

免疫治疗在非小细胞肺癌中的应用

郭永欣¹, 姚兵²

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院胸外科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年12月19日; 录用日期: 2024年1月13日; 发布日期: 2024年1月19日

摘要

肺癌病死率、发病率在我国多种恶性肿瘤疾病中高居首位。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是导致肺癌患者死亡的常见临床类型, 约占肺癌整体的80%。免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)形式的免疫治疗在NSCLC的治疗中显示出巨大的益处, 现在正被用作不可切除的局部晚期NSCLC放化疗后的巩固治疗, 以及可切除NSCLC行手术切除和化疗后的辅助治疗。多项3期研究测试了针对程序性细胞死亡蛋白-1 (programmed death-1, PD-1)抗体, 程序性死亡蛋白配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1)和细胞毒性T淋巴细胞抗原-4 (cytotoxic-lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4)抗体的不同药物, 联合或不联合化疗。本文通过回顾相关研究对NSCLC的免疫治疗研究进展进行综述。肺癌免疫治疗的前景正在迅速扩大, ICI已成为转移性、局部晚期和可切除NSCLC患者的标准护理治疗, OS有显著改善。

关键词

非小细胞肺癌, 免疫治疗, 免疫检查点抑制剂

The Application of Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer

Yongxin Guo¹, Bing Yao²

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Thoracic Surgery, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Dec. 19th, 2023; accepted: Jan. 13th, 2024; published: Jan. 19th, 2024

Abstract

The case fatality rate and incidence rate of lung cancer rank first among many kinds of malignant

文章引用: 郭永欣, 姚兵. 免疫治疗在非小细胞肺癌中的应用[J]. 临床医学进展, 2024, 14(1): 921-925.

DOI: 10.12677/acm.2024.141131

tumor diseases in China. Non-small cell lung cancer (NSCLC) is a common clinical type of death in lung cancer patients, accounting for about 80% of the overall lung cancer. Immunotherapy in the form of immune checkpoint inhibitors (immune checkpoint inhibitors, ICIs) has shown great benefits in the treatment of NSCLC and is now being used as consolidation therapy after unresectable locally advanced NSCLC, as well as adjuvant therapy after surgical resection and chemotherapy for resectable NSCLC. Several phase 3 studies tested different agents against programmed cell death protein-1 (programmed death-1, PD-1), programmed death protein ligand-1 (programmed death ligand-1, PD-L1) and cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (cytotoxic-lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4) antibodies with or in combination with chemotherapy. This review reviews the progress of immunotherapy in NSCLC by reviewing relevant studies. The promise of immunotherapy for lung cancer is rapidly expanding, and ICI has become the standard of care treatment for patients with metastatic, locally advanced and resectable NSCLC, with significant improvement in OS.

Keywords

Non-Small Cell Lung Cancer, Immunotherapy, Immune Checkpoint Inhibitors

Copyright © 2024 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

肺癌病死率、发病率在我国多种恶性肿瘤疾病中高居首位。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是导致肺癌患者死亡的常见临床类型, 约占肺癌整体的 80% [1]。肺癌的高发病率和死亡率高给社会带来了沉重的疾病负担。相比传统化疗, 免疫治疗的逐渐兴起为驱动基因阳性的患者群体带来了新的机遇与挑战。肺癌免疫治疗的前景正在迅速扩大, ICI 已成为转移性、局部晚期和可切除 NSCLC 患者的标准治疗, 总生存(overall survival, OS)率有显著改善[2]。免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)形式的免疫治疗在 NSCLC 的治疗中显示出巨大的益处, 现在正被用作不可切除的局部晚期 NSCLC 放疗后的巩固治疗, 以及可切除 NSCLC 行手术切除和化疗后的辅助治疗。ICIs 包括程序性细胞死亡蛋白-1 (programmed death-1, PD-1)抗体, 程序性死亡蛋白配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1)和细胞毒性 T 淋巴细胞抗原-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4)抗体。本文通过回顾相关研究对 NSCLC 的免疫治疗研究进展进行综述。

2. 纳武利由单抗

纳武利由单抗是一种靶向 PD-1 的全人源 IgG1 抗体。Forica 等[3]回顾性分析 35 例 IB/IV 期 NSCLC 患者, 试验组(n = 15)接受超分割放疗序贯纳武利由单抗免疫治疗, 对照组(n = 20)仅纳武利由单抗治疗, 两组患者 1 年总生存(overall survival, OS)率分别为 57.8%、27.4% (P = 0.043), 1 年无进展生存(progression-free survival, PFS)率分别为 57.8%、20.6% (P = 0.040), 结果提示试验组在临床疗效方面优于对照组。Bassanelli 等[4]回顾性分析 95 例 IB/IV 期 NSCLC 患者接受放疗联合纳武利由单抗治疗, 全部患者的中位 OS 为 11.9 个月, 中位 PFS 为 6.3 个月; 亚组分析结果显示, 纳武利由单抗免疫治疗 60 d 内接受放疗的患者放疗结束超过 60 d 后接受纳武利由单抗免疫的患者, 中位 OS 分别为 22.4 个月、8.6 个月(P = 0.005), 中位 PFS 分别为 8.7 个月 6.3 个月(P = 0.21)。CheckMate 017 and 057 研究中, 纳武单抗组的 5 年 OS 率为 13.4%, 与化疗相比, OS 率增长了 5 倍[5]。

3. 帕博丽珠单抗

帕博丽珠单抗是一种靶向 PD-4 的人源化 IgG1 抗体。Anouti [6] 等的临床研究纳入 92 例 IA/IIB 期的 NSCLC 患者, 接受同步放化疗序贯帕博利珠单抗巩固治疗, 中位随访时间 30.5 个月, 接受 >4 周期帕博利珠单抗治疗组 77 例, 接受 <4 周期帕博利珠单抗治疗组 15 例, 结果提示, 4 周期免疫治疗比 <4 周期免疫治疗可明显提高远期疗效, 两组 PFS 与 OS 差异均有统计学意义 ($P = 0.04$; $P = 0.001$)。KEYNOTE 189 研究 [7] 比较了单独化疗与化疗和帕博利珠单抗联合化疗在非鳞状 NSCLC 患者中作为一线治疗。使用的化疗是培美曲塞 + 顺铂/卡铂。在任何 PD-L1 表达水平的非鳞状 NSCLC 患者中, 帕博利珠单抗联合化疗组的 OS 为 22 个月, 而单独化疗组的 OS 为 10.7 个月, HR 0.56。KEYNOTE-024 [8] 研究中比较了帕博利珠单抗与铂类化疗双药治疗 PD-L1 阳性 NSCLC 的效果。使用的化疗是研究者选择的铂类化疗双联药。该试验纳入了至少 18% 的肿瘤细胞上 PD-L2 表达的鳞状 (1%) 和非鳞状 (50%) 组织学患者。大多数患者是现在或既往吸烟者 (92%)。帕博利珠单抗组的中位总生存期为 30.0 个月, 化疗组为 14.2 个月, 风险比为 0.63, $P = 0.002$ 。KEYNOTE042 [9] 纳入了 NSCLC 的局部晚期或转移性疾病, 没有既往治疗, 没有 EGFR 或 ALK 易位的驱动突变, PD-L1 肿瘤比例评分 (TPS) 为 1% 或更高。该试验纳入了鳞状和非鳞状组织学患者, 其中大多数是现在或既往吸烟者。该实验比较了帕博利珠单抗与研究选择的铂类化疗双药。帕博利珠单抗组的中位 OS 为 16.7 个月, 化疗组为 12.1 个月, 风险比为 0.81, $P = 0.0018$ 。对于 PD-L1 TPS 为 50% 或更高的患者, 帕博丽珠单抗和化疗组的中位 OS 分别为 20 个月和 12.2 个月。

4. 阿替丽珠单抗

阿替利珠单抗是一种靶向 PD-L1 的人源化 IgG1 抗体。IMpower130 [10] 研究比较了阿替利珠单抗联合卡铂加白蛋白 - 紫杉醇化疗, 以及单独化疗作为转移性非鳞状 NSCLC 的一线治疗。大约一半的患者患有 PD-L1 阴性肿瘤。阿替利珠单抗加化疗组的中位 OS 为 18.6 个月, 化疗组为 13.9 个月; HR 0.79, $P = 0.033$ 。亚组分析显示, 在所有 PD-L1 表达水平中, PFS 及 OS 均有获益。IMpower132 研究 [11] 对比了阿替利珠单抗联合化疗与化疗在无 EGFR 突变和无 ALK 突变的晚期非鳞 NSCLC 患者中的治疗效果, 结果表明, 无论 PD-L1 表达情况, 阿替利珠单抗联合组能够改善 PFS (7.6 个月 vs 5.2 个月)。基于 IMpower132 研究, 2021 年 6 月中国国家药品监督管理局批准阿替利珠单抗联合培美曲塞和铂类化疗用于无 EGFR 突变和无 ALK 突变的转移性非鳞 NSCLC 一线治疗。

5. 度伐利尤单抗

度伐利尤单抗是一种靶向 PD-L1 的全人源 IgG1 K 抗体。Socinski 等 [12] 开展的一项多中心、随机、双盲 I 期临床试验共纳入 713 例不可切除的 III 期 NSCLC 患者接受同步放化疗后序贯度伐利尤单抗或安慰剂, 分为 ≥ 70 岁组 ($n = 158$) 和 < 70 岁组 ($n = 555$)。 ≥ 70 岁组中 101 例接受度伐利尤单抗、57 例接受安慰剂治疗, 中位 PFS 分别为 12.3 个月、6.1 个月, 中位 OS 分别为 29 个月、26.9 个月; < 70 岁组中 375 例接受度伐利尤单抗、180 例接受安慰剂治疗, 中位 PFS 分别为 16.9 个月、5.6 个月, 中位 OS 分别为未达到、31 个月。Inoue 等 [13] 回顾性分析 30 例局部晚期 NSCLC 患者接受放疗联合度伐利尤单抗治疗的不良反应情况, 1, 2 级肺炎发生率分别为 (26.7%, 8 例)、(46.7%, 14 例), 未出现 3~5 级肺炎。

6. 伊匹木单抗

伊匹木单抗是一种靶向 CTLA-1 的全人源 IgG4 K 抗体。CHECKMATE-227 研究 [14] 包括既往未接受治疗的 IV 期或复发性 NSCLC 患者, PD-L1 表达水平为 1% 或以上的患者以 1:1:1 的比例随机接受纳武利尤单抗加伊匹木单抗、纳武利尤单抗单独使用或化疗。使用的化疗是顺铂或卡铂, 联合吉西他滨治疗鳞

状细胞 NSCLC 患者, 或培美曲塞治疗非鳞状细胞疾病患者。OS 分别为 17.1、15.7 和 14.9 个月。PD-L1 表达水平低于 1% 的患者以 1:1:1 的比例随机分配接受纳武利尤单抗加伊匹木单抗、纳武利尤单抗加化疗或化疗。OS 分别为 17.2、15.2 和 12.2 个月。CHECKMATE-9LA [15] 将 IV 期 NSCLC 患者随机分配到纳武利尤单抗 360 mg Q3W + ipilimumab 1 mg/kg Q6W + 两个周期的化疗或单独 4 个周期的化疗。使用的化疗是顺铂或卡铂联合培美曲塞或紫杉醇。这些数据以摘要格式呈现, 并在美国临床肿瘤学会(ASCO) 2020 年年会上作为讲座呈现。免疫治疗 - 化疗组和仅化疗组的中位 OS 分别为 15.6 个月和 10.9 个月。亚组分析显示: 无论 PD-L1 表达如何, 免疫治疗 - 化疗联合治疗的临床获益均优于仅化疗。

7. 小结

免疫治疗是 NSCLC 的重要治疗方式, 为每位患者量身定制治疗方案是实现最佳益处的关键。虽然目标应该是在一线使用“无化疗”或“最小化疗”方案, 但重要的是要知道哪些患者不能从这些方案中受益。免疫治疗和化疗相结合的方案在一线治疗中很重要, 治疗结果显示近期疗效和远期疗效均得到提高。但免疫治疗联合化疗治疗仍有一些的问题, 例如联合用药的时序、剂量: 药物联合放疗是否同步; 方案治疗持续时间; 不良反应的处理等。期待更多的高质量、多中心、随机对照临床研究去探索证实。

参考文献

- [1] Tan, W.L., Jain, A., Takano, A., *et al.* (2016) Novel Therapeutic Targets on the Horizon for Lung Cancer. *The Lancet Oncology*, **17**, e347-e362. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30123-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30123-1)
- [2] Mamdani, H., Matosevic, S., Khalid, A.B., Durm, G. and Jalal, S.I. (2022) Immunotherapy in Lung Cancer: Current Landscape and Future Directions. *Frontiers in Immunology*, **13**, 823618. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.823618>
- [3] Fiorica, F., Belluomini, L., Stefanelli, A., Santini, A., Urbini, B., Giorgi, C. and Frassoldati, A. (2018) Immune Checkpoint Inhibitor Nivolumab and Radiotherapy in Pretreated Lung Cancer Patients: Efficacy and Safety of Combination. *American Journal of Clinical Oncology*, **41**, 1101-1105. <https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000428>
- [4] Bassanelli, M., Ricciuti, B., Giannarelli, D., Cecere, F.L., Roberto, M., Giacinti, S., Barucca, V., Santarelli, M., Ruggeri, E.M., Marchetti, P., Cognetti, F., Gelibter, A., Cortesi, E., Chiari, R., Milella, M. and Ceribelli, A. (2021) Systemic Effect of Radiotherapy before or after Nivolumab in Lung Cancer: An Observational, Retrospective, Multicenter Study. *Tumori Journal*, **108**, 250-257. <https://doi.org/10.1177/03008916211004733>
- [5] Borghaei, H., Gettinger, S., Vokes, E.E., Chow, L.Q.M., Burgio, M.A., de Castro Carpeno, J., Pluzanski, A., Arrieta, O., Frontera, O.A., Chiari, R., Butts, C., Wójcik-Tomaszewska, J., Coudert, B., Garassino, M.C., Ready, N., Felip, E., García, M.A., Waterhouse, D., Domine, M., Barlesi, F., Antonia, S., Wohlleber, M., Gerber, D.E., Czyzewicz, G., Spigel, D.R., Crino, L., Eberhardt, W.E.E., Li, A., Marimuthu, S. and Brahmer, J. (2021) Five-Year Outcomes from the Randomized, Phase III Trials CheckMate 017 and 057: Nivolumab versus Docetaxel in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **39**, 723-733. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01605>
- [6] Anouti, B., Althouse, S., Durm, G. and Hanna, N. (2020) Prognostic Variables Associated with Improved Outcomes in Patients with Stage III NSCLC Treated with Chemoradiation Followed by Consolidation Pembrolizumab: A Subset Analysis of a Phase II Study from the Hoosier Cancer Research Network LUN 14-179. *Clinical Lung Cancer*, **21**, 288-293. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2019.06.009>
- [7] Gadgeel, S., Rodríguez-Abreu, D., Speranza, G., Esteban, E., Felip, E., Dómine, M., Hui, R., Hochmair, M.J., Clingan, P., Powell, S.F., Cheng, S.Y., Bischoff, H.G., Peled, N., Grossi, F., Jennens, R.R., Reck, M., Garon, E.B., Novello, S., Rubio-Viqueira, B., Boyer, M., Kurata, T., Gray, J.E., Yang, J., Bas, T., Pietanza, M.C. and Garassino, M.C. (2020) Updated Analysis from KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 1505-1517. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.03136>
- [8] Reck, M., Rodríguez-Abreu, D., Robinson, A.G., Hui, R., Csőszi, T., Fülöp, A., Gottfried, M., Peled, N., Tafreshi, A., Cuffe, S., O'Brien, M., Rao, S., Hotta, K., Vandormael, K., Riccio, A., Yang, J., Pietanza, M.C. and Brahmer, J.R. (2019) Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 537-546. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00149>

- [9] Mok, T.S.K., Wu, Y.L., Kudaba, I., Kowalski, D.M., Cho, B.C., Turna, H.Z., Castro Jr., G., Srimuninnimit, V., Laktionov, K.K., Bondarenko, I., Kubota, K., Lubiniecki, G.M., Zhang, J., Kush, D. and Lopes, G. (2019) KEYNOTE-042 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for Previously Untreated, PD-L1-Expressing, Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (KEYNOTE-042): A Randomised, Open-Label, Controlled, Phase 3 Trial. *The Lancet*, **393**, 1819-1830. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32409-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32409-7)
- [10] Reck, M., Rodríguez-Abreu, D., Robinson, A.G., Hui, R., Csőszi, T., Fülöp, A., Gottfried, M., Peled, N., Tafreshi, A., Cuffe, S., O'Brien, M., Rao, S., Hotta, K., Leiby, M.A., Lubiniecki, G.M., Shentu, Y., Rangwala, R. and Brahmer, J.R. (2016) KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **375**, 1823-1833. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774>
- [11] Nishio, M., Barlesi, F., West, H., Ball, S., Bordoni, R., Cobo, M., Longeras, P.D., Goldschmidt Jr., J., Novello, S., Orlandi, F., Sanborn, R.E., Szalai, Z., Ursol, G., Mendus, D., Wang, L., Wen, X., McClelland, M., Hoang, T., Phan, S. and Socinski, M.A. (2021) Atezolizumab Plus Chemotherapy for First-Line Treatment of Nonsquamous NSCLC: Results from the Randomized Phase 3 IMPower132 Trial. *Journal of Thoracic Oncology*, **16**, 653-664. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.11.025>
- [12] Socinski, M.A., Özgüroğlu, M., Villegas, A., Daniel, D., Vicente, D., Murakami, S., Hui, R., Gray, J.E., Park, K., Vincent, M., Mann, H., Newton, M., Dennis, P.A. and Antonia, S.J. (2021) Durvalumab after Concurrent Chemoradiotherapy in Elderly Patients with Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer (PACIFIC). *Clinical Lung Cancer*, **22**, 549-561. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2021.05.009>
- [13] Inoue, H., Ono, A., Kawabata, T., Mamesaya, N., Kawamura, T., Kobayashi, H., Omori, S., Wakuda, K., Kenmotsu, H., Naito, T., Murakami, H., Yasui, K., Ogawa, H., Onoe, T., Endo, M., Harada, H. and Takahashi, T. (2020) Clinical and Radiation Dose-Volume Factors Related to Pneumonitis after Treatment with Radiation and Durvalumab in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Investigational New Drugs*, **38**, 1612-1617. <https://doi.org/10.1007/s10637-020-00917-2>
- [14] Hellmann, M.D., Paz-Ares, L., Bernabe Caro, R., Zurawski, B., Kim, S.W., Carcereny Costa, E., Park, K., Alexandru, A., Lupinacci, L., de la Mora Jimenez, E., Sakai, H., Albert, I., Vergnenegre, A., Peters, S., Syrigos, K., Barlesi, F., Reck, M., Borghaei, H., Brahmer, J.R., O'Byrne, K.J., Geese, W.J., Bhagavatheeswaran, P., Rabindran, S.K., Kasinathan, R.S., Nathan, F.E. and Ramalingam, S.S. (2019) Nivolumab Plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **381**, 2020-2031. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910231>
- [15] Reck, M., Ciuleanu, T.-E., Dols, M.C., Schenker, M., Zurawski, B., Menezes, J., Richardet, E., Bennouna, J., Felip, E. and Juan-Vidal, O. (2020) Nivolumab (NIVO)+ Ipilimumab (IPI)+ 2 Cycles of Platinum-Doublet Chemotherapy (Chemo) vs 4 Cycles Chemo as First-Line (1L) Treatment (tx) for Stage IV/Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): CheckMate 9LA. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 9501-9501. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9501