组(中位 PFS, 8.4 vs 5.6 个月)。在中期 OS 分析中, Toripalimab 组的 OS 明显长于安慰剂组, ≥ 3 级不良事件的发生率在两组之间相似[29]。因此无论程序性死亡配体-1 状态如何,治疗效果相似, Toripalimab 联合化疗可显著改善晚期 NSCLC 患者的 PFS 和 OS,且安全性可控, Toripalimab 联合化疗显示出有希望的抗肿瘤活性和可接受的安全性。

2.6. 化疗联合 Sugemalimab

Sugemalimab 是一种全长、全人源 PD-L1 靶向免疫球蛋白 G4 单克隆抗体,不具有抗体依赖性细胞介导的细胞毒性或互补依赖性细胞毒性。GEMSTONE-302III 期试验于 2018 年 12 月 13 日至 2020 年 5 月 15 日期间对 479 例经组织学或细胞学上证实为 IV 期鳞状或非鳞状 NSCLC,无已知 EGFR 致敏突变、ALK、ROS1 或 RET 融合的患者随机分配(2:1)接受 Sugemalimab + 铂基化疗,紫杉醇用于鳞状 NSCLC,卡铂和培美曲塞用于非鳞状 NSCLC 或安慰剂组,在中位随访 8.6 个月后, Sugemalimab 组无进展生存期显著延长(中位 7.8 个月 vs 4.9 个月)。在最终分析中位随访时间为 17.8 个月后,无进展生存期持续改善(中位 9.0 个月 vs 4.9 个月),最常见的 3 级或 4 级任何治疗相关不良事件为中性粒细胞计数下降[30]。基于 GEMSTONE-302 研究,Chen 等[31]评估了 Sugemalimab 联合化疗一线治疗转移性 NSCLC 的疗效,其结果显示与安慰剂+铂基化疗相比, Sugemalimab + 铂基化疗治疗的转移性 NSCLC 患者增加了 0.56 个生命年和 0.41 个质量调整生命年,且 Sugemalimab 联合铂基化疗比安慰剂更具成本效益。基于此,无论 PD-L1 表达如何,化疗联合 Sugemalimab 是鳞状和非鳞状转移性 NSCLC 的新的一线治疗选择。

2.7. 化疗联合 Camrelizumab

Camrelizumab 是一种人源化免疫球蛋白 G4 的单克隆抗体,在包括肺癌在内的多种肿瘤类型中表现出抗肿瘤活性和耐受性。在没有驱动基因改变的情况下联合化疗治疗 NSCLC 患者时显示出显著的疗效和安全性。Xing 等[32]研究显示抗血管生成药物重组人内皮抑素和 Camrelizumab 加顺铂联合培美曲塞或紫杉醇,其 ORR 为 48.15%, DCR 为 85.19%,在中位随访 10.37 个月后,中位 PFS 为 8.9 个月。在 Zhou 等[33]研究中显示,对于非鳞状 NSCLC, Camrelizumab 联合化疗的中位 PFS 达到 11.3 个月, DCR 达到 87.8%。与 NCT03668496 随机 III 期临床试验研究结果显示一致[34],因此化疗联合 Camrelizumab 在晚期 NSCLC 患者中显示出了显著的疗效和安全性,是一种很有前景的治疗方案。

3. 化疗联合 PD-L1 抑制剂

3.1. 化疗联合 Atezolizumab

Atezolizumab 是一种人源化免疫球蛋白 G1 单克隆抗体,可直接结合 PD-L1 并阻断与 PD-1 和 B7 同源体之间的交互作用,解除 PD-L1/PD-1 产生免疫应答抑制,包括重新激活抗肿瘤免疫应答而不激活抗体依赖性细胞毒性。Atezolizumab 联合卡铂、紫杉醇和贝伐单抗治疗非鳞状 NSCLC,无论 PD-L1 表达如何,均表现出较好的疗效[35]。IMpower 150 III 期试验研究结果显示在非鳞状 NSCLC 中, Atezolizumab 联合卡铂或紫杉醇或贝伐单抗组的中位 PFS 为 8.3 个月,而卡铂或紫杉醇或贝伐单抗组的中位 PFS 为 6.8 个月, Atezolizumab 联合组与化疗组 OS 为 19.2 个月 vs 14.4 个月[36]。与此同时 IMpower130 试验比较了 Atezolizumab 联合化疗与单独化疗作为非鳞状 NSCLC 一线治疗的疗效,其结果显示 Atezolizumab 联合

化疗组的 mOs 为 18.6 个月，化疗组 13.9 个月；Atezolizumab 联合化疗组 mPFS 为 7.0 个月，化疗组 5.5 个月[37]。由此可见，Atezolizumab 联合化疗可以作为非鳞状 NSCLC 患者的一线治疗，OS 和 PFS 有显著改善。在一项 II 期试验中，将 IIIA 期 NSCLC 患者接受 Atezolizumab 加白蛋白结合型紫杉醇加卡铂的 4 周期治疗后进行手术切除，在中位随访期 12.9 个月后，最常见的 3~4 级治疗相关不良反应是中性粒细胞减少症(50%)、丙氨酸氨基转移酶浓度升高(7%)、天门冬氨酸氨基转移酶浓度升高(7%)、血小板减少症(7%)，没有出现与治疗相关的死亡[38]。Nobumitsu 等[39]结果与 IMpower150 研究中观察到的高有效率和低 ICI 诱导的肺炎发病率。由此，对于晚期的非鳞状 NSCLC，化疗联合 Atezolizumab 可以成为一线标准治疗，可显著改善患者的生存期。

3.2. 化疗联合 Durvalumab

Durvalumab 是一种人 IgG1 单克隆抗体，与 PD-L1 具有高亲和力和特异性结合，用于预防抗体依赖的细胞介导的细胞毒性。体外实验表明，MEDI4736 是一种有效的 PD-L1 功能拮抗剂，阻断与 PD-1 和 CD80 的相互作用，以克服对原代人 T 细胞活化的抑制。Morgensztern 等[40]研究对既往接受铂基双联治疗的晚期 NSCLC 患者，在不考虑有无免疫检查点阻断，且没有激活 EGFR 突变或 ALK 易位的情况下，接受 nab-紫杉醇 + Durvalumab 联合治疗，其结果显示中位 PFS 为 4.5 个月；中位 OS 为 10.1 个月；在未接受免疫抑制剂治疗的患者中，中位 PFS 和 OS 分别为 4.4 和 9.9 个月，在已接受 ICB 治疗的患者中，中位 PFS 和 OS 分别为 6.9 个月。其中最常见的治疗突发不良事件为乏力(46.2%)和腹泻(34.6%)。PACIFICIII 期研究试验在 III 期 NSCLC 患者中接受 Durvalumab 联合化疗或安慰剂治疗，其结果显示 Durvalumab 联合化疗组 OS 为 16.8 个月，安慰剂组 OS 为 5.6 个月，12 个月无进展生存率相比为 55.9% vs. 35.3%，18 个月无进展生存率为 44.2% vs. 27.0%。Durvalumab 联合组的有效率高于安慰剂组(28.4% vs. 16.0%)，中位缓解持续时间更长(72.8% vs. 46.8%)。同时与安慰剂组相比，Durvalumab 联合组的中位死亡或远处转移时间更长(23.2 个月 vs. 14.6 个月) [41]。在其后续研究报告了最新的、探索性的生存分析，截至 2021 年 1 月 11 日，其更新 OS (中位数 47.5 vs 29.1 个月)和 PFS(中位数 16.9 vs 5.6 个月)。因此可以看出 Durvalumab 组无进展生存期明显长于安慰剂组，次要终点也倾向于 Durvalumab 联合组。这些更新的分析表明，放化疗后使用 Durvalumab 具有稳健和持续的 OS 和持久的 PFS 益处[42]。Borghetti 等[43]研究 NSCLC 手术切除后局部 - 区域复发的患者在后续治疗中加入 Durvalumab，其结果显示 12 个月无进展生存率为 68.7%，18 个月无进展生存率为 45.8%，24 个月无进展生存率为 34.3%。12 个月生存率为 91%，18 个月生存率为 82.8%。其研究结果与 PACIFICIII 期相似。同时 Tanaka H 等[44]在顺铂加胸部放射治疗 LA-NSCLC 后继续给予 Durvalumab 后显示客观有效率为 72.9%，1 年 PFS 为 72.5%，1 年总生存率为 91.5%。结合临床研究，nab-紫杉醇和 Durvalumab 联合用药是可行的，具有抗肿瘤活性。化疗联合 Durvalumab 可以给晚期 NSCLC 患者带来持久的生存获益。

4. 化疗联合 CTLA-4

化疗联合 Ipilimumab

Ipilimumab 是一种阻断 CTLA-4 信号通路的人源免疫球蛋白 G 单克隆抗体，已被批准用于恶性黑色素瘤的治疗。CheckMate 9LA 研究显示在 IV 期或复发的 NSCLC 患者中，nivolumab + ipilimumab 联合两周化疗，在中位随访 9.7 个月中，实验组总生存期均明显长于对照组(中位 14.1 个月 vs 10.7 个月)，在中位随访时间延长 3.5 个月后(中位总生存期为 15.6 个月 vs 10.9 个月)。最常见的 3~4 级治疗相关不良事件为 7%中性粒细胞减少、6%贫血、4%腹泻、6%脂肪酶升高，和 1%乏力[45]。CheckMate227 研究在既往未治疗的 IV 期或复发 NSCLC 的患者中随机(1:1)接受尼鲁单抗 + 伊匹单抗加化疗或者单纯化疗，也

显示出了良好的生存率，其最常见的免疫介导性不良反应为皮疹[46]。且 Meng 等[47]研究晚期 NSCLC 患者中也观察到了明显较长的 OS。Toshiyuki 等[48]回顾性检查了 2020 年 12 月至 2021 年 12 月间接受 Nivolumab + Ipilimumab 合并或不合并化疗的晚期 NSCLC 患者，其结果显示只有高肿瘤负荷与严重的免疫相关不良事件相关，与补充化疗无关，重度恶性肿瘤与高肿瘤负荷的多因素比值比为 6.62。综上，对于晚期和复发的 NSCLC 患者，化疗联合 Ipilimumab 带来了长期的生存获益，并具有良好的风险 - 收益分析，可以成为 IV 期 NSCLC 患者的推荐治疗方案。

5. 总结

目前，NSCLC 的治疗手段多种多样，但单一的化疗疗效有限，免疫治疗是临床研究中的一大热点问题，大量的临床研究证实，化疗联合免疫治疗晚期 NSCLC 患者带来了显著的生存获益，许多的化疗联合免疫治疗已经成为晚期 NSCLC 患者的一线标准治疗方案，但联合用药带来的不良反应、以及给药的剂量及时间仍然是临床中需要重点关注的问题，以及随着 ICIs 在临床中的大量应用，免疫耐药问题未来或许会成为我们应用免疫抑制剂的阻碍，探索耐药机制，寻找最佳的治疗组合，将是我们未来临床研究及工作的重点。我相信随着 ICIs 在 NSCLC 应用中的不断深入及发掘，一定能够为 NSCLC 患者提供最佳的治疗方案。

参考文献

- [1] Zhang, S., Sun, K., Zheng, R., *et al.* (2021) Cancer Incidence and Mortality in China, 2015. *Journal of the National Cancer Center*, **1**, 2-11. <https://doi.org/10.1016/j.jncc.2020.12.001>
- [2] Chen, P., Liu, Y., Wen, Y. and Zhou, C. (2022) Non-Small Cell Lung Cancer in China. *Cancer Communications*, **42**, 937-970. <https://doi.org/10.1002/cac2.12359>
- [3] Hoy, H., Lynch, T. and Beck, M. (2019) Surgical Treatment of Lung Cancer. *Critical Care Nursing Clinics of North America*, **31**, 303-313. <https://doi.org/10.1016/j.cnc.2019.05.002>
- [4] Jones, G.S. and Baldwin, D.R. (2018) Recent Advances in the Management of Lung Cancer. *Clinical Medicine Journal*, **18**, s41-s46. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.18-2-s41>
- [5] Felip, E., Altorki, N., Zhou, C., *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. *Lancet*, **398**, 1344-1357. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02098-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02098-5)
- [6] Langer, C.J., Gadgeel, S.M., Borghaei, H., *et al.* (2016) Carboplatin and Pemetrexed with or without Pembrolizumab for Advanced, Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomised, Phase 2 Cohort of the Open-Label KEYNOTE-021 Study. *The Lancet Oncology*, **17**, 1497-1508. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30498-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30498-3)
- [7] Gandhi, L., Rodriguez-Abreu, D., Gadgeel, S., *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>
- [8] Yan, N., Huang, S., Li, L., *et al.* (2022) Case Report: Durable Response to Immuno-Chemotherapy in a Case of ROS1 Fusion-Positive Advanced Lung Adenocarcinoma: A Case Report. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 898623. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.898623>
- [9] Chen, M., Xu, Y., Zhao, J., *et al.* (2023) Comparison of Chemotherapy plus Pembrolizumab vs. Chemotherapy Alone in EGFR-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer Patients. *Clinical Lung Cancer*, **24**, 278-286. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2022.12.003>
- [10] Carbone, D.P., Reck, M., Paz-Ares, L., *et al.* (2017) First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **376**, 2415-2426. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613493>
- [11] Darrason, M., Chatelain, E., Ranchon, F., *et al.* (2020) Do Systemic Treatments Delivered after Nivolumab Result in Better Outcomes? A Bicentric Case-Control Study. *Respiratory Medicine and Research*, **77**, 100-105. <https://doi.org/10.1016/j.resmer.2020.02.001>
- [12] Brahmer, J.R., Lee, J.S., Ciuleanu, T.E., *et al.* (2023) Five-Year Survival Outcomes with Nivolumab plus Ipilimumab versus Chemotherapy as First-Line Treatment for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer in CheckMate 227. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 1200-1212. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01503>

- [13] Paz-Ares, L., Ciuleanu, T.E., Cobo, M., *et al.* (2021) 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. *The Lancet Oncology*, **22**, 198-211. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30641-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30641-0)
- [14] Paz-Ares, L.G., Ciuleanu, T.E., Pluzanski, A., *et al.* (2023) Safety of First-Line Nivolumab plus Ipilimumab in Patients with Metastatic NSCLC: A Pooled Analysis of CheckMate 227, CheckMate 568, and CheckMate 817. *Journal of Thoracic Oncology*, **18**, 79-92. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2022.08.014>
- [15] Xu, N., Ying, K., Wang, Z., *et al.* (2019) Phase Ib Study of Sintilimab in Combination with Chemotherapy for 1L Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology*, **37**, e20546. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e20546
- [16] Yang, Y., Wang, Z., Fang, J., *et al.* (2020) 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). *Journal of Thoracic Oncology*, **15**, 1636-1646. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.07.014>
- [17] Jiang, H., Zheng, Y., Qian, J., *et al.* (2021) Efficacy and Safety of Sintilimab in Combination with Chemotherapy in Previously Untreated Advanced or Metastatic Nonsquamous or Squamous NSCLC: Two Cohorts of an Open-Label, Phase 1b Study. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **70**, 857-868. <https://doi.org/10.1007/s00262-020-02738-x>
- [18] Molife, C., Brnabic, A., Stefaniak, V.J., *et al.* (2023) Sintilimab plus Chemotherapy for First-Line Treatment of Advanced or Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: Network Meta-Analysis. *Immunotherapy*, **15**, 293-309. <https://doi.org/10.2217/imt-2022-0252>
- [19] Lee, A. and Keam, S.J. (2020) Tislelizumab: First Approval. *Drugs*, **80**, 617-624. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01286-z>
- [20] Dahan, R., Segal, E., Engelhardt, J., *et al.* (2015) FcγRs Modulate the Anti-Tumor Activity of Antibodies Targeting the PD-1/PD-L1 Axis. *Cancer Cell*, **28**, 285-295. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2015.08.004>
- [21] Shen, L., Guo, J., Zhang, Q., *et al.* (2020) Tislelizumab in Chinese Patients with Advanced Solid Tumors: An Open-Label, Non-Comparative, Phase 1/2 Study. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **8**, e000437corr1. <https://doi.org/10.1136/jitc-2019-000437corr1>
- [22] Wang, Z., Zhao, J., Ma, Z., Cui, J., *et al.* (2020) A Phase 2 Study of Tislelizumab in Combination with Platinum-Based Chemotherapy as First-line Treatment for Advanced Lung Cancer in Chinese Patients. *Lung Cancer*, **147**, 259-268. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.06.007>
- [23] Lu, S., Wang, J., Yu, Y., *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>
- [24] Wang, J., Lu, S., Yu, X., *et al.* (2021) Tislelizumab plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone as First-line Treatment for Advanced Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*, **7**, 709-717. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.0366>
- [25] Zhu, W., Geng, Q., Peng, H., *et al.* (2022) Efficacy and Safety of Low-Dose Nab-Paclitaxel plus Tislelizumab in Elderly Patients with Previously Treated Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 802467. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.802467>
- [26] Lu, S., Yu, Y., Barnes, G., Qiu, X., *et al.* (2022) Examining the Impact of Tislelizumab Added to Chemotherapy on Health-Related Quality-of-Life Outcomes in Previously Untreated Patients with Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer. *The Cancer Journal*, **28**, 96-104. <https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000583>
- [27] Jiang, T., Wang, P., Zhang, J., *et al.* (2021) Toripalimab plus Chemotherapy as Second-Line Treatment in Previously EGFR-TKI Treated Patients with EGFR-Mutant-Advanced NSCLC: A Multicenter Phase-II Trial. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **6**, Article No. 355. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00751-9>
- [28] Zhou, J., Zhou, F., Xie, H., *et al.* (2020) An Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patient with Epidermal Growth Factor Receptor Sensitizing Mutation Responded to Toripalimab in Combination with Chemotherapy after Resistance to Osimertinib: A Case Report. *Translational Lung Cancer Research*, **9**, 354-359. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2020.02.09>
- [29] Wang, Z., Wu, L., Li, B., *et al.* (2023) Toripalimab plus Chemotherapy for Patients with Treatment-Naive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Multicenter Randomized Phase III Trial (CHOICE-01). *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 651-663. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00727>
- [30] Zhou, C., Wang, Z., Sun, Y., *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)

- [31] Chen, P., Li, Y., Jing, X., *et al.* (2022) Cost-Effectiveness Analysis of Sugemalimab in Combination with Chemotherapy as First-Line Treatment in Chinese Patients with Metastatic NSCLC. *Lung Cancer*, **174**, 157-164. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2022.11.008>
- [32] Pu, X., Wang, Q., Liu, L., *et al.* (2023) Rh-Endostatin plus Camrelizumab and Chemotherapy in First-Line Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Multicenter Retrospective Study. *Cancer Medicine*, **12**, 7724-7733. <https://doi.org/10.1002/cam4.5526>
- [33] Zhou, C., Chen, G., Huang, Y., *et al.* (2021Mar) Camrelizumab plus Carboplatin and Pemetrexed versus Chemotherapy Alone in Chemotherapy-Naive Patients with Advanced Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer (CameL): A Randomised, Open-Label, Multicentre, Phase 3 Trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, **9**, 305-314. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30365-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30365-9)
- [34] Ren, S., Chen, J., Xu, X., *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>
- [35] Lim, S.W. and Ahn, M.J. (2019) Current Status of Immune Checkpoint Inhibitors in Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. *The Korean Journal of Internal Medicine*, **34**, 50-59. <https://doi.org/10.3904/kjim.2018.179>
- [36] Socinski, M.A., Nishio, M., *et al.* (2021) IMpower150 Final Overall Survival Analyses for Atezolizumab plus Bevacizumab and Chemotherapy in First-Line Metastatic Nonsquamous NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*, **16**, 1909-1924. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.07.009>
- [37] West, H., McCleod, M., Hussein, M., *et al.* (2019) 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. *The Lancet Oncology*, **20**, 924-937. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30167-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30167-6)
- [38] Shu, C.A., Gainor, J.F., Award, M.M., *et al.* (2020) Neoadjuvant Atezolizumab and Chemotherapy in Patients with Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer: An Open-Label, Multicentre, Single-Arm, Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*, **21**, 786-795. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30140-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30140-6)
- [39] Ikeuchi, N., Igata, F., Kinoshita, E., *et al.* (2023) Real-World Efficacy and Safety of Atezolizumab plus Bevacizumab, Paclitaxel and Carboplatin for First-Line Treatment of Japanese Patients with Metastatic Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. *Anticancer Research*, **43**, 713-724. <https://doi.org/10.21873/anticancer.16210>
- [40] Morgensztern, D., Dols, M.C., Ponce Aix, S., *et al.* (2021) Nab-Paclitaxel plus Durvalumab in Patients with Previously Treated Advanced Stage Non-Small Cell Lung Cancer (ABOUND.2L+). *Frontiers in Oncology*, **10**, Article 569715. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.569715>
- [41] Antonia, S.J., Villegas, A., Daniel, D., Vicente, D., *et al.* (2017) Durvalumab after Chemo-Radiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **377**, 1919-1929. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709937>
- [42] Spigel, D.R., Faivre-Finn, C., Gray, J.E., Vicente, D., *et al.* (2022) Five-Year Survival Outcomes from the PACIFIC Trial: Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **40**, 1301-1311. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01308>
- [43] Borghetti, P., Imbrescia, J., Volpi, G., *et al.* (2022) Chemo-Radiotherapy plus Durvalumab for Loco-Regional Relapse of Resected NSCLC. *Radiation Oncology*, **17**, Article No. 124. <https://doi.org/10.1186/s13014-022-02084-5>
- [44] Tanaka, H., Tanzawa, S., Misumi, T., *et al.* (2022) A Phase II Study of S-1 and Cisplatin with Concurrent Thoracic Radiotherapy Followed by Durvalumab for Unresectable, Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer in Japan (SAMURAI Study): Primary Analysis. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, **14**. <https://doi.org/10.1177/17588359221142786>
- [45] Paz-Ares, L., Ciuleanu, T.E., Cobo, M., *et al.* (2021) 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. *The Lancet Oncology*, **22**, 198-211. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30641-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30641-0)
- [46] Paz-Ares, L.G., Ramalingam, S.S., Ciuleanu, T.E., *et al.* (2022) First-Line Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced NSCLC: 4-Year Outcomes from the Randomized, Open-Label, Phase 3 CheckMate 227 Part 1 Trial. *Journal of Thoracic Oncology*, **17**, 289-308. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.09.010>
- [47] Meng, L.-F., Huang, J.-F., Luo, P.-H., Huang, S.-X. and Wang, H.-L. (2022) The Efficacy and Safety of Immune Checkpoint Inhibitor plus Chemotherapy in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Investigational New Drugs*, **40**, 810-817. <https://doi.org/10.1007/s10637-022-01232-8>
- [48] Sumi, T., Sekikawa, M., Nagahisa, Y., *et al.* (2022) Relation of Overall Tumor Burden with Severe Immune-Related Adverse Events in Nivolumab plus Ipilimumab Treatment for Lung Cancer. *Investigational New Drugs*, **40**, 1315-1321. <https://doi.org/10.1007/s10637-022-01305-8>