

非小细胞肺癌免疫检查点抑制剂治疗进展

王 硕¹, 邓云天¹, 彭 欢¹, 张向峰²

¹ 重庆医科大学第一临床学院, 重庆 400016

² 首都医科大学附属北京安贞医院呼吸与危重症科, 北京 100029

通信作者: 张向峰, E-mail: xfzh20008@163.com

【摘要】 肺癌是全球范围内发病率及死亡率极高的恶性肿瘤, 其中以非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 最为常见。NSCLC 的传统治疗主要依靠化学药物, 近年来免疫治疗成为 NSCLC 治疗的热点, 并取得了令人瞩目的进展。大量新型生物免疫制剂被开发并应用于临床, 其中免疫检查点抑制剂的应用最广、疗效最为肯定。本文将对近年 NSCLC 免疫治疗生物标志物研究现状及进展进行阐述, 以期提高免疫治疗精准度, 更好地指导 NSCLC 患者的个体化治疗。

【关键词】 非小细胞肺癌; 免疫治疗; CTLA-4; PD-1; PD-L1

【中图分类号】 R734; R453 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2023)02-0409-07

DOI: 10. 12290/xhyxzz. 2022-0151

Progress in the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer with Immune Checkpoint Inhibitors

WANG Shuo¹, DENG Yuntian¹, PENG Huan¹, ZHANG Xiangfeng²

¹First Clinical College, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

²Pulmonary and Critical Care Medicine, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China

Corresponding author: ZHANG Xiangfeng, E-mail: xfzh20008@163.com

【Abstract】 Lung cancer is a malignant tumor with high incidence rate and mortality worldwide. Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the most common malignancy. The traditional treatment of NSCLC mainly depends on chemical drugs. In recent years, immunotherapy has become a hot spot in the treatment of NSCLC and made remarkable progress. The overall objective remission rate of immunotherapy for NSCLC patients is about 20%. A large number of new biological immune agents have been developed and applied in clinic. Among them, immune checkpoint inhibitor (ICI) has the widest application and the most positive effect on NSCLC. This paper summarizes the research status and progress of immunotherapy biomarkers of NSCLC in recent years, with the hope of improving the accuracy of immunotherapy and better guiding individualized treatment of NSCLC patients.

【Key words】 non-small cell lung cancer; immunotherapy; CTLA-4; PD-1; PD-L1

Med J PUMCH, 2023, 14(2):409-415

肺癌作为发病率及死亡率极高的恶性肿瘤, 其中以 NSCLC 最为常见, 死亡率居恶性肿瘤首位。当前 NSCLC 的治疗通常采用以铂类药物为主的双药化疗,

在治疗上存在一定的局限性且不良反应较多, 因此需探索更为有效的治疗方式。近年来, 随着细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated

protein 4, CTLA-4)、程序性死亡 [蛋白]-1 (programmed death-1, PD-1) 及其配体-1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 等免疫检查点及相关抑制剂的发展与研究的深入, 免疫治疗显示出良好的发展前景, 为肿瘤治疗开启了新时代。在所有 NSCLC 患者中, 不区分治疗人群, 客观缓解率为 20% 左右, 中位缓解时间为 12 个月左右^[1-4]。而针对 PD-L1 阳性患者, 客观缓解率为 45% 左右^[5]。为获得更好的治疗效果, 改善患者预后, 本文对近年新兴的 NSCLC 免疫治疗靶点及其靶点药物研究进展进行阐述, 以期对 NSCLC 的免疫治疗临床实践提供参考, 为 NSCLC 患者提供治疗新策略。

1 免疫检查点及作用机制

免疫检查点是一类免疫抑制性分子, 可调节机体的免疫激活程度, 免疫检查点分子的表达和功能异常是癌症 (包括肺癌) 发生的重要原因之一^[6]。因此, 修复免疫检查点异常已成为肿瘤治疗的重要选择。

1.1 CTLA-4

CTLA-4 与 CD80/CD86 结合抑制 T 细胞活化, 发挥负向免疫应答调节作用。调节性 T (regulatory T, Treg) 细胞可通过 CTLA-4 依赖的胞啃作用降低 CD80/CD86 表达, 从而抑制抗原提呈细胞的 T 细胞刺激活性, 以及通过增加 PD-1 和效应 T 细胞的 PD-L1 活性从而对 T 细胞产生双重抑制作用。因此, 联合阻断 CTLA-4 和 PD-1/PD-L1 可能协同阻碍 Treg 细胞介导的免疫抑制, 从而有效增强肿瘤免疫^[7]。

1.2 PD-1 及 PD-L1

PD-1 及 PD-L1 主要在 T 细胞活化后表达, 其功能与 CTLA-4 相似。由于 PD-L1 主要在肿瘤细胞表面表达, PD-1 与 PD-L1 的结合主要发生在肿瘤免疫微环境中, 因此使用 PD-1 及 PD-L1 抑制剂引起的自身免疫副作用较小^[8]。多项临床试验研究证明, 相较于 CTLA-4 抗体, PD-1 及 PD-L1 抗体发生副反应的风险低且具有更好的抗肿瘤活性^[9]。KEYNOTE-24 研究显示, 对于 PD-L1 高表达的驱动基因阴性的晚期 NSCLC, PD-1 治疗相较于化疗一线治疗展现出更好的总生存率 (overall survival, OS) 及 5 年生存率^[9]。

1.3 其他免疫检查点

淋巴细胞激活基因-3 (lymphocyte-activation Gene-3, LAG-3) 可在 Treg 细胞及失能的 CD4⁺Th 细胞上表达并与主要组织相容性复合体 II 类分子结合, 从而抑制 CD4⁺T 细胞活性。研究表明, LAG-3 不仅

在 NSCLC 患者的肿瘤浸润淋巴细胞中高表达, 而且在肿瘤细胞中异位表达^[10]。此外, 在 NSCLC 患者中肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor infiltrating lymphocyte, TIL) 高表达 LAG-3, 可能与 PD-1/PD-L1 轴不敏感有关^[11-12]。晚期 NSCLC 患者 EGFR-TKI 治疗失败后, LAG-3 表达水平显著上调。

T 细胞免疫球蛋白 ITIM 结构域 (T cell immunoglobulin and ITIM domains, TIGIT) 是一种在免疫细胞上表达的免疫检查点蛋白, 在多种 T 细胞和自然杀伤细胞上高表达, 通过与激活性受体 CD226 竞争性结合 CD155 从而抑制淋巴细胞激活^[13-15]。在肿瘤细胞表面 (包括 NSCLC 细胞), 通常高表达 CD155 以抑制淋巴细胞对其的杀伤作用。

T 淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白-3 (T cell immunoglobulin domain and mucin domain-3, TIM-3) 是一种负调控免疫检查点, 存在于多种 T 细胞 (包括 Treg 细胞)、树突状细胞、B 细胞、巨噬细胞、自然杀伤细胞和肥大细胞中^[16]。TIM-3 在 NSCLC 中高表达并通过介导 T 细胞耗竭抑制抗肿瘤免疫^[17-18]。

此外, 文献报道还存在一些其他免疫检查点与 NSCLC 可能相关。如最新临床前研究发现, 部分 NSCLC 患者癌细胞表面可表达 Adenosine 5'-Diphosphate (ADP) -Ribosyltransferase-1 (ART1) 并介导 Notch 胞内结构域 (notch intracellular domain, NICD) 以抵抗机体 CD8⁺T 细胞浸润^[19]。蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (protein tyrosine phosphatase-1B, PTP-1B) 是另一种新的细胞内免疫检查点分子, PTP-1B 高表达可抑制 T 细胞的增殖和杀伤力, 进而促进肿瘤生长^[20]。白细胞分化抗原 (cluster of differentiation, CD) 272 是在 T 细胞及 B 细胞上表达的免疫检查点分子, 当 CD272 与白细胞上的疱疹病毒侵入介导因子 (herpes virus entry mediator, HVEM) 结合后, 可抑制 B 细胞和 T 细胞的活化^[21]。CD276 属于细胞表面受体 B7 家族, 与髓系细胞触发受体 2 结合, 可抑制或增强 T 细胞的活性^[21]。CD278 表达于 T 细胞群和各种先天免疫细胞, 与其同族配体 CD275 结合后, 引起 Treg 细胞扩增, 释放白细胞介素 (interleukin, IL)-10 以抑制 B 细胞活化^[21]。

2 免疫检查点抑制剂

免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 类药物通过解除 NSCLC 的免疫抑制, 激活机体自身免疫应答, 从而发挥抗肿瘤作用。此外, ICI 单独或

联合化疗进一步扩大了 NSCLC 患者姑息治疗药物的选择,并有效延长部分晚期 NSCLC 患者的生存期^[22-23]。但并非所有患者对 ICI 治疗反应良好,甚至部分患者可能出现严重副反应。因此,针对不同类型的 NSCLC 患者应选用不同的 ICI 以达到最佳治疗效果^[24]。

2.1 抗 CTLA-4 治疗

伊匹木单抗 (Ipilimumab) 是一种 CTLA-4 单抗,可增强 T 细胞活化增殖能力而发挥抗肿瘤作用。需注意的是,患者应用 Ipilimumab 后易发生炎症副反应 (15% ~ 30%),因此临床上治疗 NSCLC 时常将 Ipilimumab 与其他药物联合应用^[8,25]。研究显示,无论 PD-L1 肿瘤比例评分 (tumor proportion score, TPS) 如何,Ipilimumab 治疗 NSCLC 均显示出良好疗效^[26]。此外,Formenti 等^[27]报道了 Ipilimumab 联合姑息性放疗治疗 NSCLC 的临床效果,发现放疗增强了 Ipilimumab 对 CTLA-4 的阻断作用。II 期临床试验 (NCT00527735) 研究表明,化疗阶段性使用 Ipilimumab 方案较全程使用 Ipilimumab 及对照组患者的中位无进展生存期 (progression free survival, PFS) 明显改善^[28]。基于上述研究结果,Ipilimumab 可能成为具有发展前景的治疗方法。目前多个临床试验 (CTR20200425、CTR20180929、CTR20170541) 正在进行 III 期 NSCLC 同步放化疗联合的随机对照研究。另一款 IBI310 (抗 CTLA-4 单抗) 联合信迪利单抗治疗晚期或转移性 NSCLC 的 Ib 期研究正在开展中 (CTR20212823)。

曲美木单抗 (Tremelimumab) 是一种人源化 CTLA-4 IgG2 单克隆抗体,Tremelimumab 通过抑制 CTLA-4 从而增强 T 细胞活性。目前,关于 NSCLC 患者的德瓦鲁单抗 (Durvalumab) + Tremelimumab 联合化疗研究 (NCT02000947, Ib 期) 证实,Durvalumab + Tremelimumab 联合治疗 NSCLC 表现出良好的抗肿瘤效果,且不受 PD-L1 表达水平的影响。

卡度尼利单抗 (Cadonilimab) 是一种 PD-1/CTLA-4 双特异性抗体,近期获得国家药品监督管理局药品审评中心 (center for drug evaluation, CDE) 的临床试验许可,其适应证为晚期 NSCLC 患者。重组人源化 PD-L1/CTLA-4 双特异性单域抗体 Fc 融合蛋白注射液 (KN046) 可同时阻断 PD-L1 和 CTLA-4,目前国内正在开展针对 NSCLC 患者的 II 和 III 期临床试验研究 (CTR20211540, II/III 期; CTR20201294, III 期; CTR20191219, III 期; CTR20190195, II 期)。此外,姜春娟等^[29]利用可降解材料 ZIF-8 在 KN046 研究的基础上开发了一款新型药物 KN046@19F-ZIF-8,使得 KN046 在体内复杂环境中保存其活性成

分并输送至肿瘤细胞进行快速释放,从而达到高特异性免疫杀伤肿瘤细胞的目的。体外实验及动物实验研究均表明,相较于 KN046,KN046@19F-ZIF-8 有效提高了药物在肿瘤内的免疫应答率并降低其毒副作用,具有良好的抗肿瘤疗效^[29],为免疫联合疗法的临床应用提供了新的研发策略。

2.2 抗 PD-1 及 PD-L1 治疗

帕博利珠单抗 (Pembrolizumab/Keytruda) 是一种以 PD-1 为靶点的单克隆抗体,可与 PD-1 受体结合,阻断其与 PD-L1 和 PD-L2 之间的相互作用,被批准用于 NSCLC 免疫联合疗法的一线治疗。研究表明,在 PD-L1 TPS 大于 50% 的 NSCLC 患者治疗过程中,将 Pembrolizumab 加入联合化疗可进一步改善患者的晚期预后^[30-32]。KEYNOTE-001 临床试验纳入了 495 例 NSCLC 患者,Pembrolizumab 单药治疗的客观缓解率 (objective response rate, ORR) 和缓解持续时间均有改善,当 PD-L1 表达 $\geq 50\%$ 时,Pembrolizumab 的治疗效果改善更明显^[1,33]。KEYNOTE-010、KEYNOTE-024 和 KEYNOTE-042 研究表明,Pembrolizumab 单药治疗改善了 PD-L1 阳性 NSCLC 患者的预后,并与较少的不良事件相关^[34]。基于该研究,美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准 Pembrolizumab 用于 PD-L1 表达 $\geq 50\%$ 且上皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 或间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 基因突变阴性 NSCLC 患者的一线治疗。但值得注意的是,接受 Pembrolizumab 治疗的部分 NSCLC 患者出现肾小管间质性肾炎、IgA 肾病等肾脏损伤^[35]或出现伪疾病进展,即肿瘤治疗缩小后的假性进展^[36],未来应扩大样本量进一步开展研究。

纳武利尤单抗 (Nivolumab/Opdivo) 是一种可与 PD-1 受体结合的 IgG4 单克隆抗体,可阻断 PD-1 与 PD-L1、PD-L2 相互作用,解除 PD-1 通路介导的免疫应答抑制,被 FDA 批准用于系统治疗后进展的 NSCLC^[37]。2018 年,Nivolumab 在中国获批上市^[2]。临床研究表明,NSCLC 患者进行局部治疗 (如放疗和手术切除) 后,持续使用 Nivolumab 治疗,可缓解转移瘤的发生^[38-40]。Hellmann 等^[41]针对 Nivolumab 联合 Ipilimumab 与化疗治疗晚期 NSCLC 患者的效果进行比较研究,结果显示 Nivolumab 联合 Ipilimumab 组患者的 1 年无进展生存率 (42.6% 比 13.2%) 及中位 PFS (7.2 个月比 5.5 个月) 均提升。在 Checkmate 227 III 期临床试验中,相较于单独化疗组,Nivolumab 联合 Ipilimumab 治疗晚期 NSCLC 和高肿

瘤突变负荷患者的中位 OS 增加, Nivolumab 联合化疗治疗晚期 NSCLC 患者的中位 OS 增加^[42]。在 Checkmate-057 临床试验中, 582 例 NSCLC 患者分别应用 Nivolumab 和多西紫杉醇治疗, 其中位 OS 分别为 12 个月和 9 个月, 表明 Nivolumab 改善患者预后的情况与 PD-L1 表达水平呈正相关^[43]。此外, 目前尚未确立针对 SMARCA4 缺陷型 NSCLC 的有效治疗方法, Nivolumab 可能是其潜在的有效治疗策略^[44]。有文献报道, NSCLC 患者应用 Nivolumab 后出现重症肌无力和肌病^[45], 停用 Nivolumab 后症状缓解, 推测其可能存在相应副作用, 应引起重视。

度伐利尤单抗 (Durvalumab/Imfinzi) 是一种高亲和抗 PD-L1 IgG1 单克隆抗体, 可阻断 PD-L1 与 PD-1 和 CD80 的结合, 用于治疗同步放化疗后未进展的不可切除 III 期 NSCLC, 以及广泛期小细胞肺癌的一线治疗。在 ARCTIC (NCT02352948, III 期) 研究中, 476 例晚期 NSCLC 患者放、化疗后接受 Durvalumab 巩固治疗, 结果显示接受 Durvalumab 治疗的患者具有更长的中位 PFS, 且该结果不受 PD-L1 表达水平的影响^[46]。2018 年 2 月, Durvalumab 获批用于局部晚期放化疗后疾病尚未进展且无法手术的 NSCLC 患者。目前, 大量 Durvalumab 联合治疗的 III 期临床试验 (NCT03003962、MYSTIC、NEPTUNE、POSEIDON) 正在开展中。

阿替利珠单抗 (Atezolizumab/Tecentriq) 是一种以 PD-L1 为靶点的人源化 IgG1 单克隆抗体, 获批用于 EGFR 及 ALK 突变为阴性、PD-L1 高表达 (肿瘤细胞 $\geq 50\%$ 或免疫细胞 $\geq 10\%$) 的 NSCLC 一线治疗以及晚期小细胞肺癌的联合化疗。对于晚期 NSCLC, Atezolizumab 单药治疗可能比 Atezolizumab 联合化疗效果更好, 在 OS ($RR = 1.10$, $P = 0.695$) 和 ORR ($RR = 1.11$, $P = 0.645$) 方面, Atezolizumab 联合化疗并不优于 Atezolizumab 单药治疗, 且接受 Atezolizumab 联合化疗的风险和停药创伤均显著高于 Atezolizumab 单药治疗^[47]。POPLAR 研究是针对 Atezolizumab 的一项 II 期临床试验^[48], 研究显示 Atezolizumab 组患者在反应持续时间、中位持续时间等方面均优于多西紫杉醇组, 表明 Atezolizumab 单药用于肺癌治疗的有效性, 其改善程度与肿瘤细胞和 TIL 上 PD-L1 免疫组化表达程度相关, 且其治疗作用在 PD-L1 高表达患者中更明显。

舒格利单抗 (Sugemalimab) 为重组抗 PD-L1 全人源单克隆抗体, 可阻断 PD-L1 与 PD-1 和免疫细胞上的 CD80 相互作用, 被批准用于驱动基因阴性的晚期 NSCLC 患者一线治疗。GEMSTONE-301 是一项针对晚

期无法手术切除的 NSCLC 患者的 III 期临床试验, 研究证实 Sugemalimab 可用于患者化疗后的巩固性治疗^[49]。GEMSTONE-302 III 期临床试验分析了 Sugemalimab 联合化疗对既往未治疗的鳞状和非鳞状转移性 NSCLC 患者的中位 PFS, 与单独化疗相比, 具有显著统计学意义和临床意义, 未来有望成为临床一线用药选择^[50]。

目前, 在国内开展临床试验的 PD-1 药物包括 HX008 (CTR20202387, II/III 期)、HLX10 (CTR20190907, III 期)、JS001 (CTR20192179, III 期)、LZM009 (CTR20191862, Ib 期)、特瑞普利单抗 (CTR20190147, III 期; CTR20192525, 其他分期)、SCT-H10A (CTR20192593, III 期)。在国内开展临床试验的 PD-L1 药物为 ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A 注射剂; CTR20181628, III 期)。然而, 一项针对 PD-L1 高表达、驱动基因阴性的晚期 NSCLC 患者的 III 期随机对照研究显示, 双免疫联合治疗可能不适合 PD-L1 高表达的 NSCLC 患者^[51]。

2.3 其他免疫检查点抑制剂

2.3.1 LAG-3 抑制剂

晚期 NSCLC 患者应用 LAG-3 抑制剂治疗, 可能获益^[52]。目前, 针对实体肿瘤并处于临床试验阶段的药物包括: 抗 LAG-3 单抗 (NCT2966548、NCT02817633、NCT02460224, 均为 I 期)、可溶性 LAG-3 融合蛋白 (NCT03625323, II 期) 及双特异性抗体 (CTLA-4-LAG-3, NCT03849469, I/II 期; PD-1-LAG-3, NCT04140500, I 期)。

2.3.2 TIGIT 抑制剂

替瑞利尤单抗 (Tiragolumab) 是一种人源化抗 TIGIT 单克隆抗体, CITYSCAPE (NCT03563716) 研究显示, 在 PD-L1 高表达人群中, Tiragolumab 与 Atezolizumab 联合用药相较于 Atezolizumab 单药治疗显著提高患者的 ORR 和 PFS。多项研究显示, Tiragolumab 与 Atezolizumab 联合用药治疗实体肿瘤有效, 其中对 NSCLC 的治疗效果最为显著, 并被美国 FDA 认定为突破性疗法, 有望用于小细胞肺癌的治疗^[53-55]。维博利单抗 (Vibostolimab) 是另一种 TIGIT 单克隆抗体, 近期发布的 I 期临床试验结果显示, Vibostolimab 与 Pembrolizumab 联合用药治疗晚期 NSCLC 患者具有良好的耐受性和抗肿瘤活性^[56-57]。

2.3.3 TIM-3 抑制剂

不同抗 TIM-3 单克隆抗体 [如考伯利单抗 (Cobolimab)、LY3321367、Sabatolimab 等] 的早期临床试验结果显示出了安全的毒性曲线, 但抗肿瘤活性仍需进一步明确^[58]。据报道, PD-1 抗体可导致肺癌

组织的 TIM-3 表达增加,提示 TIM-3 可能是阻断 PD-1 抗体的标志之一,且联合应用 TIM-3 阻滞剂和 PD-1 阻滞剂较单独使用 TIM-3 或 PD-1 阻滞剂更有效^[59-60]。

其他可作为潜在治疗靶点的抑制性检查点分子包括: T 细胞激活抑制物免疫球蛋白可变区结构域、B7-H3 (CD276) (NCT02628535, NCT03406949)、B 细胞和 T 细胞弱化因子 (BTLA 或 CD272) (NCT04137900) 等。双特异性抗体如 Cadonilimab、NK046、JNJ-61186372^[61]、埃万妥单抗 (Amivantamab)^[62] 等作为新的研究方向,由于比普通抗体具有更强的特异性,并在 T 细胞杀伤肿瘤细胞、脱靶毒性、临床适应证等方面具有显著优势,正被逐渐开发^[63],期待未来用于 NSCLC 的治疗。

3 小结与展望

NSCLC 免疫治疗药物的优势正逐渐被关注,肿瘤免疫治疗药物较传统化疗药物具有复发率低、抗肿瘤效应持久的优势,通过动员自身免疫系统,识别并破坏肿瘤细胞,减少了传统化疗药物对人体的严重副反应。与此同时,免疫治疗药物可与传统化疗药物或放疗联合应用,发挥联合治疗“1+1>2”的作用,多种免疫治疗药物有望在临床获得更广泛的应用,其中以抗 CTLA-4 治疗和抗 PD-1 及 PD-L1 治疗药物最为突出。

此外,针对不同的 NSCLC 患者人群,主要的检测驱动基因为 EGFR、ALK 和 ROS1 等,根据中国临床肿瘤学会《小细胞肺癌诊疗指南 2021》^[64]中关于免疫检查点抑制剂临床应用及药物可及性的建议:(1) 针对无驱动基因突变的 NSCLC 非鳞癌患者,一线治疗为 Pembrolizumab 或 Atezolizumab 或 Pembrolizumab 联合培美曲塞和铂类,二线治疗为 Nivolumab,局部晚期 NSCLC 患者的巩固治疗应同步放化疗后使用 Durvalumab。(2) 针对驱动基因突变阳性的 NSCLC 非鳞癌患者,不推荐使用免疫治疗。(3) 针对 NSCLC 鳞癌患者,一线治疗为 Pembrolizumab 或 Pembrolizumab 联合紫杉醇,二线治疗为 Nivolumab,局部晚期 NSCLC 患者的巩固治疗应同步化放疗后使用 Durvalumab。

尽管多种免疫治疗药物已在临床取到良好疗效,但免疫治疗药物导致的相关不良事件也引起了广泛关注,如 Pembrolizumab 可导致患者出现肾病或伪进展^[35-36],Nivolumab 可导致患者出现重症肌无力等^[45]。目前,针对免疫治疗药物的研究仍面临巨大挑战:如何更有效地选用免疫治疗药物与其他治疗方案进行联合治疗,如何更有效地控制免疫治疗相关不

良事件的发生,如何更精准地确定免疫治疗的适用人群与禁忌人群,针对基因突变的肿瘤细胞如何更有效地提高治疗效果等。上述问题均需进一步关注,希望未来更多研究探索解决免疫治疗的各种问题,使患者人群获得更有效、更恰当、个体化的治疗。

作者贡献: 王硕负责文献检索、论文撰写及修订;邓云天、彭欢负责论文选题及修订;张向峰负责论文审校。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Garon EB, Rizvi NA, Hui RN, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Non-small-cell Lung Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372: 2018-2028.
- [2] Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab Versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373: 123-135.
- [3] 江昌, 易玲, 高翔, 等. 非小细胞肺癌免疫治疗生物标志物研究进展 [J]. *中国肺癌杂志*, 2022, 25: 46-53. Jiang C, Yi L, Gao X, et al. Research Progress of Immunotherapy Biomarkers for Non-small Cell Lung Cancer [J]. *Zhongguo Feiai Zazhi*, 2022, 25: 46-53.
- [4] Reck M, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-line Nivolumab Plus Ipilimumab With Two Cycles of Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone (Four Cycles) in Advanced Non-small-cell Lung Cancer: CheckMate 9LA 2-year Update [J]. *ESMO Open*, 2021, 6: 100273.
- [5] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab Versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375: 1823-1833.
- [6] Pardoll DM. The Blockade of Immune Checkpoints in Cancer Immunotherapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12: 252-264.
- [7] Tekguc M, Wing JB, Osaki M, et al. Treg-expressed CTLA-4 Depletes CD80/CD86 by Trogocytosis, Releasing Free PD-L1 on Antigen-presenting Cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118: e2023739118.
- [8] Morad G, Helmink BA, Sharma P, et al. Hallmarks of Response, Resistance, and Toxicity to Immune Checkpoint Blockade [J]. *Cell*, 2021, 184: 5309-5337.
- [9] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, 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: 2339-2349.
- [10] Ma CL, Sun X, Shen D, et al. Ectopic Expression of LAG-3 in non-Small-cell Lung Cancer Cells and Its Clinical Significance [J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34: e23244.
- [11] Datar I, Sanmamed MF, Wang J, et al. Expression Analysis and Significance of PD-1, LAG-3, and TIM-3 in

- Human Non-Small Cell Lung Cancer Using Spatially Resolved and Multiparametric Single-Cell Analysis [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25: 4663-4673.
- [12] Ding L, Getz G, Wheeler DA, et al. Somatic Mutations Affect Key Pathways in Lung Adenocarcinoma [J]. *Nature*, 2008, 455: 1069-1075.
- [13] Levin SD, Taft DW, Brandt CS, et al. Vstm3 Is a Member of the CD28 Family and an Important Modulator of T-cell Function [J]. *Eur J Immunol*, 2011, 41: 902-915.
- [14] Stanietsky N, Rovis TL, Glasner A, et al. Mouse TIGIT Inhibits NK-cell Cytotoxicity Upon Interaction With PVR [J]. *Eur J Immunol*, 2013, 43: 2138-2150.
- [15] Dardalhon V, Schubart AS, Reddy J, et al. CD226 Is Specifically Expressed on the Surface of Th1 Cells and Regulates Their Expansion and Effector Functions [J]. *J Immunol*, 2005, 175: 1558-1565.
- [16] Ocaña-Guzman R, Torre-Bouscoulet L, Sada-Ovalle I. TIM-3 Regulates Distinct Functions in Macrophages [J]. *Front Immunol*, 2016, 7: 229.
- [17] Zhou KJ, Guo S, Tong S, et al. Immunosuppression of Human Adipose-Derived Stem Cells on T cell Subsets via the Reduction of NF-kappaB Activation Mediated by PD-L1/PD-1 and Gal-9/TIM-3 Pathways [J]. *Stem Cells Dev*, 2018, 27: 1191-1202.
- [18] He YY, Yu H, Rozeboom L, et al. LAG-3 Protein Expression in Non-Small Cell Lung Cancer and Its Relationship with PD-1/PD-L1 and Tumor-Infiltrating Lymphocytes [J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12: 814-823.
- [19] Wennerberg E, Mukherjee S, Spada S, et al. Expression of the mono-ADP-ribosyltransferase ART1 by Tumor Cells Mediates Immune Resistance in Non-small Cell Lung Cancer [J]. *Sci Transl Med*, 2022, 14: eabe8195.
- [20] Wiede F, Lu KH, Du X, et al. PTP1B Is an Intracellular Checkpoint that Limits T-cell and CAR T-cell Antitumor Immunity [J]. *Cancer Discov*, 2022, 12: 752-773.
- [21] Kuske M, Haist M, Jung T, et al. Immunomodulatory Properties of Immune Checkpoint Inhibitors-More than Boosting T-Cell Responses? [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14: 1710.
- [22] Mao SQ, Zhou F, Liu YW, et al. ICI Plus Chemotherapy Prolonged Survival Over ICI Alone in Patients With Previously Treated Advanced NSCLC [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2022, 71: 219-228.
- [23] Ma XT, Zhang YJ, Wang S, et al. Immune Checkpoint Inhibitor (ICI) Combination Therapy Compared to Monotherapy in Advanced Solid Cancer: a Systematic Review [J]. *J Cancer*, 2021, 12: 1318-1333.
- [24] Brueckl WM, Ficker JH, Zeitler G. Clinically Relevant Prognostic and Predictive Markers for Immune-checkpoint-inhibitor (ICI) Therapy in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) [J]. *BMC Cancer*, 2020, 20: 1185.
- [25] Paz-Ares L, Ciuleanu TE, 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: 198-211.
- [26] Muto S, Inomata S, Yamaguchi H, et al. CTLA-4 Expression in Tumor-infiltrating Lymphocytes Is Irrelevant to PD-L1 Expression in NSCLC [J]. *Anticancer Res*, 2021, 41: 6267-6272.
- [27] Formenti SC, Rudqvist NP, Golden E, et al. Radiotherapy induces responses of lung cancer to CTLA-4 blockade [J]. *Nat Med*, 2018, 12: 1845-1851.
- [28] Lynch TJ, Bondarenko I, Luft A, et al. Ipilimumab in Combination With Paclitaxel and Carboplatin as First-line Treatment in Stage III B/IV Non-small-cell Lung Cancer: Results From a Randomized, Double-blind, Multicenter Phase II Study [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30: 2046-2054.
- [29] Jiang CJ, Zhang L, Xu XP, et al. Engineering a Smart Agent for Enhanced Immunotherapy Effect by Simultaneously Blocking PD-L1 and CTLA-4 [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8: e2102500.
- [30] Zhou YX, Lin Z, Zhang XY, et al. First-line Treatment for Patients With Advanced Non-small Cell Lung Carcinoma and High PD-L1 Expression: Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy [J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7: 120.
- [31] Nassabein R, Gaudreau PO, Belkaid W, et al. A Phase I / II Study of Pembrolizumab in Combination With Nab-paclitaxel in Patients With Unresectable Stage III or Stage IV non Small-cell Lung Carcinoma (NSCLC) [J]. *Cancer Treat Res Commun*, 2021, 28: 100421.
- [32] Incorvaia L, Fanale D, Badalamenti G, et al. Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) as a Predictive Biomarker for Pembrolizumab Therapy in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) [J]. *Adv Ther*, 2019, 36: 2600-2617.
- [33] Leigh NB, Hellmann MD, Hui R, et al. Pembrolizumab in Patients With Advanced Non-small-cell Lung Cancer (KEYNOTE-001): 3-year Results From an Open-label, Phase 1 Study [J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7: 347-357.
- [34] Mansfield AS, Herbst RS, de Castro G, et al. Outcomes With Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Programmed Death-Ligand 1-Positive NSCLC With Brain Metastases: Pooled Analysis of KEYNOTE-001, 010, 024, and 042 [J]. *JTO Clin Res Rep*, 2021, 2: 100205.
- [35] Oki R, Hirakawa Y, Kimura H, et al. Renal Effects after Pembrolizumab Treatment for Non-small Cell Lung Carcinoma [J]. *Intern Med*, 2020, 59: 977-981.
- [36] Shionoya Y, Hirohashi Y, Takahashi H, et al. Possible Pseudo-progression of Non-small Cell Lung Carcinoma in a Patient With Clinical Hyper-progression Associated With Trousseau Syndrome Who Was Treated With Pembrolizumab: A Case Report [J]. *Anticancer Res*, 2021, 41: 3699-3706.
- [37] Brahmer JR, Govindan R, Anders RA, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6: 75.
- [38] Tobita S, Kinehara Y, Tamura Y, et al. Successful Continuous Nivolumab Therapy for Metastatic Non-small Cell

- Lung Cancer After Local Treatment of Oligometastatic Lesions [J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11: 2357-2360.
- [39] Figueiredo A, Almeida MA, Almodovar MT, et al. Real-world Data From the Portuguese Nivolumab Expanded Access Program (EAP) in Previously Treated Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [J]. *Pulmonology*, 2020, 26: 10-17.
- [40] Schmid S, Diem S, Li QY, et al. Organ-specific Response to Nivolumab in Patients With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2018, 67: 1825-1832.
- [41] Hellmann MD, 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: 2020-2031.
- [42] Paz-Ares LG, Ramalingam SS, Ciuleanu TE, 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: 289-308.
- [43] Vokes EE, Ready N, Felip E, et al. Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Advanced Non-small-cell Lung Cancer (CheckMate 017 and CheckMate 057): 3-year Update and Outcomes in Patients With Liver Metastases [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29: 959-965.
- [44] Naito T, Umemura S, Nakamura H, et al. Successful Treatment With Nivolumab for SMARCA4-deficient Non-small Cell Lung Carcinoma With a High Tumor Mutation Burden; a Case Report [J]. *Thorac Cancer*, 2019, 10: 1285-1288.
- [45] Kim JS, Nam TS, Kim J, et al. Myasthenia Gravis and Myopathy After Nivolumab Treatment for Non-small Cell Lung Carcinoma; a Case Report [J]. *Thorac Cancer*, 2019, 10: 2045-2049.
- [46] Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377: 1919-1929.
- [47] Li DN, Lu WQ, Yang BW, et al. Atezolizumab Monotherapy or Plus Chemotherapy in First-Line Treatment for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients: A Meta-Analysis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 666909.
- [48] Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, et al. Atezolizumab Versus Docetaxel for Patients With Previously Treated Non-small-cell Lung Cancer (POPLAR): a Multicentre, Open-label, Phase 2 Randomised Controlled Trial [J]. *Lancet*, 2016, 387: 1837-1846.
- [49] Zhou Q, Chen M, Jiang O, et al. Sugemalimab Versus Placebo After Concurrent or Sequential Chemoradiotherapy in Patients With Locally Advanced, Unresectable, Stage III Non-small-cell Lung Cancer in China (GEMSTONE-301): Interim Results of a Randomised, Double-blind, Multicentre, Phase 3 Trial [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23: 209-219.
- [50] Zhou CC, Wang ZP, Sun YP, 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: 220-233.
- [51] Boyer M, Şendur MAN, Rodríguez-Abreu D, et al. Pembrolizumab Plus Ipilimumab or Placebo for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score $\geq 50\%$: Randomized, Double-Blind Phase III KEYNOTE-598 Study [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39: 2327-2338.
- [52] Zhou J, Yu X, Hou LK, et al. Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Remodels Tumor Micro-environment by Upregulating LAG-3 in Advanced Non-small-cell Lung Cancer [J]. *Lung Cancer*, 2021, 153: 143-149.
- [53] Anon. Tiragolumab Impresses in Multiple Trials [J]. *Cancer Discov*, 2020, 10: 1086-1087.
- [54] Houssaini MS, Damou M, Ismaili N. Advances in the Management of Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC): A New Practice Changing Data From asco 2020 Annual Meeting [J]. *Cancer Treat Res Commun*, 2020, 25: 100239.
- [55] Horvath L, Pircher A. ASCO 2020 Non-small Lung Cancer (NSCLC) Personal Highlights [J]. *Memo*, 2021, 14: 66-69.
- [56] Niu J, Maurice-Dror C, Lee DH, et al. First-in-human Phase 1 Study of the anti-TIGIT Antibody Vibostolimab as Monotherapy or With Pembrolizumab for Advanced Solid Tumors, Including Non-small-cell Lung Cancer [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33: 169-180.
- [57] Anon. An Anti-TIGIT Antibody with a PD-1 Inhibitor Shows Promise in Solid Tumors [J]. *Cancer Discov*, 2022, 12: 14.
- [58] Gomes de Moraes AL, Cerdá S, de Miguel M. New Checkpoint Inhibitors on the Road: Targeting TIM-3 in Solid Tumors [J]. *Curr Oncol Rep*, 2022, 24: 651-658.
- [59] Curigliano G, Gelderblom H, Mach N, et al. Phase I/Ib Clinical Trial of Sabatolimab, an Anti-TIM-3 Antibody, Alone and in Combination with Spaltalizumab, an Anti-PD-1 Antibody, in Advanced Solid Tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27: 3620-3629.
- [60] Khunger M, Hernandez AV, Pasupuleti V, et al. Programmed Cell Death 1 (PD-1) Ligand (PD-L1) Expression in Solid Tumors As a Predictive Biomarker of Benefit From PD-1/PD-L1 Axis Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *JCO Precis Oncol*, 2017, 1: 1-15.
- [61] Yun J, Lee SH, Kim SY, et al. Antitumor Activity of Amivantamab (JNJ-61186372), an EGFR-MET Bispecific Antibody, in Diverse Models of EGFR Exon 20 Insertion-Driven NSCLC [J]. *Cancer Discov*, 2020, 10: 1194-1209.
- [62] Park K, Haura EB, Leighl NB, et al. Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39: 3391-3402.
- [63] Syed YY. Amivantamab: First Approval [J]. *Drugs*, 2021, 81: 1349-1353.
- [64] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 小细胞肺癌诊疗指南 2021 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021.

(收稿: 2022-03-26 录用: 2022-05-27 在线: 2022-08-09)

(本文编辑: 李玉乐)