

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.02.001

· 专家论坛 ·

肺癌免疫治疗：新时代，新思考

白日兰, 崔久嵬(吉林大学 第一医院肿瘤中心, 吉林 长春 130021)

[摘要] 近年来,免疫检查点抑制剂不断被研发及其在临床实践中的应用拓展,迅速改变着肺癌的治疗模式。目前,中国研究者也踊跃研发多款免疫治疗药物并将其逐渐应用于临床研究,预示着中国已进入免疫治疗新时代。但随着临床研究的不断拓展及实验数据的不断积累,同时也给我们带来许多新挑战和新思考。本文主要对肺癌免疫治疗模式的突破、免疫治疗临床试验排除的特殊人群、免疫治疗疗效评价、治疗相关不良反应以及疗效预测标志物等多方面发展现状和挑战进行逐一阐述。

[关键词] 肺癌;免疫治疗;疗效评估;不良反应;生物标志物

[中图分类号] R730.51; R734 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)02-0137-009

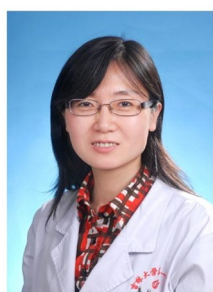
Immunotherapy for lung cancer: new era, new thinking

BAI Rilan, CUI Jiuwei (Cancer Center, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, Jilin, China)

[Abstract] In recent years, immune checkpoint inhibitors have been continuously researched and developed, and gradually expanded in clinical practice, rapidly changing the treatment mode of lung cancer. At present, a number of immunotherapeutic drugs are also actively developed in China and gradually applied to clinical research, indicating that China has entered a new era of immunotherapy. However, with the continuous expansion of clinical research and the continuous accumulation of experimental data, it also brings us many new challenges and new thinking. This article mainly analyzes the development status and challenges of immunotherapy for lung cancer in the aspects of breakthroughs in treatment modes, special populations excluded from clinical immunotherapy trials, response evaluation, treatment-related adverse events and predictive biomarkers.

[Key words] lung cancer; immunotherapy; response evaluation; adverse event; biomarkers

[Chin J Cancer Biother, 2019, 26(2): 137-145. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2019.02.001]



崔久嵬 教授、主任医师、博士生导师,现任吉林大学第一医院肿瘤中心肿瘤科主任。任中国研究型医院生物治疗学专业委员会副主任委员、肺癌生物治疗学组组长,中国医药质量管理协会细胞治疗质量控制与研究专业委员会常委,中华医学生物免疫学会常务委员,中国抗癌协会营养与支持委员会肿瘤免疫营养学组组长,

中国临床肿瘤学会(CSCO)理事,中国免疫学会肿瘤免疫与生物治疗分会委员,中国医药生物技术协会医药生物技术临床应用专业委员会委员等。主持和参加国家科技部重大慢性疾病项目1项,国家自然科学基金重点项目1项,国家自然科学基金4项,国家卫生部临床重点项目3项,教育部科学技术研究重大项目1项。在 *Blood*、*Leukemia*、*Mol Cell Proteomics*、*Clin Cancer Res* 等国际期刊上发表SCI收录文章80余篇,主编学术著作4部,主译学术著作2部。

免疫检查点抑制剂开启了肺癌免疫治疗的新时代,目前全世界已有5种药物、9种类型肿瘤获批。而中国也有30多家企业的多款药物踊跃研发并逐渐应

用于临床研究,2018年纳武单抗(nivolumab)和派姆单抗(pembrolizumab)陆续在中国获批,预示着中国肺癌也已进入免疫治疗新时代。近几年,肺癌免疫治疗模式实现了巨大突破,从单药二线治疗,到单药一线治疗,再到多药联合一线治疗等,越来越多的药物不断开发与应用,使肺癌患者面临着更多的选择。

[基金项目] 国家重点研发项目(No.2016YFC1303804);国家自然科学基金资助项目(No.81672275);吉林省科技厅重点实验室建设项目(No.20170622011JC);吉林省发展和改革委员会专项(No.2017C022);国家卫生计生委专项(No.ZX-07-C2016004)。Project supported by the National Key Research and Development Program of China (No. 2016YFC1303800), the National Natural Science Foundation of China (No.81672275), the Key Laboratory Construction Project of Department of Science and Technology of Jilin Province (No.20170622011JC), the Special Project of Development and Reform Commission in Jilin Province (No. 2017C022), and the Special Project of the National Health and Family Planning Commission of China (No. ZX-07-C2016004)

[作者简介] 白日兰(1993-),女,研究生,主要从事肿瘤综合治疗的基础和临床研究工作,E-mail:bairilan@foxmail.com

[通信作者] 崔久嵬(CUI Jiuwei, corresponding author),主要从事肿瘤发病机制及免疫治疗研究,E-mail:cuijw@jlu.edu.cn

但与此同时,也为我们带来许多新的挑战:例如免疫治疗模式对肿瘤疗效评价带来的难题;一些被临床研究排除在外的特殊人群,如应用糖皮质激素、合并脑转移、表皮生长因子受体(EGFR)/间变性淋巴瘤激酶(ALK)突变、免疫治疗后耐药及老年等患者的免疫治疗疗效如何等,引发我们对于肺癌免疫治疗疗效、不良反应及获益人群等多方面的新思考。

1 肺癌免疫治疗模式的突破

2017年ASCO年会提出肿瘤免疫疗法2.0时代,并将“精准、联合、广谱”作为其重要特征。近几年,免疫治疗模式发生了巨大突破。一方面,从单药二线治疗到一线治疗的突破:II/III期Keynote 010研究^[1]、III期Checkmate-017研究^[2]和III期Checkmate-057研究^[3]、II期POPLAR^[4]和III期OAK研究^[5]等分别对派姆单抗、纳武单抗、阿特殊单抗(atenzolizumab)二线治疗肺癌的临床疗效进行了探索,奠定了免疫检查点抑制剂被FDA批准应用于肺癌二线治疗的地位。随后,基于Keynote024研究^[6]中派姆单抗一线治疗非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的结果,FDA批准程序性死亡受体配体(programmed death ligand 1, PD-L1)表达>50%的肺癌患者可优先选择单药派姆单抗一线治疗,而近期Keynote042研究^[7]结果则进一步证实了PD-L1>50%肺癌患者单药免疫治疗的良好疗效。

另一方面,免疫治疗的发展从单药逐步扩展至联合,在提高免疫系统识别和消除肿瘤细胞,实现更持久疗效应答上取得进展。首先,免疫治疗联合化疗逐步改变了肺癌一线治疗模式:在非鳞癌中进行的II期Keynote-021研究^[8]和III期Keynote 189研究^[9],鳞癌中进行的III期Keynote-407研究^[10]和Impower131研究^[11]均显示免疫治疗联合化疗明显优于标准化疗。Impower150研究^[12]将阿特殊单抗加入至贝伐单抗(bevacizumab)的联合化疗可显著改善患者生存数据,也为EGFR突变/ALK遗传改变和有肝脏转移患者的治疗提供了相关证据。其次,免疫治疗联合放疗为肺癌患者治疗提出新模式:III期PACIFIC研究^[13]对放疗后III期NSCLC患者接受得瓦鲁单抗(durvalumab)巩固治疗或安慰剂治疗效果的研究表明,联合治疗可显著提升中位无进展生存期(progression free survival, PFS)、总生存期(overall survival, OS)和缓解率。基于此,得瓦鲁单抗获美国食品和药物管理局(FDA)批准用于不可手术切除的III期NSCLC放疗后未进展的患者。最后,双免疫联合治疗在难治性肿瘤治疗中逐步探索并初见成效:Checkmate227研究^[14]显示,对于肿瘤

突变负荷(tumor mutation burden, TMB)高的(≥ 10 mut/Mb)患者,纳武单抗联合伊匹单抗(ipilimumab)治疗组PFS和客观缓解率(objective response rate, ORR)均显著优于化疗,且安全性良好,而TMB较低(< 10 mut/Mb)患者并非如此。虽然该研究基于TMB的分析并非前瞻性设计,且TMB界值检测平台在应用层面尚未形成共识,但该研究数据结果为双免疫联合一线治疗NSCLC提供了新思路,也为TMB作为免疫治疗疗效预测生物标志物增加了证据。除此之外,近期CheckMate-078研究^[15]——第一项用免疫检查点抑制剂二线治疗东亚人群,特别以中国人群为主的晚期NSCLC临床研究,取得了良好的生存数据,奠定了免疫检查点抑制剂在中国肺癌人群中二线应用的地位,而一线治疗数据也在逐步探索中。

免疫联合治疗的协同生物学机制是否可转化为临床上的真正获益,首先要考虑联合用药的叠加毒副作用是否耐受;其次,机体免疫调控网络较复杂,例如联合巨噬细胞集落刺激因子受体(colony stimulating factor-1 receptor, CSF1R)抑制剂后,小鼠肿瘤组织中巨噬细胞数量出现减少,但却招募了大量多核型髓源抑制性细胞(PMN-MDSC)^[16];最后,联合治疗的优势人群、最佳组合、给药时机等问题也需进一步探索。目前,肺癌免疫治疗虽取得突破性进展,但仅20%患者可在OS上获益,如何准确评估免疫治疗疗效,筛选最佳获益人群,即如何利用联合治疗方案扩大受益人群,成为目前免疫治疗的巨大挑战。

2 肺癌免疫治疗临床试验中被排除“特殊人群”的分析

肺癌免疫治疗模式虽已发生巨大突破,但其有效率仍仅为20%~30%,如何扩大免疫治疗优势人群,或准确筛选可获益群体,成为肺癌免疫治疗新时代下的新思考。目前关于肺癌免疫治疗的研究数据和适应证主要来源于临床试验,但其筛选标准较严格,通常会限定为初治或未经免疫治疗的、18~65岁、未合并脑转移的、无特殊驱动基因突变的患者等,使得治疗前应用糖皮质激素、合并脑转移、携带EGFR/ALK突变、免疫治疗后耐药及高龄患者等“特殊人群”均被不同程度排除在外。严格的临床试验筛选标准可能遗漏部分可获益人群,因此,研究这些“特殊人群”免疫治疗情况,适当扩大免疫治疗获益人群,成为目前研究的新突破点。

2.1 应用糖皮质激素的患者

肺癌患者可能伴随许多合并症(如自身免疫系统疾病)和并发症(如疲劳、呼吸困难、食欲下降及有

症状的脑转移等)^[17],类固醇激素的使用较为常见。但考虑到其免疫抑制特性可能会降低PD-(L)1抑制剂的治疗效果,许多研究者对激素在肺癌免疫治疗中的影响进行了研究^[18]。结果显示,免疫治疗前基线使用类固醇水平可显著影响免疫治疗疗效:与免疫治疗前未使用过激素的患者相比,基线类固醇使用 ≥ 10 mg/d的泼尼松或与此相当量的激素的患者总体应答率降低(6% vs 19%, $P=0.02$),中位OS(5.4 vs 12.1个月, $P<0.001$)和PFS(1.7 vs 2.6个月)均较低,由此建议在开始使用PD-(L)1抑制剂治疗前谨慎考虑类固醇的使用,或逐步减量以使免疫治疗疗效最大。尽管如此,也有令人欣慰的研究结果,即当免疫检查点抑制剂联合化疗时,之前使用过糖皮质激素的影响似乎会减低^[8];另外显示,免疫治疗过程中使用糖皮质激素处理不良反应,似乎并不会对疗效产生负面影响^[19]。而目前,对于应用糖皮质激素肺癌患者的免疫治疗疗效研究尚不成熟,未来应拓宽临床试验纳入标准,使更多患者从免疫治疗中获益。

2.2 合并脑转移的患者

NSCLC患者中约20%~40%发生脑转移,但未经治疗的脑转移患者通常被排除在免疫检查点抑制剂的临床试验之外,使得这类患者的免疫应用疗效和结局尚未知。一项对法国两个中心2012年11月至2018年1月期间所有接受连续免疫治疗的晚期NSCLC患者进行回顾性数据收集显示,虽然脑转移阳性患者比阴性患者发生脑部进展的风险高,但两者ORR(29% vs 29%)、中位PFS(2.2个月, $P=0.17$)和中位OS(11 vs 9个月, $P=0.28$)均无显著性差异,不会对免疫检查点抑制剂治疗结局产生负面影响^[20]。

2.3 EGFR/ALK突变的患者

对于驱动基因阳性的患者,机体肿瘤免疫环境可能为抑制性的,免疫治疗疗效不佳。因此,目前此类晚期肺癌患者的一线治疗仍推荐酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)靶向治疗。ATLANTIC研究^[21]的结果显示,抗PD-L1单抗得瓦鲁单抗用于既往经过多线治疗后的晚期NSCLC患者,无论患者的EGFR/ALK突变状态和PD-L1表达水平如何,均观察到了持久的疗效和鼓舞人心的OS结果。PD-L1表达 $\geq 25\%$ 、EGFR/ALK阳性患者虽ORR和中位缓解持续时间(duration of response, DOR)劣于阴性患者,但ORR仍有12.2%(9/74),且中位OS和1年生存率均优于PD-L1 $<25\%$ 的患者。后续需进一步探索EGFR突变伴PD-L1高表达人群是否可从免疫治疗中获益。近期的IMpower150研究^[12]首次证实EGFR和ALK基因突变阳性、接受一线TKI治疗后进展的患者,接受阿

特殊单抗联合化疗和抗血管剂作为二线治疗可取得较好疗效($n=108$;HR=0.59),为EGFR突变或ALK重排一线治疗耐药后的患者提供了新的治疗方法,尤其是EGFR TKI一线耐药后机制不明确的群体。

2.4 免疫治疗后耐药的患者

此外,对于免疫治疗后耐药的患者,通常会中止免疫治疗或更换化疗等传统疗法,使得这部分人群免疫治疗疗效数据较少。而2018年ASCO会议上有报道显示,对PD-1抑制剂治疗耐药的患者,在继续使用PD-L1抑制剂得瓦鲁单抗联合细胞毒T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)抑制剂tremelimumab后仍可得到缓解。因此,未来临床实验中不可忽视这部分患者的研究数据,尽可能拓宽免疫治疗获益人群。

2.5 老年人和ECOG PS 2的患者

随着年龄的增长,免疫系统似乎也会老化,导致老年患者免疫应答效果不佳,即“免疫衰老”。其可表现为免疫细胞表面抑制性受体上调,“炎症型”免疫环境和自身抗体的高表达;B细胞对外源性抗原应答能力的下降;以及机体抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)减少、调节性T细胞(Treg)和骨髓抑制细胞增多等。MARTINEZ等^[22]揭示了老化和基因表达谱之间可能的相关性:研究人员分别测试了激活前后老年与年轻小鼠CD4⁺T细胞的转录动力学,结果显示老年小鼠较年轻小鼠免疫激活的核心程序出现下调,细胞群体表达异质性增加。表明老化机体免疫细胞间转录变异性增加,免疫细胞间协调性下降,从而导致免疫应答减弱。此外,老年患者免疫治疗非常规应答模式,如疾病超进展(hyper-progressivedisease, HPD)的发生率似乎较年轻患者更高,有研究^[23]报道其总体发生率为9.2%(12/131),而 ≥ 65 岁老年患者发生率却高达19.4%(7/36)。一些研究者认为,肿瘤生长速度显著加速可能表明机体某种致癌信号转导的异常激活,同时与老年患者免疫状态由于年龄而发生的转变可能相关,例如T细胞共刺激/共抑制蛋白表达的修饰或炎性细胞因子浓度的增高等^[26-27],使得肿瘤应答模式更依赖于年龄。

靶向免疫检查点的抑制剂在老年患者中具有和年轻患者类似的有效性和耐受性^[70]。II期Checkmate171研究^[24]对 ≥ 70 岁和PS=2患者的二线免疫治疗(纳武单抗)疗效分析结果:老年患者中位OS[11.2个月(0.76~未达到)]优于整体人群(9.9个月);尽管PS=2的患者中位OS为5.4个月,但 ≥ 70 岁和PS=2两组患者的耐受性较整体人群更好。III期Impower131研究^[11](阿特殊单抗联合卡铂和白蛋白紫杉醇一

线治疗晚期鳞状NSCLC)中,75~84岁患者组,65~74岁患者组及<65岁患者组均更受益于免疫治疗联合组,且HR依次增大[0.51(0.30~0.84);0.66(0.51~0.87);0.77(0.61~0.99)]。Keynote024研究^[6](派姆单抗一线治疗PD-L1阳性NSCLC)中,与化疗相比,各年龄亚组均更受益于派姆单抗,≥65岁患者HR为更低(0.45 vs 0.61)。最近,III期Keynote189研究^[9](派姆单抗联合培美曲塞和铂类一线治疗晚期NSCLC)显示,≥65岁患者OS边缘获益于免疫联合治疗(0.43~0.95),PFS并不受益(HR为0.55~1.02)。而Keynote 407研究^[10]显示,≥65岁患者OS并不受益于派姆单抗联合化疗方案(HR为0.51~1.07)。Keynote 227研究^[14](纳武单抗联合伊匹单抗对比铂类双联化疗一线治疗晚期NSCLC)中,≥65岁患者PFS边缘受益(HR 0.40~0.97),而≥75岁患者并不受益于免疫联合治疗(HR 0.14~1.30),这与近期的Impower 150研究^[12]结果类似。因此,虽然多项研究结果尚不一致,但整体上对于一般状态较好(ECOG PS 0~1)的老年患者,免疫检查点抑制剂的治疗可发挥一定疗效,而这种获益情况似乎并未扩展至>75岁患者。

3 肺癌免疫治疗疗效评估标准亟待完善

尽管中国人群肺癌治疗已进入免疫治疗新时代,但免疫检查点抑制剂在总体人群中应答率仍较低。同时由于免疫治疗激活抗肿瘤免疫系统的独特作用,多种非常规缓解模式^[25-27],如假性进展(pseudoprogressions, PsPD)^[28]、HPD^[23]等,相继出现,为临床疗效评价和用药选择带来困扰。如何更好地对患者治疗后效果进行准确评价、鉴别或尽早识别PD、PsPD和HPD、利用标志物检测及早发现疾病超进展等,均面临巨大挑战。近几年,人们不断探索免疫治疗时代下应对特殊临床反应的评估指南,促使免疫相关疗效标准(immune-related response criteria, irRC)^[29]、实体肿瘤免疫疗效评价标准(immune response evaluation criteria in solid tumors, iRECIST)^[30]等相继涌现,有望为正在进行的临床试验提供共识指南和标准化数据管理及采集分析体系。

基于多种特殊缓解模式和免疫相关疗效评估标准的产生,传统PD患者已不再过早终止治疗。对于免疫检查点抑制剂单药治疗的患者,在未出现疾病快速进展、研究者判断患者临床获益和临床状态稳定的前提下可建议继续当前治疗,多项临床研究也都证实疾病进展后继续治疗(treatment beyond progression, TBP)的安全风险和有效性^[31-32]。此外,通过肿瘤生长率(tumor growth rate, TGR)对肿瘤

行为进行早期前瞻性评估有助于区分HPD和PD;通过治疗前/后(1个月)活检也可探索HPD生物学机制,并有助于确定预测性生物标志物,辅助临床医生及时发现并应对HPD。美国FDA建议,未来应开展TBP对比更换其他药物的随机对照试验,以在疾病进展时为患者选择最佳治疗方案。

尽管如此,必须强调免疫治疗非常规缓解模式发生率较低的事实:多项研究显示 PsPD发生率仅为7%~10%;CHIQU等^[28]研究了不同实体肿瘤中PsPD的发生率,显示黑色素瘤为6.6%(31/471)、膀胱癌为1.5%(1/65)、肾细胞癌为1.8%(3/168);另有研究者报道HPD的总体发生率为9%^[23]。因此,目前临床实践中仍将RECIST1.1标准作为实体肿瘤疗效评估的主要标准,新提出的免疫相关评估标准仅作为次要指南。今后研究中应不断探索、收集数据并反复验证,期望最终开发出更适用于临床实践的共识指南,为肿瘤免疫治疗研究和可受益人群提供更多帮助。

4 免疫治疗相关不良反应的早期预测

尽管免疫检查点抑制剂治疗可产生持久临床疗效,但机体免疫系统T细胞激活后对正常组织的过度免疫反应会损害免疫系统稳态,使正常组织丧失免疫耐受性而发生免疫相关不良反应(immune-related adverse event, irAE),最常见于皮肤(皮疹和瘙痒,13.9%)、胃肠道(AST升高,6.5%;结肠炎,2.3%)、肺(肺炎,2.6%)、内分泌(甲状腺功能减退症,5.1%;肾上腺,垂体)器官等^[33]。研究^[34]显示,抗CTLA-4抗体通常比抗PD-(L)1发生的irAE更频繁严重:伊匹单抗为70%~80%,以乏力(27%~43%)、皮肤(38%~42%)及消化道(33%~48%)最常见;派姆单抗为67%~78%,纳武单抗为62%~82%。irAE的发生虽可能对患者的治疗产生不利影响,但既往回顾性研究提示,irAE可在一定程度上预测免疫疗效反应,如黑色素瘤患者出现irAE与持续疗效和临床获益相关;NSCLC患者皮肤irAE和免疫相关甲状腺功能受损与免疫临床获益有关^[34];纳武单抗治疗出现早期irAE的患者,ORR和DCR显著更高;而不同irAE的预测效果不同,例如2周内出现皮疹或瘙痒的患者,中位OS(未达到和5.4个月, $P=0.04$)、中位PFS(未达到 vs 1.5个月, $P<0.001$)、疾病控制率(disease control rate, DCR)(81% vs 30%, $P<0.01$)和ORR:44% vs 15%, $P=0.07$)均更好。

值得注意的是,抗CTLA-4抗体可引起严重的结肠炎,PD-(L)1抑制剂虽比化疗副作用少,但仍有2%患者可出现严重甚至危及生命的irAE,如免疫性心肌炎、间质性肾炎等。irAE的反应特点有其特殊性:首先,由于免疫反应的滞后性和持续性,一些毒副作

用可能较晚出现,甚至在用药停止后出现,并有可能发展为慢性毒副作用;其次,虽大多数irAE对类固醇激素有反应,但免疫相关内分泌疾病通常不可逆转,需要长期激素替代治疗;最后,对于某些类固醇激素难治性irAE,需使用免疫抑制剂处理,如肿瘤坏死因子 α 拮抗剂等。因此,早期预测生物标志物的探索对于识别irAE发生高风险患者至关重要。目前研究主要涉及免疫细胞表型(嗜酸性粒细胞、免疫抑制细胞等);细胞因子[如白细胞介素(interleukin, IL)-17、IL-10等];自身抗体;免疫库谱分析、自身抗原和T细胞表位传播;基因突变和免疫调节;以及微生物群多样性对免疫库和耐受性的影响等六类^[35]。尽管如此,目前尚无可有效预测irAE的生物标志物,在未来的临床研究中应持续动态监测irAE的发生和相关指标的变化情况。

5 疗效预测标志物的开发

人群特征的不同会影响免疫治疗的疗效。研究显示,除小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)外,不同类型肿瘤(包括黑色素瘤和NSCLC等)、不同治疗线、不同免疫检查点抑制剂均表现出男性患者疗效优于女性患者:与对照组相比,治疗后男性患者死亡风险的下降是女性患者的2倍($P=0.0019$),总体存活风险比为0.72,女性为0.86^[36]。其他例如不同地区人种、吸烟状态、年龄和PS评分等均会对疗效产生影响。除人群特征本身带来的疗效差异性外,疗效相关生物标志物主要有四类:肿瘤微环境炎症表型生物标志物、肿瘤抗原、肿瘤内及肿瘤微环境里免疫逃逸相关的细胞及蛋白以及宿主整体环境等,以下将逐一阐述。

5.1 肿瘤微环境炎症表型标志物

肿瘤微环境炎症表型生物标志物可预测免疫治疗疗效,例如PD-L1表达及肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)、IL等炎症标志物。基于Keynote024^[6]和Keynote042研究^[7],对于PD-L1 $\geq 50\%$ 的晚期肺癌患者,建议选择单药派姆单抗;Keynote189^[9]、Keynote407^[10]和Impower131^[11]等研究证实,免疫治疗联合化疗用于PD-L1任意表达水平的晚期NSCLC的一线治疗疗效均优于单纯化疗。近期Checkmate227研究^[14]对PD-L1 $< 1\%$ 患者的研究结果显示,高TMB患者伊匹单抗联合纳武单抗疗效最佳,而低TMB患者则可选择化疗。目前,PD-L1在疗效预测方面仍面临的挑战主要来源以下几方面,首先,肿瘤生物学特征,如瘤间及瘤内异质性,诱导性与动态表达(如IFN治疗后的影响)、细胞类型与染色部位的异质性;其次,检测技术,如不同检测抗体和平台、

不同阈值以及判读的主观性;最后,检测组织的来源,如原发灶与转移灶,新鲜与存档标本等。

肿瘤微环境中浸润的淋巴细胞和炎性细胞已证实与多种实体肿瘤的生存率相关^[37-38]。近期研究结果发现,达到部分缓解(partial response, PR)或稳定疾病(stable disease, SD)的NSCLC患者,外周血单核细胞(CD62L^{low} CD4⁺T细胞)显著多于疾病进展(progressive disease, PD)患者($P=4.1 \times 10^{-7}$);而与PR患者相比,SD患者调节性T细胞(Tregs)亚群显著更高($P=0.0067$)^[39]。因此,外周血单核细胞CD4⁺T细胞有望成为预测NSCLC免疫治疗的生物标志物。CD39是一种与慢性免疫细胞刺激相关的分子,在多种恶性实体肿瘤细胞上的表达明显上调,其表达水平与肿瘤的分期和严重程度相关。不仅如此,CD39同时也在TIL细胞上表达,其表达差异是区分肿瘤相关或不相关TIL细胞的关键分子。近期研究^[40]报道了CD39⁺CD8⁺TIL细胞在免疫治疗疗效预测上的价值:对接受派姆单抗治疗后快速应答的结直肠癌患者的外周血分析显示,CD8⁺TIL高表达CD39分子;另外,50% EGFR突变型的肺癌患者显示,体内CD8⁺TIL表面CD39分子表达水平较低,或与此类患者免疫治疗低应答率相关。因此,TIL细胞CD39分子高表达可能成为预测患者对PD-(L)1抗体治疗应答效果好的标志物,并有助于TIL、嵌合抗原受体T细胞免疫疗法(chimeric antigen receptor T cell immunotherapy, CAR-T)筛选更具潜力的抗肿瘤T细胞;另外,一些探索性研究发现,肿瘤及淋巴细胞的效应T细胞基因表达谱(Teff, PD-L1⁺CXCL9⁺IFN γ)也是有效的疗效预测标志物,IMpower 150研究^[41]显示,高Teff患者的OS优于低Teff患者。肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)是肿瘤微环境中最多的免疫细胞,研究^[42]显示小鼠和人类TAM都表达PD-1,小鼠肿瘤模型中TAM PD-1表达水平随时间推移而增加,并且在原发性人类肿瘤疾病阶段也呈增加水平。TAM PD-1的表达是其抑制性调控自身吞噬作用的途径,研究证实PD-(L)1抑制剂可通过阻断此途径来调动TAM的免疫功能,未来应进一步了解TAM PD-1表达水平与疗效的相关性,更好地筛选免疫疗法获益人群。

5.2 肿瘤微环境基因突变相关标志物

TMB是目前PD-(L)1抑制剂疗效预测有效、独立的生物标志物,研究显示其预测能力与PD-L1免疫组化的表达无关联。多项研究显示全瘤肿中除胶质瘤外,TMB较高患者免疫检查点抑制剂治疗获益及预后情况更好。III期Checkmate026研究^[43]显示,基于PD-L1表达 $\geq 5\%$ 的筛选并未证实纳武单抗可增加

NSCLC 患者 ORR (26.1% vs 33.5%)、PFS (4.2 vs 5.9 个月) 及 OS (14.4 vs 13.2 个月), 而随后研究人员采用 TMB 作为标志物进行的回顾性亚组分析显示, TMB 高表达患者纳武单抗治疗后, ORR (46.8% vs 28.3%) 和 PFS (9.7 vs 5.8 个月) 显著优于化疗。TMB 水平与 NSCLC 患者的吸烟状态相关, 从未/极少量吸烟者通常具有较低的 TMB 和较差的 PD-1 抑制剂的应答。一项研究^[44]显示, 在 PD-L1 高表达的晚期 NSCLC 不吸烟或轻度吸烟者中, PD-(L)1 抑制剂的客观缓解率与重度吸烟患者相当 (31.9% vs 39.6%); 而重度吸烟患者 DOR 更长 (17.77 vs 10.81 个月, $P=0.009$), 提示预测初始应答的免疫学特征与预测 PD-(L)1 抑制剂应答持久性免疫学特征可能是不同的。

不同 TMB 算法对免疫治疗疗效的预测准确性有一定影响。组织学检测 TMB 虽准确度较高, 但临床获取性常有限, 且标志物具有一定的时间和空间异质性。2017 年 ESMO 年会上, GANDARA 等^[45]通过分析 POPLAR 和 OAK 研究提出, 外周血 TMB (bTMB) 可预测阿特珠单抗二线及以上治疗晚期 NSCLC 的疗效, 并将 $bTMB \geq 16$ mut/Mb 作为其疗效预测的界值。但目前尚无中国人 TMB (尤其是 bTMB) 和免疫治疗疗效相关性数据。最近, 靶向二代测序 (next generation sequencing, NGS) 测定的 TMB 在预测免疫疗效方面显示出优越性: 较高水平 NGS 测定 TMB 与应答改善和应答持续时间延长密切相关^[46]。

此外, 基因突变组合可能影响 PD-L1 表达水平和治疗疗效。近期研究^[47]显示, 无 EGFR 和 STK11 基因突变, 但存在 TP53 基因突变的肺腺癌患者, PD-L1 表达水平 $>50\%$ 的患者占比 45%、PD-L1 $>1\%$ 的占比 85%, 此类患者 PFS 等疗效应答指标均较长。因此, 基因突变 EGFR⁻/STK11⁻TP53⁺ 组合可能成为预测免疫治疗疗效的组合标志物。此外, 该研究用全基因组测序对 KRAS 基因突变型 NSCLC 患者进行了细分, 发现鼠肉瘤病毒原癌基因 (kirsten rat sarcoma viral oncogene, KRAS) 突变伴 STK11 (LKB1) 基因失活突变组, 介导了免疫治疗的原发耐药, PD-(L)1 抑制剂治疗后 PFS 和 OS 显著更差^[47]。其他潜在基因突变相关疗效预测生物标记物有微卫星高度不稳定 (microsatellite instability-high, MSI-H)、错配基因修复缺陷 (mismatch-repair deficiency, dMMR)、突变相关新抗原 (mutation-associated neo-antigen) 等, 多种研究模型证实这些标志物均可预测免疫检查点阻断治疗后的存活率^[48], 未来应开发更多此方面相关研究进行探索。

5.3 其他标志物

此外, 肿瘤及肿瘤微环境内免疫逃逸相关的细

胞及蛋白 [例如 Tregs, MDSCs, 吡啶胺 2,3-双加氧化酶 (indoleamine 2,3-dioxygenase IDO) 等]、宿主整体环境 (如肠道微生物、种系遗传学等) 等均显示对免疫检查点抑制剂疗效有一定的预测能力。外周血中性粒细胞和淋巴细胞比值^[49]、血液 IL-8^[50]、血浆 IL-6 和 IDO^[51] 在有明显炎症状态的肿瘤微环境中升高。肠道微生物种类的多样化及不同微生物类型也可影响患者对治疗的响应差异, 例如肠道中含有大量梭菌目细菌的患者更有可能对治疗作出响应, 而含有更多拟杆菌目细菌的患者对治疗的响应度较差^[52-53]。另一项同类研究^[52]显示, 接受抗生素 (破坏了肠道微生物组) 治疗的患者 PFS 及 OS 均明显缩短。多项前瞻性研究也对肠道微生态与检查点抑制剂相互作用机制进行了探索。

鉴于免疫检查点抑制剂费用昂贵, 许多疗效预测标志物逐渐在探索中, 在免疫治疗前积极筛选适合人群至关重要。目前, 对于 PD-L1 表达水平 $\geq 50\%$ 的 NSCLC 患者, 建议派姆单抗作为一线治疗选择; 对于 PD-L1 表达 $<50\%$ 的肺鳞癌患者, 可选用派姆单抗或纳武单抗联合卡铂和白蛋白紫杉醇方案; 对于肺腺癌患者, 则建议派姆单抗联合培美曲塞和卡铂/顺铂方案, 或阿特珠单抗联合贝伐单抗联合紫杉醇和卡铂方案; 而其中, PD-L1 表达水平 $<1\%$ 、但 TMB 水平高 (≥ 10 mut/Mb) 的患者, 建议纳武单抗联合伊匹单抗方案。另外 dMMR 或 MSI-H 人群也可一线选择派姆单抗治疗, 这是联合两个以标志物为指导进行的优势人群的选择。近期一些研究提示, 有特殊基因表达, 如 KRAS 和 TP53 突变的患者, 可能对免疫检查点抑制剂的疗效显示出优越性, 即这样的人群可能是免疫治疗的优势人群。其他相关标志物, 如 Tef 等的研究也在逐步探索中, 希望未来为应用免疫检查点抑制剂肿瘤患者的筛选标准提供更多宝贵建议。

6 结 语

免疫检查点抑制剂的出现改变了肺癌的治疗模式, 预示着肺癌治疗已进入免疫治疗时代。在这个过程中, 免疫治疗获益人群不断拓宽, 一些被临床研究排除在外的“特殊人群”, 如应用糖皮质激素、合并脑转移、EGFR/ALK 突变、免疫治疗后耐药及老年患者等的免疫治疗方法获得更新, 更加准确地指导临床实践提供新数据。目前, 中国肺癌人群的治疗模式也已进入免疫治疗时代, 多项免疫检查点抑制剂在中国获批。但随着越来越多的药物不断应用与开发, 随之带来许多新问题和新思考, 例如各药物间疗效是否有差异, 副作用是否均可耐受, 如何更好的设计临床实验方案等等。不断拓展肺癌免疫治疗获益

人群, 是未来开展临床研究中值得思考和创新的问题。

[参考文献]

- [1] HERBST R S, BAAS P, KIM D W, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial[J / OL]. *Lancet*, 2016, 387(10027) : 1540-1550[2018-11-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26712084>. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7.
- [2] BRAHMER J, RECKAMP K L, BAAS P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer[J / OL]. *N Engl J Med*, 2015, 373(2): 123-135[2018-11-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26028407>. DOI: 10.1056/NEJMoa1504627.
- [3] BORGHAEI H, PAZ-ARES L, HORN L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer[J / OL]. *N Engl J Med*, 2015, 373(17): 1627-1639[2018-11-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26412456>. DOI: 10.1056/NEJMoa1507643.
- [4] 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 / OL]. *Lancet*, 2016, 387(10030): 1837-1846[2018-9-1]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29777823>. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.04.039.
- [5] GADGEEL S, CIARDIELLO F, RITTMAYER A, et al. PL04a.02: OAK, a randomized phase III study of atezolizumab vs docetaxel in patients with advanced NSCLC: results from subgroup analyses[J]. *J Thoracic Oncol*, 2017, 12(1): S9-S10. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.11.011.
- [6] RECK M, RODRIGUEZ-ABREU D, ROBINSON A G, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer[J/OL]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1823-1833[2018-9-1]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27718847>. DOI: 10.1056/NEJMoa1606774.
- [7] MOK T, WU Y L, SADOWSKI S, et al. 195TiP: Pembrolizumab (MK-3475) versus platinum-based chemotherapy for PD-L1 + NSCLC in a phase 3, randomized, open-label study: KEYNOTE-042[J / OL]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(10S): S244-S245[2018-11-01]. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=195TiP%3A+Pembrolizumab+\(MK-3475\)+versus+platinum-based+chemotherapy+for+PD-L1%2B+NSCLC+in+a+phase+3%2C+randomized%2C+open-label+study%3A+KEYNOTE-042%5BJ%2FOL%5D.+J+Thorac+Oncol](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=195TiP%3A+Pembrolizumab+(MK-3475)+versus+platinum-based+chemotherapy+for+PD-L1%2B+NSCLC+in+a+phase+3%2C+randomized%2C+open-label+study%3A+KEYNOTE-042%5BJ%2FOL%5D.+J+Thorac+Oncol). DOI: 10.1016/j.jtho.2016.08.114.
- [8] LANGER C J, GADGEEL S M, BORGHAEI H, et al. 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[J / OL]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(11): 1497-1508[2018-11-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27745820>. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30498-3.
- [9] GANDHI L, RODRIGUEZ-ABREU D, GADGEEL S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer[J/OL]. *N Engl J Med*, 2018, 378(22): 2078-2092[2018-9-1]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29658856>. DOI: 10.1056/NEJMoa1801005.
- [10] PAZ-ARES L G, LUFT A, TAFRESHI A, et al. Phase 3 study of carboplatin-paclitaxel/nab-paclitaxel (Chemo) with or without pembrolizumab (Pembro) for patients (Pts) with metastatic squamous (Sq) non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *J Clin Oncol*, 36, 2018 (15 suppl): 105-105. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.105
- [11] CAPPUZZO F, RECK M, PAPADIMITRAKOPOULOU V, et al. P3.02c-038 first-line atezolizumab plus chemotherapy in chemotherapy-naïve patients with advanced nscl: a phase III clinical program[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(1): S1296-S1297. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.09.088.
- [12] RECK M, SOCINSKI M A, CAPPUZZO F, et al. 134PD Primary PFS and safety analyses of a randomized phase III study of carboplatin + paclitaxel +/- bevacizumab, with or without atezolizumab in 1L non-squamous metastatic NSCLC (IMpower150)[J]. *Ann Oncol*, 2018, 13(4 suppl): S77-S78. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1556-0864\(18\)30409-X](https://doi.org/10.1016/S1556-0864(18)30409-X).
- [13] ANTONIA SJ, VILLEGAS A, DANIEL D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer[J/OL]. *N Engl J Med*, 2017, 377(20): 1919-1929[2018-9-1]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28885881>. DOI: 10.1056/NEJMoa1709937.
- [14] HELLMANN M D, CIULEANU T E, PLUZANSKI A, et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden[J/OL]. *N Engl J Med*, 2018, 378(22): 2093-2104[2018-9-1]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29658845>. DOI: 10.1056/NEJMoa1801946.
- [15] WU YL, LU S, CHENG Y, et al. Abstract CT114: Nivolumab versus docetaxel in a predominantly Chinese patient population with previously treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): results of the phase 3 Check Mate 078 randomized phase III clinical trial[J / OL]. *J Thorac Oncol*, 2019, Epub ahead of print[2018-09-10]. [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(19\)3002--6/abstract](https://www.jto.org/article/S1556-0864(19)3002--6/abstract). DOI:10.1016/j.jtho.2019.01.006.
- [16] DAMMEIJER F, LIEVENSE L A, KAIJEN-LAMBERS M E, et al. Depletion of tumor-associated macrophages with a CSF-1R kinase inhibitor enhances antitumor immunity and survival induced by DC immunotherapy[J/OL]. *Cancer Immunol Res*, 2017, 5(7): 535-546 [2018-11-01]. http://xueshu.baidu.com/s?wd=paperuri%3A%286810be20086a6eb56f1b846030ccd42f%29&filter=sc_long_sign&tn=SE_xueshusource_2kduw22v&sc_vurl=http%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2Fpubmed%2F28536100&ie=utf-8&sc_us=15337670213510893486. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0309.
- [17] PAULSEN O, KLEPSTAD P, ROSLAND J H, et al. Efficacy of methylprednisolone on pain, fatigue, and appetite loss in patients with advanced cancer using opioids: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(29): 3221-3228[2018-11-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Efficacy+of+methylprednisolone+on+pain%2C+fatigue%2C+and+appetite+loss+in+patients+with+advanced+cancer+using+opioids%3A+a+randomized%2C+placebo-controlled%2C>. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.3926.
- [18] ARBOUR K C, MEZQUITA L, LONG N, et al. Impact of baseline steroids on efficacy of programmed cell death-1 and programmed death-ligand 1 blockade in patients with non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2018, Jco2018790006. DOI: 10.1200/JCO.2018.79.0006.

- [19] SANTINI F C, RIZVI H, PLODKOWSKI A J, et al. Safety and Efficacy of Re-treating with Immunotherapy after Immune-Related Adverse Events in Patients with NSCLC[J/OL]. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6(9): 1093-1099[2018-11-01]. http://xueshu.baidu.com/s?wd=paperuri%3A%28a763d41753fae832548aefacc80f48ec%29&filter=sc_long_sign&tn=SE_xueshusource_2kduw22v&sc_vurl=http%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2Fpubmed%2F27198331&ie=utf-8&sc_us=9239444512911589383. DOI: 10.1158 / 2326-6066.CIR-17-0755.
- [20] HENDRIKS L, HENON C, MEZQUITA L, et al. Impact of central nervous system (CNS) involvement in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) treated with immune checkpoint inhibitors (ICI)[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(suppl): abstr 9066.
- [21] GARASSINO M C, CHO B C, KIM J H, et al. Durvalumab as third-line or later treatment for advanced non-small-cell lung cancer (ATLANTIC): an open-label, single-arm, phase 2 study[J/OL]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(4): 521-536[2018-11-01]. http://xueshu.baidu.com/s?wd=paperuri%3A%28c0c1e22cf876416a2e10b106e078f4b1%29&filter=sc_long_sign&tn=SE_xueshusource_2kduw22v&sc_vurl=http%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2Fpubmed%2F19139884&ie=utf-8&sc_us=13252732144819991855. DOI: 10.1016 / S1470-2045(18) 30144-X.
- [22] MARTINEZ-JIMENEZ C P, ELING N, CHEN H C, et al. Aging increases cell-to-cell transcriptional variability upon immune stimulation[J]. *Science*, 2017, 355(6332): 1433-1436. DOI: 10.1126 / science.aah4115.
- [23] CHAMPIAT S, DERCLE L, AMMARI S, et al. Hyperprogressive disease is a new pattern of progression in cancer patients treated by anti-PD-1/PD-L1[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(8): 1920-1928 [2018-11-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Champiat+S%2C+Dercle+L%2C+Ammari+S%2C+et+al.+Hyperprogressive+Disease+Is+a+New+Pattern+of+Progression+in+Cancer+Patients+Treated+by>. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-16-1741.
- [24] FELIP E, VAN MEERBEECK J, WOLF J, et al. 193TiP: Checkmate 171: a multicenter phase 2 trial of nivolumab (nivo) in patients (pts) with stage IIIB/IV squamous cell (SQ) NSCLC who have received ≥ 1 prior systemic treatment[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(4 Suppl): S141-S141. DOI: 10.1016/S1556-0864(16)30302-1.
- [25] TARHINI A A. Tremelimumab: a review of development to date in solid tumors[J]. *Immunotherapy*, 2013,5(3): 215-229. DOI:10.2217/imt.13.9.
- [26] HOOS A, PARMIANI G, HEGE K, et al. A clinical development paradigm for cancer vaccines and related biologics[J]. *J Immunother*, 2007, 30(1): 1-15. DOI: 10.1097/01.cji.0000211341.88835.ae.
- [27] DI GIACOMO A M, DANIELLI R, GUIDOBONI M, et al. Therapeutic efficacy of ipilimumab, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody, in patients with metastatic melanoma unresponsive to prior systemic treatments: clinical and immunological evidence from three patient cases[J/OL]. *Cancer Immunol Immunother*, 2009 58 (8): 1297-1306[2018-11-01]. http://xueshu.baidu.com/s?wd=paperuri%3A%28c0c1e22cf876416a2e10b106e078f4b1%29&filter=sc_long_sign&tn=SE_xueshusource_2kduw22v&sc_vurl=http%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2Fpubmed%2F19139884&ie=utf-8&sc_us=13252732144819991855. DOI: 10.1007 / s00262-008-0642-y.
- [28] CHIOU V L, BUROTTO M. Pseudoprogression and immune-related response in solid tumors[J / OL]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(31): 3541-3543[2018-9-1]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26261262>. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.6870.
- [29] WOLCHOK J D, HOOS A, O'DAY S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(23): 7412-7420 [2018-11-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19934295>. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-09-1624.
- [30] SEYMOUR L, BOGAERTS J, PERRONE A, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics[J/OL]. *Lancet Oncol*, 2017,18(3):e143-e152[2018-9-1]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=iRECIST%3A+guidelines+for+response+criteria+for+use+in+trials+testing+immunotherapeutics>. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30074-8.
- [31] RITTMAYER A, BARLESI F, WATERKAMP D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial[J/OL]. *Lancet*, 2017, 389(10066): 255-265 [2018-11-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27979383>. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32517-X.
- [32] NECCHI A, JOSEPH R W, LORIENT Y, et al. Atezolizumab in platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: post-progression outcomes from the phase II IMvigor210 study[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(12): 3044-3050. DOI: 10.1093 / annonc / mdx518.
- [33] DE VELASCO G, JE Y, BOSSE D, et al. Comprehensive meta-analysis of key immune-related adverse events from CTLA-4 and PD-1/PD-L1 inhibitors in cancer patients[J / OL]. *Cancer Immunol Res*, 2017, 5(4): 312-318[2018-11-01]. http://xueshu.baidu.com/s?wd=paperuri%3A%284e0a378662f2f0e323b9f8c2e5bd6675%29&filter=sc_long_sign&tn=SE_xueshusource_2kduw22v&sc_vurl=http%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2Fpubmed%2F28246107&ie=utf-8&sc_us=16738521704383618917. DOI: 10.1158 / 2326-6066.CIR-16-0237.
- [34] MICHOT J M, BIGENWALD C, CHAMPIAT S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review[J / OL]. *Eur J Cancer*, 2016, 54: 139-148[2018-11-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26765102>. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.11.016.
- [35] PATIL P D, BUROTTO M, VELCHETI V. Biomarkers for immune-related toxicities of checkpoint inhibitors: current progress and the road ahead[J / OL]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2018, 18(3): 297-305 [2018-11-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Biomarkers+for+immune-related+toxicities+of+checkpoint+inhibitors%3A+current+progress+and+the+road+ahead>. DOI: 10.1080 / 14737159.2018.
- [36] CONFORTI F, PALA L, BAGNARDI V, et al. Cancer immunotherapy efficacy and patients' sex: a systematic review and meta-analysis [J / OL]. *Lancet Oncol*, 2018; 19(6): 737-746[2018-11-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29778737>. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30261-4.
- [37] LEE C K, MAN J, LORD S, et al. Checkpoint inhibitors in metastatic EGFR-mutated non-small cell lung cancer-a meta-analysis[J/OL]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(2): 403-407[2018-11-01]. <http://xueshu.baidu.com>

- com/s?wd=paperuri%3A%287c04c23201c5861487c5ff98aa323d6e%29&filter=sc_long_sign&tn=SE_xueshusource_2kduw22v&sc_vurl=http%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2Fpubmed%2F29996099&ie=utf-8&sc_us=14341287908616736754. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.10.007.
- [38] IGLESIA M D, PARKER J S, HOADLEY K A, et al. Genomic analysis of immune cell infiltrates across 11 tumor types[J/OL]. *J Natl Cancer Inst*, 2016, 108(11):djw144 [2018-11-01]. http://xueshu.baidu.com/s?wd=paperuri%3A%287c04c23201c5861487c5ff98aa323d6e%29&filter=sc_long_sign&tn=SE_xueshusource_2kduw22v&sc_vurl=http%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2Fpubmed%2F29996099&ie=utf-8&sc_us=14341287908616736754. DOI: 10.1093/jnci/djw144.
- [39] HIROSHI K, OU Y, AYAKO S, et al. CD4⁺ T cells in PBMC to predict the outcome of anti-PD-1 therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(15): 11525-11525. DOI:10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.11525.
- [40] ZHAO Y, HARRISON D L, SONG Y, et al. Antigen-presenting cell-intrinsic PD-1 neutralizes PD-L1 in CIS to attenuate PD-1 signaling in T cells[J]. *Cell Rep*, 2018, 24(2): 379-390. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.06.054.
- [41] RECK M, SOCINSKI M A, CAPPUZZO F, et al. LBA1_PRPrimary PFS and safety analyses of a randomized phase III study of carboplatin + paclitaxel +/- bevacizumab, with or without atezolizumab in 1L non-squamous metastatic nscl (IMPOWER150)[J]. *Annals of Oncology*, 2017, 28(suppl_11): mdx760.002. DOI: 10.1093/annonc/mdx760.002.
- [42] FRANKLIN R A, LIAO W, SARKAR A, et al. The cellular and molecular origin of tumor-associated macrophages[J / OL]. *Science*, 2014, 344(6186): 921-925[2018-11-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24812208>. DOI: 10.1126/science.1252510.
- [43] CARBONE D P, RECK M, PAZ-ARES L, et al. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(25): 2415-2426. DOI: 10.1056/NEJMoa1613493.
- [44] GAINOR J F, RIZVI H, AGUILAR E J, et al. Response and durability of anti-PD-(L)1 therapy in never- or light-smokers with non-small cell lung cancer (NSCLC) and high PD-L1 expression[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(suppl): abstr 9011.
- [45] RITTMAYER A, GANDARA D, KOWANETZ M, et al. Blood-based biomarkers for cancer immunotherapy: tumor mutational burden in blood (bTMB) is associated with improved atezolizumab (atezo) efficacy in 2L¹ NSCLC (POPLAR and OAK)[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(suppl 5):V460-V496. DOI: 10.1093/annonc/mdx380.
- [46] TSAO A S. Predicting response to immunotherapy in non-small-cell lung cancer[J]. *NEJM J Watch*, 2018, 18(3):178-184.
- [47] BITON J, MANSUET-LUPO A, PÉCUCHE N, et al. TP53, STK11 and EGFR mutations predict tumor immune profile and the response to anti-PD-1 in lung adenocarcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(22): 5710-5723. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0163
- [48] LUKSZA M, RIAZ N, MAKAROV V, et al. A neoantigen fitness model predicts tumour response to checkpoint blockade immunotherapy[J / OL]. *Nature*, 2017, 551(7681): 517-520[2018-11-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=A+neoantigen+fitness+model+predicts+tumour+response+to+checkpoint+blockade+immunotherapy>. DOI: 10.1038/nature24473.
- [49] DIEM S, SCHMID S, KRAPF M, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) as prognostic markers in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with nivolumab[J/OL]. *Lung Cancer*, 2017, 111: 176-181[2018-11-01]. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Neutrophil-to-Lymphocyte+ratio+\(NLR\)+and+Platelet-to-Lymphocyte+ratio+\(PLR\)+as+prognostic+markers+in+patients+with+non-small+cell+lung+cancer+\(NSCLC\)+treated+with+nivolumab](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Neutrophil-to-Lymphocyte+ratio+(NLR)+and+Platelet-to-Lymphocyte+ratio+(PLR)+as+prognostic+markers+in+patients+with+non-small+cell+lung+cancer+(NSCLC)+treated+with+nivolumab). DOI: 10.1016/j.lungcan.2017.07.024.
- [50] SANMAMED M F, PEREZGRACIA J L, SCHALPER K A, et al. Changes in serum interleukin-8 (IL-8) levels reflect and predict response to anti-PD-1 treatment in melanoma and non-small cell lung cancer patients[J/OL]. *Ann Oncol*, 2017, 28(8): 1988-1995. DOI: 10.1093/annonc/mdx190.
- [51] LOU Y, DIAO L, CUENTAS E R, et al. Epithelial-mesenchymal transition is associated with a distinct tumor microenvironment including elevation of inflammatory signals and multiple immune checkpoints in lung adenocarcinoma[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2016, 18(4): 465-471[2018-11-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Epithelial-mesenchymal+transition+is+associated+with+a+distinct+tumor+microenvironment+including+elevation+of+inflammatory+signals+and+multiple+immune+checkpoints+in+lung+adenocarcinoma>. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1434.
- [52] SIVAN A, CORRALES L, HUBERT N, et al. Commensal bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy[J/OL]. *Science*, 2015, 350(6264): 1084-1089[2018-11-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Commensal+Bifidobacterium+promotes+antitumor+immunity+and+facilitates+anti-PD-L1+efficacy>. DOI: 10.1126/science.aac4255.
- [53] PITT J M, VÉTIZOU M, DAILLÈRE R, et al. Resistance mechanisms to immune-checkpoint blockade in cancer: tumor-intrinsic and-extrinsic factors[J / OL]. *Immunity*, 2016, 44(6): 1255-1269. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.06.001.

[收稿日期] 2019-01-17

[修回日期] 2019-02-16

[本文编辑] 韩丹