

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.06.001

· 专家论坛 ·

晚期非小细胞肺癌免疫检查点抑制剂治疗全程管理

关雅萍, 王俊[山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院)肿瘤中心, 山东风湿疾病与转化医学重点实验室, 山东省肺癌研究所, 山东 济南 250014]



王俊 医学博士、主任医师、教授、博士生导师, 山东第一医科大学第一附属医院肿瘤内科副主任、山东省肺癌研究所副所长, 美国MD安德森癌症中心高级访问学者, 国家自然科学基金通信评审专家。中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫治疗专家委员会副主任委员兼秘书长, CSCO患者教育专家委员会副主任委员; 原济南军区优秀人才津贴获得者, 原济南军区“学习成才先进个人”、“十大杰出青年”, 《精准医学杂志》、*Front Immunol*等多种杂志的编委。主要研究方向为实体瘤免疫治疗、肺癌耐药机制和逆转、肺癌转移机制和拮抗措施等。擅长晚期肿瘤尤其是肺癌的系统免疫治疗, 肿瘤重症患者的内科处理, 免疫治疗相关的毒性管理, 肺癌、乳腺癌、消化道系统肿瘤等综合治疗。以第一作者或/和通信作者身份发表SCI论文60余篇, 主编/主译学术专著3部, 《免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南》等多部指南或共识的主要执笔人。先后承担国家自然科学基金3项、山东省自然科学基金2项, 获全军、省级科技进步二等奖/医疗成果奖3项。

[摘要] 以免疫检测点抑制剂(ICI)为代表的免疫治疗是晚期非小细胞肺癌(NSCLC)治疗的重要手段之一, 它们通过释放免疫检查点介导的免疫抑制, 恢复机体免疫平衡, 提高了抗肿瘤有效率, 使晚期NSCLC患者的预后得到了显著改善。然而, 晚期NSCLC的ICI治疗过程中仍然存在许多尚未解决的问题。本文将围绕ICI治疗晚期NSCLC的全程管理展开论述, 包括ICI治疗疗效预测、特殊人群筛查、药物选择、新型药物研发, 以及ICI治疗停止后的重启、耐药及免疫相关不良反应(irAE)的处理等, 以为晚期NSCLC患者的ICI治疗提供指导。

[关键词] 免疫检查点抑制剂; 非小细胞肺癌; 免疫相关不良反应; 程序性死亡受体-1; 全程管理

[中图分类号] R734.2; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)06-0455-09

Full-course management of therapy based on immune checkpoint inhibitors for advanced non-small cell lung cancer

GUAN Yaping, WANG Jun (Center of Oncology, the First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University & Shandong Provincial Qianfoshan Hospital, Shandong Key Laboratory of Rheumatic Disease and Translational Medicine, Shandong Provincial Lung Cancer Institute, Jinan 250014, Shandong, China)

[Abstract] Immunotherapy based on immune checkpoint inhibitor (ICI) has become the main treatment strategy for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). By releasing immune checkpoint mediated immunosuppression, ICI restores the body's immune balance, improves the anti-tumor response rate, and significantly improves the prognosis of patients with advanced NSCLC. However, many problems remain unsolved in ICI treatment for advanced NSCLC. The present article will focus on the full-course management of ICI immunotherapy in advanced NSCLC patients, including prediction of immunotherapy efficacy, special patients screening before the initiation of ICI therapy, choice of the ICI drugs, development of new generation ICI drugs, restart of ICI immunotherapy after immune-related adverse event, ICI resistance, and the management of immune-related adverse events, in order to provide guidance for immunotherapy for advanced NSCLC patients.

[Key words] immune checkpoint inhibitor (ICI); non-small cell lung cancer (NSCLC); immune-related adverse event (irAE); programmed death-1 (PD-1); full-course management

[Chin J Cancer Biother, 2023, 30(6): 455-463. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.06.001]

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(No. 81572875); 山东省自然科学基金面上项目(No. ZR202102190539); CSCO 领航肿瘤研究基金项目(No. Y-2019AZMS-0440); CSCO 默沙东肿瘤研究基金项目(No. YMSD2020-0350); 吴阶平医学研究基金项目(No. 320.6750.2020-12-16)

[作者简介] 关雅萍(1989—), 女, 硕士, 主治医师, 主要从事肺癌治疗及转移相关的研究, E-mail: guanyaping123@163.com

[通信作者] 王俊, E-mail: ggjun2005@126.com

近年来,免疫检查点抑制剂(ICI)治疗,已经成为恶性肿瘤重要的治疗手段,如程序性死亡受体-1(PD-1)、程序性死亡受体配体-1(PD-L1)、细胞毒性T淋巴细胞抗原-4(CTLA-4)抑制剂等多种药物在国内外已经获批用于多种实体肿瘤不同阶段的治疗。作为发病率和病死率均居高不下的非小细胞肺癌(NSCLC),其ICI治疗的应用范围不断扩展,从晚期NSCLC多线治疗已经扩展至局部晚期NSCLC巩固治疗、早期NSCLC新辅助治疗和术后辅助治疗。随着临床试验数据的持续更新及临床经验的积累,晚期NSCLC的ICI治疗方式、有效性、适应证、获益人群、免疫相关不良反应(irAE)等问题受到越来越多的关注。本文将这些问题进行梳理及归纳,对晚期NSCLC的ICI治疗全程管理进行述评。

1 ICI治疗晚期NSCLC的现状

随着ICI治疗日新月异的发展,多种指南共识已推荐ICI治疗可用于晚期驱动基因阴性NSCLC患者的多线治疗、局部晚期患者放疗后巩固、甚至术后辅助治疗^[1]。此外,在新辅助治疗、驱动基因阳性耐药患者中,ICI治疗探索已有了阳性结果^[2-3]。在晚期NSCLC中,多个PD-1/PD-L1抑制剂单药或联合化疗获国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)批准用于一、二线治疗,包括纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、卡瑞利珠单抗、信迪利单抗、替雷利珠单抗、特瑞普利单抗等。PD-1/PD-L1抑制剂联合抗血管生成药物及化疗模式也占有一席之地。对于PD-L1高表达人群,ICI单药治疗可带来显著的临床获益,5年生存率高达32%^[4],彻底改变了晚期肺癌的治疗理念和结局。然而,PD-L1肿瘤细胞阳性比例评分(tumor cell proportion score, TPS)≥50%的患者仅占NSCLC患者的29.8%,ICI单药在PD-L1低表达或不表达患者中的临床获益并不显著^[5]。尽管晚期NSCLC的ICI治疗已经获得长足进步,但是仍然面临诸多挑战,包括预测标志物的筛选、耐药机制的探索及克服策略、irAE的预测与处理、新型药物的研发等。

2 ICI疗效的预测

不是所有类型的NSCLC都对ICI治疗敏感,也不是所有的患者都能从ICI治疗中获益。临床实践中,需要找到合适的生物标志物来精准预测ICI治疗疗效,以避免过度治疗、降低医疗成本。生物标志物根据其来源不同,可以分为肿瘤、肿瘤微环境、液体活检及宿主相关的生物标志物^[6]。目前,临床常用的ICI疗效预测生物标志物包括PD-L1、肿瘤突变负荷

(tumor mutational burden, TMB)、高度微卫星不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)、错配修复基因缺陷(mismatch repair deficiency, dMMR)等。然而,对于NSCLC而言,常用的生物标志物仍然是PD-L1,通过计算PD-L1的TPS,可预判患者是否能从ICI治疗中获益。但是如何更精准地运用这些生物标志物还存在很大争议。此外,ICI治疗本身还存在不同的反应模式^[7],如分离效应、延迟反应、超进展、假性进展等,由于肿瘤对药物反应的异质性和动态性,这些状况难以使用生物标志物来进行预测。

2.1 单个标志物预测具有局限性

临床工作中,肿瘤细胞PD-L1表达情况已成为常态化检测项目。一般来说,IHC检测的PD-L1高表达与ICI治疗疗效呈正相关,但有研究发现PD-L1低表达或不表达的患者也能从ICI治疗中获益。在CheckMate 026临床研究^[8]中发现,TPS≥5%的NSCLC患者中,纳武利尤单抗治疗与化疗相比,无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)均没有显著提高;后续的回顾分析结果显示,即使在TPS≥50%的NSCLC患者中,纳武利尤单抗的疗效也未能展现优势。因此,PD-L1不能作为预测所有ICI疗效的生物标志物。此外,转移灶和原发肿瘤组织中PD-L1表达不同,转移灶PD-L1表达的阳性率明显高于原发灶;甚至同一肿瘤组织中不同转移区域PD-L1表达也有高有低,淋巴结中PD-L1阳性率最高,骨转移灶中最低,这些都提示了PD-L1表达的空间异质性^[9]。

TMB是指平均每百万碱基中被检测出的体细胞基因突变的总数。理论上,TMB越高,肿瘤DNA突变越多,肿瘤新生抗原越多,更有可能在ICI治疗中获益。目前TMB的检测仍然存在较多不稳定性因素,如对肿瘤组织标本的要求较高,不同检测平台的TMB计算方法不同,检测成本高、周期长等。2019年,美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)报道了一项关于ICI治疗对比含铂双药化疗治疗NSCLC患者中PD-L1及TMB表达预测作用的研究数据^[10]。该研究一共纳入945例患者,其中PD-L1 TPS≥25%的共358例(44%),TMB≥20患者共211例(26%),两者同时高表达的共100例(12%)。研究发现,对于PD-L1 TPS≥25%的患者,度伐利尤单抗单药较含铂双药化疗提高了OS,但疗效与TMB无关;而对于TMB≥20患者,ICI治疗较含铂双药化疗提高了OS,与PD-L1表达高低无关。该研究表明,单个标志物有着各自的局限性,疗效预测欠精准,相互之间不相关或弱相关。

肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)作为具有识别和攻击肿瘤细胞能力的淋巴细胞群体,其浸润程度增加预

示着抗肿瘤免疫反应的启动,可能提示ICI治疗有较好的疗效。法国一项回顾性研究^[11]探讨在NSCLC患者ICI治疗及化疗中TIL与预后的相关性,按肿瘤组织TIL浸润度将患者分为高浸润及低浸润两组,TIL高浸润组的浸润度为22%,该组的中位PFS(13.0 vs 2.2个月)及中位OS(未达到 vs 8.4个月)均优于低TIL浸润组。最近的研究^[12]显示,运用计算病理方法,获得数字化病理切片中肿瘤细胞和TIL的空间互作关系模式,可以评估NSCLC患者对ICI治疗的响应。可见,目前正在应用和处于探索阶段的生物标志物均不能独立精准预测患者疗效,单个生物标志物预测存在一定的局限性。

2.2 多种标志物联合预测

既然单个标志物的预测具有局限性,可否同时检测多种预测标志物以提高预测的精准度,是值得探索的方向。一项研究^[13]共纳入了包括NSCLC、宫颈癌、子宫内膜癌、黑色素瘤及卵巢癌等多个瘤种,主要研究TMB、MSI-H、PD-L1高表达三者中两两结合以及三者均高表达的发生率。结果显示,不同肿瘤中各项指标的权重不同,如黑色素瘤中仅有PD-L1及TMB阳性,子宫内膜癌以MSI-H及PD-L1为主,其余肿瘤以PD-L1表达为主。在734例NSCLC患者中,仅有6例同时存在三者阳性,这意味着生物标志物在不同肿瘤类型中的权重不同。一项来自日本的前瞻性研究结果^[14]显示,在晚期胃癌患者的后线ICI治疗中检测PD-L1、EBV、dMMR及TMB,如果患者均不具备以上任一阳性结果,其客观有效率(ORR)为0。因此,多种生物标志物的联合检测仍然具有临床意义,综合分析它们不是充分条件,而是必要条件。

众所周知,肿瘤免疫循环包括了七个环节:抗原释放、抗原呈呈、启动和激活效应性T细胞、T细胞向肿瘤组织迁移、肿瘤组织T细胞浸润、T细胞识别肿瘤细胞和清除肿瘤细胞。在肿瘤细胞和免疫微环境中也都存在一些潜在的其他预测标志物。将肿瘤免疫循环各步骤涉及到的标志物进行综合分析,有望更加精准地预测ICI治疗的疗效。本课题组近期发表的研究结果^[15]显示,基于人类白细胞抗原位点杂合型缺失(loss of heterozygosity status in HLA, HLA LOH)的多个生物标志物联合可精准预测肺癌ICI治疗疗效,研究显示,HLA LOH是免疫逃逸的机制之一,HLA LOH阴性与免疫微环境及较长生存期具有相关性;构建包括HLA LOH状态、TMB、PD-L1表达和CD8⁺ T细胞在内的综合预测模型,对于晚期NSCLC患者预后具有较高的预测价值,有望提高临床决策的准确性。

2.3 血清标志物预测

临床工作中检测血液学指标方便、快捷、无创、可重复,如血常规、癌胚抗原、糖类抗原199、细胞角蛋白19片段等,这些指标已经正式可以用于ICI治疗的预测。基线中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio,NLR)也与NSCLC的ICI治疗疗效显著相关^[16]。最近的研究^[17]显示,血清标志物动态分析也可以预测晚期NSCLC患者接受单药PD-1/PD-L1抑制剂的疗效。2021年,本课题组分析了晚期NSCLC患者ICI治疗前后NLR及常用肿瘤血清标志物的变化,并基于两者建立了动态血清生物标志物联合评分,结果发现,低联合评分患者的ORR($P=0.002$)及持续临床获益($P<0.0001$)均优于中与高联合评分患者($P=0.002$);联合评分是影响PFS的独立预测因素,且联合评分的预测准确性优于单独生物标志物的预测^[18]。因此,动态血清生物标志物联合评分是晚期NSCLC患者的一种简单、经济、无创的疗效预测手段,值得临床推广。

2.4 多种临床相关因子的联合预测

最近,CHOWELL等^[19]发表了一篇多个临床相关因子整合预测ICI治疗疗效的论文。作者对1479例接受ICI治疗的肿瘤患者进行综合分析,纳入了16个临床相关因子,涵盖基因水平、分子水平、临床病理特征以及用药信息等,包括TMB、拷贝数改变分数(fraction of copy number alteration, FCNA)、HLA LOH、HLA-I进化分化(HLA-I evolutionary divergence, HED)、MSI状态、体重指数(BMI)、性别、年龄、肿瘤类型、肿瘤分期、ICI治疗药物种类、ICI治疗前是否化疗、NLR、白蛋白水平、血小板及血红蛋白水平等,结果显示,16个临床相关因子的综合分析,比单个标志物TMB预测ICI治疗的反应更加精准。结合转录组学数据,这种多因素的定量模型未来或许可以在精准ICI治疗领域发挥重要的疗效预测作用,值得进一步探索。

3 特殊患者群体ICI治疗

某些具有特殊病理类型或临床特征的NSCLC患者,如传染病患者、器官移植患者、器官功能不全、妊娠期、儿童等,既往临床试验中很少纳入或被完全排除在外,因此缺乏有效性及安全性数据,无法做到合理、安全用药。除了这些特定的特殊患者群体外,还有一些基于肿瘤临床特征的相对复杂的患者,如驱动基因阳性、脑转移等患者。临床实践中,这类患者ICI治疗的具体选择和安全性需要确立。为了更好地指导特殊人群ICI治疗用药,中国临床肿瘤学会于2022年发布了《免疫检查点抑制剂特殊人群应用专家共识》^[20]。针对这部分患者,目前采取的策略包

括:一方面进行多中心、真实世界的研究,获取这些特定患者的疗效和安全性数据,以及搜集治疗过程中的临床经验;另一方面积极开展针对这部分患者的前瞻性研究,进一步获取高质量的循证医学证据。

3.1 驱动基因阳性患者

NSCLC 驱动基因包括 EGFR、ALK、ROS1、KRAS、MET 等。EGFR-酪氨酸激酶抑制剂(TKI)是目前 EGFR 基因突变的 NSCLC 患者治疗的首选药物,包括第一、二及三代 EGFR-TKI,但这类患者能否选择 ICI 治疗,或者在耐药后是否可以选择 ICI 治疗,以及 ICI 治疗的具体方案和使用时机,仍是目前探索的热点领域。

既往多种 ICI,包括度伐利尤单抗、纳武利尤单抗、帕博利珠单抗以及阿替利珠单抗等,均在 EGFR 基因突变阳性的 NSCLC 患者后线进行了 ICI 单药的探索,但并未显示出临床获益。GAINOR 等^[21]研究发现,驱动基因阳性患者 PD-L1 低表达及 CD8⁺ TIL 计数低与 ICI 治疗疗效不佳有关。在另一项研究^[22]中聚焦于肿瘤 ICI 治疗超进展,对 6 例患者进行体细胞基因突变检测,发现 MDM2/MDM4、EGFR 和位于 11q13 位点的某些基因(如 CCND1、FGF3、FGF4 和 FGF19 等)的扩增与超进展的发生存在显著的相关性。这些研究结果提示,EGFR 基因突变患者的免疫微环境属于“冷”环境,无 ICI 起效的基础条件。因此,目前不推荐 ICI 用于晚期 EGFR 基因突变 NSCLC 患者的一线治疗。

然而,一项 II 期随机对照试验^[23]旨在探索帕博利珠单抗联合多西他赛对比多西他赛单药治疗铂类为基础化疗后疾病进展的晚期 NSCLC 的有效性,亚组分析结果显示 EGFR 基因突变型患者中,ICI 联合用药相较于化疗,ORR(58.3% vs 23.1%, $P=0.08$)及 PFS(6.8 vs 3.5 个月, $P=0.04$)均有改善。IMpower150 研究结果^[24]显示,与标准的贝伐珠单抗联合卡铂、紫杉醇(BCP 组)相比较,阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗、紫杉醇和卡铂(ABCP 组)的方案均可延长非鳞状细胞 NSCLC 患者的 OS(尚未评价 vs 18.7 个月)和 PFS(10.2 vs 6.9 个月)。进一步作用机制探索结果提示抑制 VEGF 可能通过增加肿瘤内 TIL 浸润和 CTL 的存活,减少 Treg 细胞的募集,从而为 ICI 治疗提供更有利的免疫微环境^[25]。另一项信迪利单抗联合贝伐珠单抗和化疗治疗 EGFR-TKI 耐药的 NSCLC 的随机对照研究中,中位 PFS 较对照组显著延长(6.9 vs 4.3 个月),疾病进展风险下降 54%^[26]。然而,2022 年欧洲肿瘤内科学会亚洲分会报道的 CheckMate 722 研究(纳武利尤单抗联合化疗 vs 化疗)未达到主要研究终点 PFS^[27]。备受关注的 KEYNOTE-789 研究结果^[28]显示,帕博利珠单抗联合化疗未能改善 PFS。因此,相关研究还需要进一步探索,包括双 ICI 治疗联

合化疗及其他 ICI 联合治疗。总之,虽然 ICI 单药不推荐用于晚期驱动基因阳性的 NSCLC 一线治疗,但 EGFR-TKI 耐药后采取联合化疗或抗血管生成治疗药物仍然是可选策略^[24-26]。除了 EGFR 外,其他驱动基因阳性与 ICI 治疗疗效的关系相似,但也有区别,例如 RAS 或 BRAF 基因突变的 NSCLC 接受 ICI 治疗仍有较高的 ORR。

3.2 脑转移患者

理论上,免疫细胞可作用于颅内肿瘤病灶肿瘤细胞,因此 NSCLC 脑转移患者能从 ICI 治疗中获益。这源于以下理论基础:(1)颅内缺乏淋巴组织,但颅外来源的免疫细胞激活后可入脑组织内产生免疫应答;(2)NSCLC 脑转移组织相对于原发肿瘤组织,具有独特的免疫微环境,T 细胞密度显著降低,提示脑转移适应性免疫反应低,但不代表没有发生免疫反应;(3)实体瘤疑似伴脑膜转移患者接受纳武利尤单抗治疗,其脑脊液中可以检测到一定水平的单抗,其进入脑组织能力与其他单抗比较并无显著差异,提示 ICI 可以直接入脑^[29];(4)硬脑膜实际存在淋巴组织,这可能使得中枢神经系统抗原可提呈至周围淋巴结,改变了既往对中枢神经系统免疫豁免的认知^[30]。目前关于 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗 NSCLC 脑转移的临床证据多来自于一些单臂的 I 期或 II 期临床研究及少量 III 期临床试验的汇总分析和亚组分析。在一项前瞻性研究^[31]中,帕博利珠单抗用于一线治疗能够缓解 TPS \geq 50% 的 NSCLC 脑转移患者的症状,提高患者体力状况评分,并改善患者的临床结局。非随机化 II 期临床试验 ATEZO-BRAIN(GECP17/05)^[32]验证了阿替利珠单抗联合化疗一线治疗合并脑转移 NSCLC 患者的疗效,结果显示,12 周 PFS 率为 60%,中位 PFS 为 6.9 个月,2 年 OS 率为 32%;阿替利珠单抗不仅可以降低脑转移发生率,还可以延缓脑转移发生。CheckMate 9LA 研究^[33]显示,在晚期或复发的 NSCLC 脑转移患者中,纳武利尤单抗联合伊匹木单抗与单用化疗比较,中位 PFS 明显提高(13.5 vs 4.6 个月)。ICI 单药虽然被证实对脑转移有一定疗效,但仍需要联合治疗来进一步提升,如联合放疗、化疗及抗血管生成治疗等。虽然已有相关研究提示 ICI 治疗可以提高脑转移患者的疗效,但临床实践中仍无法确定最佳治疗方案。由于脑转移组织获取困难、原发灶与转移灶之间存在异质性,以及血脑屏障等问题使脑转移的治疗更具有挑战性。因此,还需要更多的研究去证实 ICI 治疗在脑转移中的疗效。

3.3 老年患者

老年患者的免疫功能可能会随着年龄的增长发生变化。研究^[34]发现,老年患者肿瘤微环境虽然不

缺乏 CD4⁺ T、CD8⁺ T 细胞,但免疫抑制性细胞构成的免疫微环境可能弱化抗肿瘤免疫反应和 ICI 治疗疗效。在老年患者应用 ICI 治疗时需要临床更多的关注,主要包括 irAE 的发生率、发生程度及 ICI 治疗疗效。近期发表的多项回顾性研究结果^[35-36]表明,ICI 治疗 <75 岁的老年患者与年轻患者具有相似的疗效和安全性,但 ≥75 岁患者并未取得优于化疗的临床疗效。对于 TPS ≥ 50% 的晚期 NSCLC 患者,美国 FDA 针对 12 项一线 ICI 治疗或化疗联合 ICI 治疗的随机对照试验汇总分析表明,化疗联合 ICI 治疗与单药 ICI 治疗比较,有较长的 OS 和 PFS,但 ≥75 岁患者的亚组分析中,化疗联合 ICI 治疗未获得显著优势^[37]。在 TPS 为 1%~49% 的晚期 NSCLC 患者中,也获得了类似结果,提示 ICI 联合化疗与单药 ICI 治疗比较,对于 ≥75 岁高龄患者无明显生存优势^[38]。

另一项研究^[39]发现,与年轻患者相比,老年患者中 irAE ≥ 2 级的总体发生率更高(33% vs 25%, $P=0.03$),但 3~4 级的 irAE 发生率差异无统计学意义($P=0.13$);两组 irAE 发生的时间相似(老年患者为 7 周,年轻患者为 6 周, $P=0.31$)。此外,在中国临床肿瘤学会发布的《免疫检查点抑制剂特殊人群应用专家共识》提出,超过 75 岁的老年患者应用 ICI 治疗需谨慎,除了疗效不具有优势外,致死性 irAE 的发生率还明显升高^[20]。因此,老年患者在选择 ICI 治疗时应进行综合评估,包括一般情况评分、营养状态、吸烟史、重要器官病史等,并且结合 ICI 治疗疗效及 irAE 发生的预测因子综合分析做出判断。

4 不同抗 PD-1 单抗的比较

目前,多个 ICI 获批实体瘤适应证,仅晚期 NSCLC 一线治疗就有帕博利珠单抗、卡瑞利珠单抗、信迪利单抗、替雷利珠单抗、特瑞普利单抗等多个药物。一项关于一线 ICI 联合治疗用于晚期 NSCLC 疗效和安全性的 Meta 分析共纳入 16 项随机临床研究,结果显示,信迪利单抗联合化疗的 PFS 获益仅次于阿替利珠单抗联合贝伐单抗加化疗(HR 为 0.51),其次是帕博利珠单抗联合化疗(HR 为 0.54)。此外,PD-1 和 PD-L1 抑制剂在延长 PFS 方面也有显著差异,信迪利单抗联合化疗和帕博利珠单抗联合化疗的 PFS 获益优于阿替利珠单抗联合化疗^[40]。全球首个前瞻性、头对头比较信迪利单抗和帕博利珠单抗疗效的 CTONG1901 研究^[41]达到了主要研究终点,信迪利单抗一线治疗 NSCLC 的疗效优于帕博利珠单抗;虽然生存数据尚不成熟,但中期分析显示两组 PFS 和 OS 相当。因此,目前仍然需要更多类似头对头研究获得最终答案,包括 ICI 联合化疗的头对头研究。

5 新型 ICI 的临床研究

国内已有十余种新型 ICI 正在进行临床试验,大部分为双特异性抗体,针对的主要靶点包括 PD-L1、CTLA-4、HER-2、CD47、VEGF 等,其中有一些新型药物已初现疗效。卡度尼利单抗(AK104)是目前全球首个获批上市的双特异性抗体,用于治疗既往接受含铂化疗治疗失败的复发或转移性宫颈癌^[42]。新药 KN046 作用机制为阻断 PD-L1 与 PD-1/CD80 的相互作用及 CTLA-4 与 CD80/CD86 的相互作用,在已公布的研究数据中,KN046 联合化疗治疗晚期初治 NSCLC 的 ORR 达 50.6%^[43]。新药 SHR-1701 是针对抗 PD-L1 与 TGF- β /TGF- β R 的一种双功能融合蛋白。一项多中心、开放标签的 I 期临床研究^[44]评价了 SHR-1701 在晚期恶性实体瘤患者中的安全性和耐受性,其 ORR 为 17.8%,其中 18.4% 的患者出现 3 级及以上的 irAE。IMP321 是一种可溶性淋巴细胞活化基因-3 蛋白,可介导抗原提呈细胞而激活 CD8⁺ T 细胞。TACTI-002 (NCT03625323)研究^[45]的第一阶段结果显示,IMP321 联合帕博利珠单抗治疗 17 例晚期 NSCLC 患者,免疫相关 ORR (immune-related ORR, irORR) 有 9 例(52.9%),其中 8 例得到最终确认;PD-L1 TPS < 50% 的 9 例患者中有 4 例有治疗反应,PD-L1 阴性的 3 例患者中只有 1 例有治疗反应。此外,针对 T 细胞免疫球蛋白和 ITIM 结构域分子(T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domain, TIGIT)的靶向治疗也是目前研究的热点,TIGIT 抑制剂通过抑制 T 细胞和 NK 细胞共有的抑制性受体 TIGIT,可恢复 NK 细胞和 T 细胞对肿瘤细胞的杀伤作用。例如,在一项包括 PD-L1 TPS ≥ 50% NSCLC 患者的 II 期研究^[46]中,与安慰剂对照比较,TIGIT 抑制剂替瑞利尤单抗与阿替利珠单抗联合显著提高了 ORR,延长了 PFS。然而,可惜的是 III 期 SKYSCRAPER-01 研究(NCT04294810)^[47]失败了,并未证实替瑞利尤单抗与阿替利珠单抗联合能显著延长 PFS,但另一主要研究终点 OS 和其他 TIGIT 抑制剂的相关研究结果值得期待。

6 ICI 治疗的重启

目前 irAE 的诊治已经有规范化的流程,临床工作中对 irAE 的防控初现成效,对于 4 级 irAE 的治疗目前也有较多的个案报道。那么处理 irAE 完后能否重启 ICI 治疗? 何时重启? 一般在多系统 irAE 损害中,一旦出现各种危及生命的 3~4 级 irAE,建议永不考虑重启 ICI 治疗^[48]。对于 1~2 级 irAE,在治疗降至 1 级后可考虑重启 ICI 治疗,重启后是否会再次出现 irAE 复燃或出现新的 irAE? 一项 ICI 治疗 386 例患

者的研究结果^[49]显示,19例(4.8%)被诊断为免疫相关性肺炎,当肺炎完全消退后,对7例患者继续使用ICI,其中3例再次出现免疫相关性肺炎,3例患者完全停药后出现复发性肺炎。袁瑛教授^[50]在相关述评中指出停药后再次进行ICI治疗其irAE的复发/新发率普遍较高,在25%~55%之间,其中 ≥ 3 级的irAE为5%~40%;多数复发/新发irAE是轻度的,且能够通过停药或使用免疫抑制剂治疗达到缓解,并未呈现出比初始irAE更严重的情况。然而,仍应该重视少见严重irAE发生的可能,这些患者往往能对ICI治疗产生反应,有长期获益的潜能,应尽早治疗以避免出现致死性的结局。

在疗效方面,重启ICI治疗的长期获益仍不清楚。SANTINI等^[51]开展的回顾性研究结果显示,irAE发生前未达到客观缓解的患者更有希望从再次挑战中额外获益,而已达到客观缓解者不鼓励再次挑战。另一项研究^[52]纳入了93例 ≥ 2 级irAE的患者,其中40例接受再挑战,再挑战组和停药组在中位PFS方面差异无统计学意义,且中位OS均未达到。以上研究结果说明,对于因irAE而中断治疗的患者而言,重启ICI治疗可能不会带来更多的生存获益,但需要更大样本的研究验证这些观点。

7 ICI治疗的耐药

对抗PD-1/PD-L1单抗治疗的耐药性可分为原发性耐药和继发性(或获得性)耐药。原发性耐药为缺乏客观反应或肿瘤在治疗时间6个月内进展,而获得性耐药为观察到客观反应或治疗时间超过6个月后进展。大量研究致力于耐药机制的探索,关于应对策略已有少量临床研究。雷莫芦单抗联合帕博利珠单抗对比标准治疗既往接受过ICI单药治疗的晚期NSCLC患者的II期随机临床研究^[53]发现,雷莫芦单抗联合帕博利珠单抗OS获益显著(14.5 vs 11.6个月),双抗联合组 ≥ 3 级irAE发生率更低。司曲替尼是一种TKI,靶向TAM和VEGFR2,已被证明可调节肿瘤免疫抑制性微环境。一项纳武利尤单抗联合司曲替尼治疗单药ICI失败的非鳞状细胞NSCLC的II期临床研究发现,联合用药组的ORR为18%(12/68),包括2例为CR(3%)和10例为PR(15%),DCR为78%(53/68);III期的相关研究正在开展中^[54]。

8 irAE的管理

irAE是限制ICI治疗获益的重要因素,备受关注。近年来,针对irAE分级、治疗和监测的共识或指南相继发布^[48,55-57]。然而,irAE水平管理仍有很大的提升空间,包括irAE预测、早期识别、特殊患者群筛

查、免疫抑制剂的应用、难治及重症患者的救治^[58-59]。

关于如何预测irAE,一项回顾性研究^[60]显示,某些临床因素(包括年龄、性别、器官功能、血浆白蛋白水平、抗体水平以及NLR)可以预测irAE,甚至T细胞受体多样性、CD8⁺T细胞水平、淋巴细胞胞质蛋白1和ADP依赖的葡萄糖激酶表达、肠道微环境、影像学参数和ICI联合治疗措施均可预测总体irAE或特定器官irAE的发生。然而,这些标志物的预测尚无器官特异性,仍需要扩大样本量进一步研究证实。

关于irAE症状和体征的早期识别,涉及几个方面:(1)不同的irAE可能有相同的症状和体征,例如肌毒性、心脏毒性、肺毒性发生后患者均可表现为乏力、疲劳;(2)irAE的症状可能会与肿瘤相关症状、其他治疗如化疗导致的irAE重叠,因此需要加强鉴别;(3)部分患者表现出多重器官的损伤,最常见的是内分泌毒性、皮肤毒性合并肝毒性、肺毒性,因此需要全面评估和识别^[61]。

关于特殊患者,主要是对特定患者进行预警。如自身免疫性疾病、胸腺瘤、乙肝/丙肝病毒携带、HIV阳性、结核病、器官移植和肺纤维化患者等均属于特殊患者群体^[20]。对于特殊患者,临床医师需要结合患者自身特征综合分析,进一步进行分类和细化。目前针对特殊人群ICI治疗缺乏有效的预防措施,基本策略是用药前全面评估和用药后动态监测。irAE管理常常需要使用免疫抑制剂,临床医师应该对免疫抑制剂的使用有基本的了解,包括糖皮质激素、细胞因子抗体、T细胞抑制剂、丙种球蛋白和利妥昔单抗等。

对于重症和难治性irAE,虽然发生率不高,但患者住院时间延长、预后差。这部分患者包括一些高风险患者群、伴有基础性疾病患者群、3级irAE以上的患者、激素抵抗型患者以及合并多种irAE患者^[62]。ICI常攻击心肌、冠状动脉、传导系统或瓣膜,心脏毒性往往会演变成重度心力衰竭和严重心律失常,部分患者会合并肌炎和重症肌无力,致死率 $> 20%$ ^[63-64]。治疗重症和难治性irAE患者,一方面要求快速的支持治疗,例如予以呼吸、循环支持;另一方面要求使用大剂量糖皮质激素、丙种球蛋白和二线免疫抑制剂^[65]。目前,已经开展了前瞻性或对照研究来探索危重irAE的最佳干预方法。因此,临床医生需要知晓基本的免疫抑制剂用法,及时、高效地组织多学科会诊,这对于重症和难治性irAE的管理至关重要。研究^[66]显示,采取多学科模式来管理irAE后,因irAE再次入院比率显著降低,患者住院时间显著缩短。

9 结 语

ICI 治疗已经改变了晚期 NSCLC 患者的治疗进程和预后,但在临床应用中需要加强全程管理理念。从治疗的开始到治疗结束,都要进行综合分析。对疗效而言,管理策略包括多种标志物预测疗效、驱动基因阳性耐药患者治疗、脑转移患者治疗、老年患者治疗、新型 ICI 治疗药物的研发和耐药后的处理等;从安全性而言,包括因 irAE 致 ICI 停药后的重启、irAE 的多学科管理、irAE 的干预性探索、重症及难治性 irAE 的管理等。虽然,在这些领域取得了一些进步,但 ICI 治疗疗效的提高、ICI 治疗患者群的扩展、ICI 治疗的精准化之路仍需要更多的临床试验和临床实践来实现。

【参 考 文 献】

- [1] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织. 中国临床肿瘤学会 (CSCO)非小细胞肺癌诊疗指南(2022版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022.
- [2] ZHANG B, ZHONG H, HAN B H. Neoadjuvant immunotherapy for patients with non-small cell lung cancer-is a new era coming? [J]. *JAMA Oncol*, 2023, 9(3): 301-302. DOI: 10.1001/jamaoncol.2022.6898.
- [3] 中国抗癌协会肿瘤精准治疗专业委员会, 中华医学会杂志社肺癌研究协作组. 晚期驱动基因阳性非小细胞肺癌免疫治疗专家共识(2022版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2022, 44(10): 1047-1065. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20220614-00416.
- [4] RECK M, RODRÍGUEZ-ABREU D, ROBINSON A G, *et al.* Five-year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score ≥ 50 [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(21): 2339-2349. DOI: 10.1200/JCO.21.00174.
- [5] HWANG D M, ALBAQER T, SANTIAGO R C, *et al.* Prevalence and heterogeneity of PD-L1 expression by 22C3 assay in routine population-based and reflexive clinical testing in lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(9): 1490-1500. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.03.028.
- [6] 关雅萍, 王俊. 肿瘤免疫治疗疗效精准评估[J]. *医药导报*, 2022, 41(3): 309-313. DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2022.03.006.
- [7] 刘磊, 李福霞, 嵇孝丽, 等. 免疫检查点抑制剂疗效预测生物标志物在非小细胞肺癌中的研究进展[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2022, 29(22): 1628-1635. DOI: 10.16073/j.cnki.cjept.2022.22.10.
- [8] 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.
- [9] SCHOENFELD A J, RIZVI H, BANDLAMUDI C, *et al.* Clinical and molecular correlates of PD-L1 expression in patients with lung adenocarcinomas[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(5): 599-608. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.01.065.
- [10] RIZVI N A, CHO B C, REINMUTH N, *et al.* Blood tumor mutational burden (bTMB) and tumor PD-L1 as predictive biomarkers of survival in MYSTIC: first-line durvalumab (D) \pm tremelimumab (T) versus chemotherapy (CT) in metastatic (m) NSCLC[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15_suppl): 9016[2023-03-10]. https://doi.org/10.1200/jco.2019.37.15_suppl.9016. DOI: 10.1200/jco.2019.37.15_suppl.9016.
- [11] GATAA I, MEZQUITA L, ROSSONI C, *et al.* Tumour-infiltrating lymphocyte density is associated with favourable outcome in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with immunotherapy[J]. *Eur J Cancer*, 2021, 145: 221-229. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.10.017.
- [12] WANG X X, BARRERA C, BERA K, *et al.* Spatial interplay patterns of cancer nuclei and tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) predict clinical benefit for immune checkpoint inhibitors[J/OL]. *Sci Adv*, 2022, 8(22): eabn3966[2023-03-10]. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abn3966>. DOI: 10.1126/sciadv.abn3966.
- [13] DOMENYUK V, ZHONG Z Y, STARK A, *et al.* Plasma exosome profiling of cancer patients by a next generation systems biology approach[J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7: 42741[2023-03-10]. <https://www.nature.com/articles/srep42741>. DOI: 10.1038/srep42741.
- [14] MISHIMA S, KAWAZOE A, NAKAMURA Y, *et al.* Clinicopathological and molecular features of responders to nivolumab for patients with advanced gastric cancer[J/OL]. *J Immunotherapy Cancer*, 2019, 7: 24[2023-03-10]. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0514-3>. DOI: 10.1186/s40425-019-0514-3.
- [15] ZHANG X T, TANG H Z, LUO H T, *et al.* Integrated investigation of the prognostic role of HLA LOH in advanced lung cancer patients with immunotherapy[J/OL]. *Front Genet*, 2022, 13: 1066636[2023-03-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36531232/>. DOI: 10.3389/fgene.2022.1066636.
- [16] TEMPLETON A J, MCNAMARA M G, ŠERUGA B, *et al.* Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. *J Natl Cancer Inst*, 2014, 106(6): dju124[2023-03-10]. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/dju124>. DOI: 10.1093/jnci/dju124.
- [17] LANG D, HORNER A, BREHM E, *et al.* Early serum tumor marker dynamics predict progression-free and overall survival in single PD-1/PD-L1 inhibitor treated advanced NSCLC-a retrospective cohort study[J]. *Lung Cancer*, 2019, 134: 59-65. DOI: 10.1016/j.lungcan.2019.05.033.
- [18] TANG Y, CUI Y, LI L L, *et al.* Dynamics of early serum tumour markers and neutrophil-to-lymphocyte ratio predict response to PD-1/PD-L1 inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 8241-8255. DOI: 10.2147/cmar.s329963.
- [19] CHOWELL D, YOO S K, VALERO C, *et al.* Improved prediction of immune checkpoint blockade efficacy across multiple cancer types[J]. *Nat Biotechnol*, 2022, 40(4): 499-506. DOI: 10.1038/s41587-021-01070-8.
- [20] 中国临床肿瘤学会免疫治疗专家委员会. 免疫检查点抑制剂特殊人群应用专家共识[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2022, 27(5): 442-454. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2022.05.009
- [21] GAINOR J F, SHAW A T, SEQUIST L V, *et al.* EGFR mutations and ALK rearrangements are associated with low response rates to PD-1 pathway blockade in non-small cell lung cancer: a retrospective analysis[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(18): 4585-

4593. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-3101.
- [22] KATO S, GOODMAN A, WALAVALKAR V, *et al.* Hyperprogressors after immunotherapy: analysis of genomic alterations associated with accelerated growth rate[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(15): 4242-4250. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3133.
- [23] ARRIETA O, BARRÓN F, RAMÍREZ-TIRADO L A, *et al.* Efficacy and safety of pembrolizumab plus docetaxel vs docetaxel alone in patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer: the PROLUNG phase 2 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(6): 856-864. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.0409.
- [24] RECK M, MOK T S K, NISHIO M, *et al.* Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(5): 387-401. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30084-0.
- [25] HEGDE P S, WALLIN J J, MANCAO C. Predictive markers of anti-VEGF and emerging role of angiogenesis inhibitors as immunotherapeutics[J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 52(Pt 2): 117-124. DOI: 10.1016/j.semcancer.2017.12.002.
- [26] LU S, WU L, JIAN H, *et al.* Sintilimab plus bevacizumab biosimilar IBI305 and chemotherapy for patients with EGFR-mutated non-squamous non-small-cell lung cancer who progressed on EGFR tyrosine-kinase inhibitor therapy (ORIENT-31): first interim results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(9): 1167-1179. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00382-5.
- [27] MOK T S K, NAKAGAWA K, PARK K, *et al.* LBA8 Nivolumab (NIVO) + chemotherapy (chemo) vs chemo in patients (pts) with EGFR-mutated metastatic non-small cell lung cancer (mNSCLC) with disease progression after EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in CheckMate 722[J/OL]. *Ann Oncol*, 2022, 33: S1561-S1562[2023-03-10]. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.350>. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.10.350.
- [28] YANG J C H, LEE D H, LEE J S, *et al.* Pemetrexed and platinum with or without pembrolizumab for tyrosine kinase inhibitor (TKI)-resistant, EGFR-mutant, metastatic nonsquamous NSCLC: phase 3 KEYNOTE-789 study[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(17_suppl): LBA9000[2023-03-10]. https://doi.org/10.1200/jco.2023.41.17_suppl.lba9000. DOI: 10.1200/jco.2023.41.17_suppl.lba9000.
- [29] VAN BUSSEL M T J, BEIJNEN J H, BRANDSMA D. Intracranial antitumor responses of nivolumab and ipilimumab: a pharmacodynamic and pharmacokinetic perspective, a scoping systematic review[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 1-8. DOI: 10.1186/s12885-019-5741-y.
- [30] EGUREN-SANTAMARIA I, SANMAMED M F, GOLDBERG S B, *et al.* PD-1/PD-L1 blockers in NSCLC brain metastases: challenging paradigms and clinical practice[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(16): 4186-4197. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0798.
- [31] GOLDBERG S B, SCHALPER K A, GETTINGER S N, *et al.* Pembrolizumab for management of patients with NSCLC and brain metastases: long-term results and biomarker analysis from a non-randomised, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(5): 655-663. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30111-X.
- [32] NADAL E, CASTRO R L, JUAN O, *et al.* ATEZO-BRAIN, a single-arm phase II study of atezolizumab combined with chemotherapy in stage IV NSCLC patients with untreated brain metastases[J/OL]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(10): S405[2023-03-10]. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.08.826>. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.08.826.
- [33] RECK M, CIULEANU T E, COBO M, *et al.* First-line nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy versus chemotherapy alone (four cycles) in metastatic non-small cell lung cancer: checkmate 9LA 2-year patient-reported outcomes[J]. *Eur J Cancer*, 2023, 183: 174-187. DOI: 10.1016/j.ejca.2023.01.015.
- [34] LI M D, YAO D L, ZENG X B, *et al.* Age related human T cell subset evolution and senescence[J]. *Immun Ageing*, 2019, 16(1): 1-7. DOI: 10.1186/s12979-019-0165-8.
- [35] HUANG X Z, GAO P, SONG Y X, *et al.* Efficacy of immune checkpoint inhibitors and age in cancer patients[J]. *Immunotherapy*, 2020, 12(8): 587-603. DOI: 10.2217/imt-2019-0124.
- [36] LUCIANI A, MARRA A, TOSCHI L, *et al.* Efficacy and safety of anti-PD-1 immunotherapy in patients aged ≥ 75 years with non-small-cell lung cancer (NSCLC): an Italian, multicenter, retrospective study[J/OL]. *Clin Lung Cancer*, 2020, 21(6): e567-e571[2023-03-10]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2020.05.004>. DOI: 10.1016/j.clcc.2020.05.004.
- [37] AKINBORO O, VALLEJO J J, NAKAJIMA E C, *et al.* Outcomes of anti-PD-(L)1 therapy with or without chemotherapy (chemo) for first-line (1L) treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with PD-L1 score $\geq 50\%$: FDA pooled analysis[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16_suppl): 9000[2023-03-10]. https://doi.org/10.1200/jco.2022.40.16_suppl.9000. DOI: 10.1200/jco.2022.40.16_suppl.9000.
- [38] AKINBORO O, VALLEJO J J, MISHRA-KALYANI P S, *et al.* Outcomes of anti-PD-(L1) therapy in combination with chemotherapy versus immunotherapy (IO) alone for first-line (1L) treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with PD-L1 score 1-49%: FDA pooled analysis[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_suppl): 9001[2023-03-10]. https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.9001. DOI: 10.1200/jco.2021.39.15_suppl.9001.
- [39] TAGLIAMENTO M, FRELAUT M, BALDINI C, *et al.* The use of immunotherapy in older patients with advanced non-small cell lung cancer[J/OL]. *Cancer Treat Rev*, 2022, 106: 102394[2023-03-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35472632/>. DOI: 10.1016/j.ctrv.2022.102394.
- [40] LIU L H, BAI H, WANG C, *et al.* Efficacy and safety of first-line immunotherapy combinations for advanced NSCLC: a systematic review and network meta-analysis[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(7): 1099-1117. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.03.016.
- [41] LIU S Y M, ZHOU Q, YAN H H, *et al.* Sintilimab versus pembrolizumab in monotherapy or combination with chemotherapy as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer: results from phase 2, randomized clinical trial (CTONG1901) [J/OL]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16_suppl): 9032[2023-03-10]. https://doi.org/10.1200/jco.2022.40.16_suppl.9032. DOI: 10.1200/jco.2022.40.16_suppl.9032.
- [42] 国家药监局附条件批准卡度尼利单抗注射液上市[EB/OL]. (2022-06-29) [2023-03-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaowen/ypjgyw/20220629135936153.html>

- [43] JIANG C J, ZHANG L, XU X P, *et al.* Engineering a smart agent for enhanced immunotherapy effect by simultaneously blocking PD-L1 and CTLA-4[J/OL]. *Adv Sci*, 2021, 8(20): 2102500[2023-03-10]. <https://doi.org/10.1002/advs.202102500>. DOI: 10.1002/advs.202102500.
- [44] CHENG B, DING K K, CHEN P X, *et al.* Anti-PD-L1/TGF- β R fusion protein (SHR-1701) overcomes disrupted lymphocyte recovery-induced resistance to PD-1/PD-L1 inhibitors in lung cancer[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2022, 42(1): 17-36. DOI: 10.1002/cac2.12244.
- [45] ATKINSON V, KHATTAK A, HAYDON A, *et al.* Eftilagimod alpha, a soluble lymphocyte activation gene-3 (LAG-3) protein plus pembrolizumab in patients with metastatic melanoma[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e001681[2023-03-10]. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001681>. DOI: 10.1136/jitc-2020-001681.
- [46] CHO B C, ABREU D R, HUSSEIN M, *et al.* Tiragolumab plus atezolizumab versus placebo plus atezolizumab as a first-line treatment for PD-L1-selected non-small-cell lung cancer (CITYSCAPE): primary and follow-up analyses of a randomised, double-blind, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(6): 781-792. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00226-1.
- [47] Roche News Release. Roche reports interim results for phase III SKYSCRAPER-01 study in PD-L1-high metastatic non-small cell lung cancer[EB/OL]. (2022-05-11) [2023-03-10]. <https://bit.ly/37EbDJX>.
- [48] 中国临床肿瘤学会免疫治疗专家委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南(2021版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021.
- [49] ASHER N, MAROM E M, BEN-BETZALEL G, *et al.* Recurrent pneumonitis in patients with melanoma treated with immune checkpoint inhibitors[J]. *Oncol*, 2019, 24(5): 640-647. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0352.
- [50] 赵颖馨, 沈虹, 袁瑛. 晚期非小细胞肺癌的免疫治疗再挑战[J]. *实用肿瘤杂志*, 2021, 36(3): 202-208. DOI: 10.13267/j.cnki.syzlzz.2021.043
- [51] 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]. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6(9): 1093-1099. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-17-0755.
- [52] SHARMA P, HU-LIESKOVAN S, WARGO J A, *et al.* Primary, adaptive, and acquired resistance to cancer immunotherapy[J]. *Cell*, 2017, 168(4): 707-723. DOI: 10.1016/j.cell.2017.01.017.
- [53] RECKAMP K L, REDMAN M W, DRAGNEV K H, *et al.* Phase II randomized study of ramucirumab and pembrolizumab versus standard of care in advanced non-small-cell lung cancer previously treated with immunotherapy-lung-MAP S1800A[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(21): 2295-2306. DOI: 10.1200/JCO.22.00912.
- [54] HE K, BERZ D, GADGEEL S M, *et al.* MRTX-500 phase 2 trial: sitravatinib with nivolumab in patients with non-squamous non-small cell lung cancer progressing on/after checkpoint inhibitor therapy or chemotherapy[J/OL]. *J Thorac Oncol*, 2023, S1556-0864(23)00158-2[2023-03-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36842467/>. DOI: 10.1016/j.jtho.2023.02.016.
- [55] HAANEN J G, CARBONNEL F, ROBERT C, *et al.* Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J/OL]. *Ann Oncol*, 2017, 28(suppl_4): iv119-iv142[2023-03-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28881921/>. DOI: 10.1093/annonc/mdx225.
- [56] THOMPSON J A, SCHNEIDER B J, BRAHMER J, *et al.* Management of immunotherapy-related toxicities, version 1.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(4): 387-405. DOI: 10.6004/jncn.2022.0020.
- [57] SCHNEIDER B J, NAIDOO J, SANTOMASSO B D, *et al.* Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(36): 4073-4126. DOI: 10.1200/JCO.21.01440.
- [58] 关雅萍, 王俊. 肿瘤免疫治疗毒性管理难点[J]. *实用肿瘤杂志*, 2022, 37(6): 490-494. DOI: 10.13267/j.cnki.syzlzz.2022.083
- [59] 中国临床肿瘤学会免疫治疗专家委员会, 中国临床肿瘤学会抗肿瘤药物安全管理专家委员会. 免疫检查点抑制剂相关的毒性多学科诊疗协作组建设中国专家共识[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2022, 27(2): 965-970. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2022.02.012
- [60] JING Y, LIU J, YE Y Q, *et al.* Multi-omics prediction of immune-related adverse events during checkpoint immunotherapy[J/OL]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4946[2023-03-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33009409/>. DOI: 10.1038/s41467-020-18742-9.
- [61] 中国医师协会呼吸医师分会, 中国医师协会肿瘤多学科诊疗专业委员会. 免疫检查点抑制剂相关毒性防治与管理建议[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(24): 1811-1832. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20211221-02842
- [62] MARTINS F, SYKIOTIS G P, MAILLARD M, *et al.* New therapeutic perspectives to manage refractory immune checkpoint-related toxicities[J/OL]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(1): e54-e64[2023-03-10]. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30828-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30828-3). DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30828-3.
- [63] PATHAK R, KATEL A, MASSARELLI E, *et al.* Immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis with myositis/myasthenia gravis overlap syndrome: a systematic review of cases[J]. *Oncologist*, 2021, 26(12): 1052-1061. DOI: 10.1002/onco.13931.
- [64] YIN B B, XIAO J J, WANG X, *et al.* Myocarditis and myositis/myasthenia gravis overlap syndrome induced by immune checkpoint inhibitor followed by esophageal hiatal hernia: a case report and review of the literature[J/OL]. *Front Med*, 2022, 9: 950801[2023-03-10]. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.950801>. DOI: 10.3389/fmed.2022.950801.
- [65] JOHNSON D B, BALKO J M, COMPTON M L, *et al.* Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(18): 1749-1755. DOI: 10.1056/NEJMoa1609214.
- [66] ZUBIRI L, MOLINA G E, MOORADIAN M J, *et al.* Effect of a multidisciplinary Severe Immunotherapy Complications Service on outcomes for patients receiving immune checkpoint inhibitor therapy for cancer[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(9): e002886[2023-03-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34544895/>. DOI: 10.1136/jitc-2021-002886.

[收稿日期] 2023-04-02

[修回日期] 2023-06-10

[本文编辑] 向正华, 沈志超