

免疫检查点抑制剂在肺癌围术期中的应用现状及展望

侯令婕 陈公琰 洪璇

摘要 目前我国肺癌平均发生率在恶性肿瘤中居首位,而其中非小细胞肺癌占80%左右。手术疗法是非小细胞肺癌早期治疗的重要方法,但术后复发率较高。免疫系统是影响肿瘤发生、发展的重要系统,近年来对免疫检查点抑制剂的应用为肺癌患者带来了新的发展思路。临床研究表明,免疫检查点抑制剂用于非小细胞肺癌的术前新辅助和术后辅助疗法,可以更好、更安全、更有效地进行。本文对免疫疗法在肺癌围术期中的应用现状及未来发展做一综述。

关键词 非小细胞肺癌 免疫检查点抑制剂 新辅助治疗 术后辅助治疗

中图分类号 R734.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.08.034

经济快速发展及其带来的环境状况不良,导致目前我国癌症的发生率逐年上升。而我国肺癌发生率和肺癌病死率则均高居目前我国癌症患者之首^[1]。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是人类肺癌中最常见的一种病理类型,约占全部数量的80%^[2]。目前临床治疗NSCLC的情况除Ⅲb、Ⅳ期外,均以手术治疗为主。早期NSCLC外科手术治疗的5年生存率超过70%,而中晚NSCLC外科手术治疗后5年生存率仅20%^[3]。传统的围术期治疗主要是放射治疗和化学治疗,对不具有EGFR基因敏感突变者,治疗手段依然单一且效果并不理想^[4]。

随着医学研究的进展,程序性死亡受体1(programmed death-1, PD-1)等免疫检查点的抑制剂对晚期NSCLC治疗的效果得到了证实^[5]。在晚期NSCLC患者中,肿瘤的负荷越低,体质条件越好,免疫疗法就越容易获益。而可手术的NSCLC患者,肿瘤负荷一般偏小,体质也比不可手术的晚期患者好得多,免疫治疗可能效果更好。本文综述了免疫检查点抑制剂在肺癌围术期的应用现状及展望,以期围术期肺癌治疗带来新的思路。

一、免疫检查点抑制剂的概述

有关临床研究结果显示,免疫系统的作用主要可以分为消除、平衡和免疫逃避3个主要阶段,肿瘤细胞为逃避免疫摧毁,对人体免疫系统的重要环节造成破坏,从而避免受到免疫攻击,在体内大量增殖^[6]。免疫检查点抑制剂作用于免疫检查点相

关受体并起效,可重新激活人体免疫系统的肿瘤杀伤功能,实现肿瘤的免疫治疗^[7]。目前广泛研究和应用于临床的免疫检查点抑制剂包括细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)和程序性死亡受体1/程序性死亡受体配体1(programmed death ligand-1, PD-L1)等。

二、免疫检查点抑制剂的新辅助疗法

NSCLC在有手术指征而又无手术禁忌的情况下,外科手术仍然认为是其主要临床治疗形式。Goldstraw等^[8]通过对比分析10万多例患者的临床资料,结果表明,随着时间的推移,几乎所有接受完全切除手术后的NSCLC患者,术后复发转移的风险度随着临床分期的增加而增加。但目前新辅助治疗的适用对象仍存在争议,一些临床研究表明术前新辅助治疗可以使N₂期患者获益,其他实验显示术前新辅助治疗可以使更早期的患者获益^[9,10]。但这些实验均不约而同地排除了IA期的患者,可能考虑到此类患者预后较好,术后5年生存率达90%以上,不需再行新辅助治疗。

评价新辅助治疗临床治疗效果的标准主要包括实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)和病理评价标准,即病理主要缓解率(major pathologic response, MPR)。MPR是新辅助治疗诱导的肿瘤消退在病理上残留肿瘤<10%^[11]。相对于主要依据影像学指标评价疗效的RECIST标准,MPR能更加准确客观地反映免疫治疗用于术前新辅助治疗的效果。

关于早期NSCLC患者免疫新辅助疗法的最著名研究属于约翰·霍普金斯医学院团队进行的CA209-

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81702263, 81871872)

作者单位:150086 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院

通讯作者:陈公琰,电子邮箱:chengongyan@medmail.com

159 试验。2018 年,该团队发表在《新英格兰医学杂志》上的论文显示,当免疫检查点抑制剂被用于术前新辅助治疗时,具有良好的安全性和高达 96% 的疾病控制率(disease control rate,DCR)^[12]。该临床试验共入组 22 例,术前每 2 周注射 1 次 Nivolumab 3mg/kg,共注射 2 次。目前,达到的中位随访时间 34.6 个月,还没有达到中位无复发生存期和总生存期。20 例接受手术治疗患者中,15 例保持无病生存状态的患者,Kaplan - Meier 分析估计 24 个月内无复发生存率为 69%^[13]。Nivolumab 可以用于早期可切除 NSCLC 新辅助治疗,且具有一定的可行性与安全性,并为多种免疫检查点抑制剂的应用创造了良好的开端。

1. Pembrolizumab: 2020 年美国临床肿瘤学会(American society of clinical oncology,ASCO)报道了一项将 Pembrolizumab 联合同步放疗作为 III A 期可手术切除 NSCLC 的新辅助治疗,并在术后继续应用 Pembrolizumab 作为巩固治疗的 I 期临床研究。其首要目的为观察该方案的可行性及安全性,目前纳入的 9 例患者中仅有 3 例完成了术后 6 个月的辅助治疗,总病理完全缓解(pathologic complete response,pCR)为 50%^[14]。该研究目前已行手术切除的病例均未发生肿瘤的复发,研究中已发生的严重不良事件与 Pembrolizumab 的关系尚不明确。目前已有的临床研究对于 Pembrolizumab 应用于术前新辅助治疗的疗效与安全性尚不确切,还需进一步观察证实。

2. Atezolizumab: LCMC3 一项多中心 II 期临床研究,将 Atezolizumab 用于 I B 期至部分选择性可切除的 III B 期 NSCLC 患者新辅助治疗。截至 2018 年 9 月 5 日,已有 180 例预计入组患者中的 101 例治疗效果得到了报道。已经接受手术治疗的患者中,排除了 8 例驱动基因(EGFR/ALK)阳性的患者后,可评价的 82 例患者 MPR 为 18% (15/82),4 例患者获得 PCR^[15,16]。该研究的结论是 Atezolizumab 对于新辅助治疗的耐受性较好,但取得 MPR 和未取得 MPR 的患者,肿瘤突变负荷(tumor mutation burden,TMB)高低及 PD - 1 表达比较差异无统计学意义。

3. Nivolumab: NEOSTAR 是一项 II 期临床研究,评估在 I 期 ~ III A 期预计可手术切除的 NSCLC 患者中 Nivolumab 联合 Ipilimumab 或 Nivolumab 新辅助治疗效果。该研究包括 44 例患者,其中 NI: Nivolumab 联合 Ipilimumab 共 21 例患者;N: Nivolumab 共 23 例患者。仅 3 例患者因治疗相关的不良反应进行了不

满 3 次的新辅助治疗。34 例患者在术后新辅助治疗进行了手术切除(7 例患者未行切除,N 组和 NI 组分别为 2 例和 5 例,3 例仍在待诊)。在 34 例手术切除者中,MPR 为 29%,NI 组为 43%,N 组为 20%;双免疫组的疗效明显优于单免疫组的疗效^[17,18]。该研究发现 NI 治疗对比 N 治疗后肿瘤组织中非存活肿瘤细胞比例和肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte,TIL)比例更高,治疗前 PD - L1 表达越高,疗效越好。

NADIM 是第一个将免疫疗法和化学疗法结合起来的 III A 期临床研究,应用于 III A 期可手术 NSCLC 患者。该研究选择了 III A 期 NSCLC 患者(除 EGFR 突变及 ALK 阳性患者外),术前行 Nivolumab + 紫杉醇 + 卡铂 3 周期新辅助治疗,在新辅助治疗后 3 ~ 4 周进行手术,手术后 3 ~ 8 周行 Nivolumab 1 年新辅助治疗。该研究的 46 例患者中有 41 例已经进行了手术及术后辅助治疗,无患者推迟手术时间,也没有因疾病进展或毒性退出研究发生。效果方面,MPR 占 85.36%,pCR 占 71.4%;影像评估部分缓解(partial response,PR)达到了 72%^[19,20]。该组的研究结果指出,化疗药物联合免疫治疗的新辅助治疗在可通过手术治疗的 NSCLC 患者中具有广泛的临床应用前景。Nivolumab 应用于术前新辅助治疗的研究中,囊括了单药治疗、免疫联合免疫以及免疫联合化疗等多种治疗模式,为研究拓宽了思路,但在筛选相对获益人群方面,仍有待于深入研究。

4. 其他: SAKK16/14 是目前在研项目中最大的队列研究,为一项针对可切除 III A 期 NSCLC 患者围术期免疫检查点抑制剂治疗的多中心、单臂、II 期临床试验。研究包括 68 例 III A 期 NSCLC 患者,新辅助治疗方法包括静脉滴注 3 个周期的顺铂和多西紫杉醇,随后给予 2 个周期的 Durvalumab 750mg 静脉注射,术后继续使用 Durvalumab 治疗,并持续 1 年。在 67 例可评估患者中,81.1% 的患者接受了切除术,新辅助化疗后 1 年无事件生存率(event - free survival,EFS)为 73.3%,超过单纯化疗既往研究^[21,22]。该研究显示,在围术期的治疗方法中加入 Durvalumab 是安全的,并且应答率明显超过单纯化疗。鉴于上述临床研究结果,化疗联合免疫治疗有可能成为未来新辅助治疗的首选方案。有多项相关的 III 期试验已经启动(表 1)。

表 1 正在进行中的新辅助免疫治疗临床试验

项目编号	分期	适用人群	方案	周期	主要终点
NCT02998528	Ⅲ	IB ~ Ⅲ A	Nivolumab + Platinum doublet Platinum doublet Nivolumab + Ipilimumab	3	MPR 和 EFS
NCT03425643	Ⅲ	Ⅱ B ~ Ⅲ A	Pembrolizumab + Platinum doublet Platinum doublet	4	EFS 和 OS
NCT03456063	Ⅲ	Ⅱ ~ Ⅲ B	Atezolizumab + Platinum doublet Platinum doublet	4	MPR 和 EFS
NCT03800134	Ⅲ	Ⅱ A ~ Ⅲ B	Durvalumab + Platinum doublet Platinum doublet	4	MPR
NCT04158400	Ⅲ	Ⅲ A	Toripalimab + Platinum doublet Platinum doublet	4	MPR 和 EFS

MPR. 病理主要缓解率;EFS. 无事件生存期;OS. 总生存期

表 1 试验中,最早进行的 NCT02998528,又称 CheckMate - 816 研究已经完成患者招募,其初步结果显示,在术前接受 Nivolumab 联合化疗的患者中,手术中切除标本未见癌细胞者显著多于单用化疗的患者。虽然其具体 MPR 和 EFS 仍待后续报道,但 CheckMate - 816 成为证实免疫检查点抑制剂联合化疗作为新辅助治疗能够为非转移性 NSCLC 患者带来获益的Ⅲ期临床研究。其余试验仍处在患者招募阶段,具体结果仍有待后续报道。

三、免疫检查点抑制剂术后辅助治疗

对于局部晚期的 NSCLC 患者,完全性手术切除后辅助治疗可有效地促进患者的预后,提高患者生活

质量。临床上普遍推荐Ⅱ A 期 ~ Ⅲ A 期患者,采用常规辅助治疗,而对Ⅰ B 期患者中部分风险较高的患者,也可采用术后辅助治疗^[23]。2004 年的 IALT 试验报道在完全切除的Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期 NSCLC 患者中,传统以顺铂为基础进行的术后辅助治疗在统计上有显著的生存受益,并提高了 5 年的生存率^[24]。但随着时间的推移,传统化学药物在治疗过程中的毒性不良反应开始出现,化学治疗组中死亡的病例越来越多,患者获益随时间延长而降低。此后,术后辅助治疗方案一直缺乏新思路。国际目前正在进行中的多项免疫检查点抑制剂用于早期 NSCLC 患者术后辅助疗法的研究(表 2)^[25]。

表 2 正在进行中术后辅助免疫治疗临床试验

项目编号	分期	适用人群	方案	主要终点
NCT02595944	Ⅲ	Ⅰ B ~ Ⅲ A	Nivolumab	DFS 和 OS
NCT02486718	Ⅲ	Ⅰ B ~ Ⅲ A	Atezolizumab	DFS
NCT02273375	Ⅲ	Ⅰ B ~ Ⅲ A	Durvalumab	DFS
NCT03130764	Ⅱ	Ⅰ B ~ Ⅲ A	Durvalumab and Tremellumab	Induced T - cell response rate
NCT02504372	Ⅲ	Ⅰ B ~ Ⅲ A	Pembrolizumab	DFS
NCT03053856	Ⅱ	Ⅲ A (N2)	Pembrolizumab	DFS

DFS. 无病生存期;OS. 总生存期

所有的研究都是在完全切除的Ⅰ B、Ⅱ 或Ⅲ A 期的患者中进行,并在术后最多 1 年内进行辅助性免疫检查点抑制剂的治疗。由于术后辅助治疗的临床研究要花更长时间,所以目前还没有明确的结论来证实免疫检查点抑制剂在术后辅助治疗中的作用。

四、展望

随着临床研究地不断深入,免疫疗法被美国国立综合癌症网络(national comprehensive cancer network,

NCCN)的研究指南推荐为晚期 NSCLC 的标准 I 线治疗。免疫治疗作为目前肿瘤治疗领域最有前景的研究之一,将其推广到可手术 NSCLC 的围术期,还面临着多种挑战。首先,免疫检查点抑制剂在围术期的治疗能否使患者最终获得好处。从目前临床研究中,主要包括以下几个方面:①可行性:接受免疫检查点抑制剂的新辅助治疗者能否如期进行根治性切除;②安全性:免疫检查点抑制剂的新辅助疗法产生的不良事

件发生率有多高,这取决于免疫检查点抑制剂的不良反应,是否会增加手术难度,增加手术风险;③有效性:免疫检查点抑制剂新辅助治疗相比直接手术能否有效减少术后复发风险,并显著延长术后的生存时间。其次,与化疗及靶向治疗相似,并非所有患者都能从免疫检查点抑制剂的新辅助治疗中受益,如何精准地筛选出这部分患者也是一个重要的问题。仅从NEOSTAR和LCMC3实验对于PD-L1表达与疗效关系所得出的相反数据来看,目前依然缺乏高敏感度、高特异性的免疫标志物来选择最有可能获益的患者。最后,目前对免疫检查点抑制剂的新辅助治疗的最佳方案还没有确定。如何确定疗效最佳的免疫检查点抑制剂;选择免疫检查点抑制剂单药还是联合治疗;联合治疗的话是免疫检查点抑制剂联合化疗或放疗还是联合另一种免疫检查点抑制剂;新辅助治疗的具体剂量和周期;手术切除后是否需要继续辅助治疗尚不明确。

参考文献

- Chen WQ, Li H, Sun KX, *et al.* Report of cancer incidence and mortality in China, 2014 [J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2018, 40(1): 5-13
- 玉富盛. 以手术参与的非小细胞肺癌的综合治疗进展[J]. *系统医学*, 2018, 3(16): 192-194
- 胡鹏程. 早期非小细胞肺癌外科手术治疗的研究进展[J]. *山东医药*, 2019, 59(31): 107-110
- Zhong WZ, Wang Q, Mao WM, *et al.* Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II - III A (N1 - N2) EGFR - mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open - label, phase 3 study [J]. *J Lancet Oncol*, 2018, 19(1): 139-148
- 李碧慧. 晚期非小细胞肺癌免疫治疗的作用机制与研究进展[J]. *癌症进展*, 2019, 17(12): 1389-1390, 1394
- Ma W, Gilligan BM, Yuan J, *et al.* Current status and perspectives in translational biomarker research for PD - 1/PD - L1 immune checkpoint blockade therapy [J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1): 47
- 高彤, 刘永军, 张娜. 纳米给药系统在肿瘤免疫检查点联合治疗中的应用[J]. *药物生物技术*, 2019, 26(5): 461-466
- Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, *et al.* The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(1): 39-51
- Martins RG, D'Amico TA, Loo BW Jr, *et al.* The management of patients with stage III A non - small cell lung cancer with N₂ mediastinal node involvement [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2012, 10(5): 599-613
- Depierre A, Milleron B, Moro - Sibilot D, *et al.* Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T₁N₀), II, and III a non - small - cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(1): 247-53
- Hellmann MD, Chaft JE, William WJ, *et al.* Pathological response after neoadjuvant chemotherapy in resectable non - small - cell lung cancers: proposal for the use of major pathological response as a surrogate endpoint [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(1): e42 - e50
- Forde PM, Chaft JE, Smith KN, *et al.* Neoadjuvant PD - 1 blockade in resectable lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(21): 1976-1986
- Sau S, Iyer AK. Immunotherapy and molecular role of T - cell in PD - 1 antibody treated resectable lung cancer patients [J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(8): 4682-4685
- Mielgo - Rubio X, Calvo V, Luna J, *et al.* Immunotherapy moves to the early - stage setting in non - small cell lung cancer: emerging evidence and the role of biomarkers [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(11): 3459
- Kris MG, Faivre - Finn C, Kordbacheh T, *et al.* Making checkpoint inhibitors part of treatment of patients with locally advanced lung cancers: the time is now [J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2020, 40: 1-12
- Melosky B, Juergens R, McLeod D, *et al.* Immune checkpoint - inhibitors and chemoradiation in stage III unresectable non - small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2019, 134: 259-267
- Melosky B, Juergens R, Hirsh V, *et al.* Amplifying outcomes: checkpoint inhibitor combinations in first - line non - small cell lung cancer [J]. *Oncologist*, 2020, 25(1): 64-77
- Xia L, Liu Y, Wang Y. PD - 1/PD - L1 blockade therapy in advanced non - small - cell lung cancer: current status and future directions [J]. *Oncologist*, 2019, 24(Suppl 1): S31-S41
- Provencio M, Nadal E, Insa A, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non - small - cell lung cancer (NADIM): an open - label, multicentre, single - arm, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(11): 1413-1422
- West H, McCleod M, Hussein M, *et al.* Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab - paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first - line treatment for metastatic non - squamous non - small - cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open - label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(7): 924-937
- Früh M, Betticher DC, Stupp R, *et al.* Multimodal treatment in operable stage III NSCLC: a pooled analysis on long - term results of three SAKK trials (SAKK 16/96, 16/00, and 16/01) [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(1): 115-123
- Montemuiño S, Dios NR, Martín M, *et al.* High - dose neoadjuvant chemoradiotherapy versus chemotherapy alone followed by surgery in potentially - resectable stage III A - N₂ NSCLC. A multi - institutional retrospective study by the Oncologic Group for the Study of Lung Cancer (Spanish Radiation Oncology Society) [J]. *Rep Pract Oncol Radiother*, 2020, 25(3): 447-455
- 岳东升, 张华天. 非小细胞肺癌术后辅助治疗中国胸外科专家共识(2018版) [J]. *中国肺癌杂志*, 2018, 21(10): 731-737
- Arriagada R, Bergman B, Dunant A, *et al.* Cisplatin - based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non - small - cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(4): 351-360
- Owen D, Chaft JE. Immunotherapy in surgically resectable non - small cell lung cancer [J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(Suppl 3): S404-S411

(收稿日期: 2021-01-13)

(修回日期: 2021-03-19)