



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.02.003

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.02.003>

· 综述与讲座 ·

非小细胞肺癌的靶向治疗和免疫治疗进展

彭文贝 韦晓山 叶琳琳 周琼

[关键词] 非小细胞肺癌; 靶向治疗; 免疫治疗

肺癌是全球最常见、病死率最高的恶性肿瘤,除传统的手术、放疗、化疗外,近 20 年肺癌的治疗发生了巨大变化,针对驱动基因阳性的靶向治疗和针对免疫检查点的免疫治疗显著提高了晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者的生存期。多项临床随机对照试验数据的发布使靶向治疗和免疫治疗在肺癌综合治疗中的地位逐渐提高。如何更加精准地使用靶向治疗和免疫治疗、选择真正获益的患者需要更深入的研究探索。本文从肺癌靶向治疗和免疫治疗的临床研究、精准人群筛选、耐药机制等方面进行综述。

一、NSCLC 的靶向治疗进展

本世纪初,吉非替尼的上市开启了 NSCLC 靶向治疗的新时代。对于驱动基因阳性人群,相比标准化疗,靶向治疗显著延长患者的总生存(OS)期,减少治疗的不良反应,并提高患者的生活质量。靶向治疗的突破性进展改变了晚期肺癌的综合治疗模式。现今治疗前对 NSCLC 患者进行驱动基因突变和重排的检测已被列入指南。检测项目中至少包括表皮生长因子受体(EGFR)基因、间变性淋巴瘤激酶(ALK)基因、ROS-1、RET、MET Exon14 和 BRAF V600E 等^[1]。靶向治疗耐药后则需要再次行活检,并进行基因检测,以明确靶向治疗耐药的机制。

1. EGFR 基因突变

早在 1997 年 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)被用于治疗肺癌,IPASS 研究被认为开启了肺癌靶向治疗的新时代^[2]。自此以后,以 IPASS 研究为代表的多项临床研究充分证明了存在 EGFR 敏感突变的患者

一线使用第 1、2 代 EGFR-TKI 与传统的化疗比较能够显著提高患者的客观缓解率(ORR)和生活质量,显著延长其无进展生存(PFS)期,而野生型患者的 ORR 和 PFS 期则显著差于化疗患者^[2-4]。目前,在我国已经上市的 EGFR-TKI 包括第 1 代的吉非替尼、厄洛替尼和埃克替尼,第 2 代的阿法替尼和达可替尼,以及第 3 代的奥希替尼。既往针对晚期 NSCLC 的研究中,吉非替尼对比厄洛替尼^[5]、吉非替尼对比埃克替尼^[6]的整体治疗效果无差异。阿法替尼作为第 2 代 EGFR-TKI 药物,服用阿法替尼的 NSCLC 患者的 OS 率同第 1 代 TKI 药物比较差异无统计学意义,但药物耐受性明显差于第 1 代^[7],在临床应用中应引起重视。

尽管第 1、2 代 EGFR-TKI 的疗效显著,但其中位 PFS 期仅为 10 个月左右,部分患者不可避免地出现对 EGFR-TKI 耐药。研究表明,最常见的耐药机制是由 20 外显子的 T790M 继发性突变引起。在对第 1、2 代 TKI 耐药的肿瘤组织中,约 2/3 患者存在 T790M 耐药突变^[8]。第 3 代 EGFR-TKI 奥希替尼可特异性地抑制 T790M 突变,从而克服耐药。AURA3 研究结果显示,对非第 3 代 EGFR-TKI 治疗后病情进展并检测到 T790M 阳性的患者,二线治疗采用奥希替尼的疗效显著优于化疗(ORR:71% 比 31%;PFS 期:10.1 个月比 4.4 个月),且不良反应发生率更低,由于奥希替尼的血脑屏障穿透性强,对于颅内转移患者的疗效也较好^[9-10]。基于此,2017 年奥希替尼获批用于 EGFR T790M 突变的转移性 NSCLC 患者的标准二线治疗。FLAURA 研究则是针对 EGFR 敏感突变的晚期 NSCLC 患者一线治疗采用奥希替尼对比第 1 代 EGFR-TKI 治疗的疗效,奥希替尼组 PFS 期显著延长(18.9 个月比 10.2 个月),患者耐受性更好,且对脑转移的患者同样有效^[11],因此,奥希替尼用于一线治疗转移性 EGFR 突变型 NSCLC 患者的优选方案。在 2019 年欧洲肿瘤内科学会(ESMO)大会上,FLARA 研究公布了其最终

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81973990)

作者单位:430022 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院呼吸与危重症医学科

通讯作者:周琼, E-mail:zhouqiong@126.com

OS 期为 38.6 个月,成为首个一线单药治疗 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 时 OS 期超过 3 年的药物。

部分使用第 1、2 代 TKI 治疗后耐药的患者并不存在 T790M 突变,研究认为脱靶耐药的机制如下:(1)旁路信号通路激活,如 c-MET、HER2 扩增,PIK3CA 激活突变等;(2)出现小细胞肺癌(SCLC)转化和上皮-间质转化^[12]。针对旁路激活耐药机制的处理策略多采用 TKI 联合其他靶向药物或小分子抑制剂治疗。对于出现 SCLC 转化患者,可以使用经典的化疗方案。C797S 突变患者则对第 3 代 TKI 奥西替尼也耐药^[13]。由此可见,EGFR-TKI 的耐药机制非常复杂,并非单一机制所致,患者出现 EGFR-TKI 耐药后应重视再次活检,以明确耐药机制,寻找使患者获益的治疗策略。

为了进一步延长患者的 PFS 期,一线治疗中尝试了联合治疗的模式。即在 EGFR-TKI 作为一线治疗的基础上联合化疗或抗血管生成药物等。在 EGFR-TKI 联合贝伐珠单抗的 BELIEF 研究和 JO25567 研究及 EGFR-TKI 联合化疗的 JMIT 研究中,联合方案均显著延长患者的 PFS 期,但并没有 OS 期的获益^[14-16]。而在 NEJ009 研究中,EGFR-TKI 联合化疗不仅显著延长 PFS 期,也显著延长 OS 期,提示 TKI 联合化疗是一种可行的治疗策略^[17]。

2. ALK 基因重排

ALK 基因重排阳性率约 5%,是 NSCLC 中另一个较常见的突变基因。克唑替尼是第 1 代 ALK-TKI,在一线治疗 ALK 阳性 NSCLC 患者的 PROFILE 1014 研究中,与化疗比较,显著延长 PFS 期(10.9 个月比 7.0 个月),从而奠定克唑替尼在 ALK 阳性晚期 NSCLC 中的一线治疗地位^[18]。尽管疗效显著,但克唑替尼多在应用 1 年左右发生耐药。研究显示克唑替尼的耐药机制包括:ALK 酪氨酸激酶结构域获得性突变(约占 20%)、ALK 扩增(约占 8%)、EGFR 旁路的激活、上皮-间质转化、小细胞肺癌转化等^[19]。

第 2 代 ALK-TKI 包括阿莱替尼、色瑞替尼和布加替尼等,被用于治疗克唑替尼耐药后 ALK 阳性 NSCLC 患者。在 ASCEND-4 研究中,色瑞替尼一线治疗 ALK 阳性 NSCLC 患者的 PFS 显著优于化疗(16.6 个月比 8.1 个月)^[20]。在阿莱替尼和克唑替尼头对头比较一线治疗 ALK 阳性晚期 NSCLC 的Ⅲ期临床研究中,阿莱替尼的 PFS 显著优于克唑替尼(34.8 个月比 10.9 个月),阿莱替尼被批准为 ALK 阳性晚期 NSCLC 一线治疗优选药物^[21]。2018 年 ALTA-1L 研究证实布加替尼较克唑替尼一线治疗 ALK 阳性患者的疗效更优^[22]。第 2 代 ALK-TKI 的结构差异导致不同 ALK-TKI 之间的耐药机制各不相同,第 2 代 ALK-TKI 结构域发生突

变的频率更高,突变谱也不同,最常见的耐药突变是 ALK G1202R,并对多种第 2 代 ALK-TKI 耐药。

第 3 代 ALK-TKI 劳拉替尼可以克服所有临床观察到的单一 ALK 耐药突变,包括 G1202R 突变^[23]。目前多项关于劳拉替尼的临床研究正在进行中,期待劳拉替尼的一线治疗策略给患者带来更长的生存获益。

二、NSCLC 的免疫治疗进展

2019 年是免疫联合治疗取得巨大成功的一年。多项Ⅲ期临床研究不同程度地提示化疗与免疫治疗联合可提高 NSCLC 患者的 ORR,显著降低疾病进展和死亡风险,且耐受性良好。驱动基因阴性和靶向治疗失败的患者可选择免疫检查点抑制剂(ICI)和标准的含铂双药治疗^[1]。目前,化疗联合免疫治疗作为驱动基因阴性的晚期 NSCLC 的一线治疗选择已被写入美国国立综合癌症网络(NCCN)指南。现对 ICI、联合治疗、免疫耐药等进行综述。

1. ICI

免疫检查点是免疫细胞上的一个重要“开关”,具有维持免疫系统平衡,负向调控免疫应答的作用,是造成肿瘤免疫逃逸的重要机制。目前备受关注的 ICI 包括细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(CTLA-4)、程序性死亡受体 1(PD-1)/配体(PD-L1)、淋巴细胞活化基因-3(LAG-3)、T 淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白 3(Tim-3)、吡咯胺 2,3-双加氧酶(IDO)等^[24]。

(1)CTLA-4 抑制剂:CTLA-4 抑制剂中的伊匹单抗(Ipilimumab)通过阻断 CTLA-4 和配体 B7-2 结合,引起 T 淋巴细胞活化释放细胞毒性因子达到抑制肿瘤的作用^[25]。在肺癌中,Ipilimumab 单药治疗并未取得明显疗效,更多的临床研究致力于探讨其与化疗或其他免疫疗法联合使用的结果^[26]。一项探讨 Ipilimumab 联合紫杉醇/卡铂进行新辅助化疗的临床研究纳入需要接受术前新辅助化疗的 NSCLC 早期(ⅠB~ⅢA)患者 24 例,该研究并未达到肿瘤相关抗原 T 淋巴细胞反应增加的主要终点,但强调了 Ipilimumab 在 NSCLC 早期的免疫激活特性^[27]。另一项观察紫杉醇加卡铂联合或不联合 Ipilimumab 一线治疗进展期肺鳞癌患者,结果显示,化疗加 Ipilimumab 组并未延长患者的中位 OS 期(13.4 个月比 12.4 个月),两组患者的中位 PFS 期均为 5.6 个月^[28]。

(2)PD-1 抗体:纳武利尤单抗(Nivolumab)作为第一个 PD-1 抗体于 2014 年在日本和美国被批准上市,2018 年 6 月也获中国国家药品监督管理局批准。Nivolumab 在中国的成功获批主要依赖于 Checkmate 078 研究^[29]。此项研究评估了 Nivolumab 和多西他赛治疗含铂双药

化疗治疗后出现疾病进展的ⅢB/Ⅳ期 EGFR 阴性和 ALK 阴性 NSCLC 患者的安全性和疗效,涵盖约 90% 的中国人。Nivolumab 组患者的中位 OS 期显著延长(12.0 个月比 9.6 个月),疾病进展风险降低,两组中位至疾病恶化时间分别为 9.1 个月和 2.2 个月。

帕博利珠单抗(Pembrolizumab)作为 PD-1 的另一种人源化单抗也广泛应用于临床,Keynote-042 研究^[30]共入组 1 274 例 NSCLC 患者,比较 Pembrolizumab 单药与标准铂类化疗治疗局部晚期或转移性 PD-L1 阳性[肿瘤比例评分(TPS)≥1%] NSCLC 患者的疗效,结果显示,在 PD-L1 阳性患者中,Pembrolizumab 显著延长其 OS 期(16.7 个月比 12.1 个月,HR=0.81, P=0.002),PD-L1 高表达亚组获益更明显(HR=0.69, P<0.001)。

(3) PD-L1 抗体:PD-L1 单抗药物阿特珠单抗(Atezolizumab)因在 SCLC 免疫治疗中的疗效备受瞩目。Atezolizumab 联合卡铂和依托泊苷作为一线治疗广泛期 SCLC 化疗患者疗效的 IMpower133 研究结果显示,与安慰剂组比较,Atezolizumab 组患者中位 OS 期延长(12.3 个月比 10.3 个月)^[31],6 个月 PFS 率升高(30.9% 比 22.4%),12 个月 PFS 率增加 1 倍以上(12.6% 比 5.4%)。2019 年 NCCN 最新指南更新中提出,针对广泛期 SCLC,推荐 4 周期的 Atezolizumab 联合卡铂和依托泊苷治疗后 Atezolizumab 维持治疗。

德瓦鲁单抗(Durvalumab)是另一种 PD-L1 的人源 IgG1 单克隆抗体,PACIFIC 研究结果显示,对于Ⅲ期不可切除 NSCLC 患者放化疗后接受 Durvalumab 巩固治疗较对照组相比,中位 PFS 期明显改善(17.2 个月比 5.6 个月),3 年 OS 率也更高(57.0% 比 43.5%)^[32]。

2. 免疫联合治疗

(1) 免疫治疗联合化疗:对于非鳞状细胞的 NSCLC,培美曲塞+卡铂联合或不联合 Pembrolizumab 的研究结果显示,Pembrolizumab 联合化疗组较安慰剂组具有更好的 OS、PFS 及 ORR,且在未接受过 EGFR 和 ALK 靶向治疗的转移性非鳞状 NSCLC 患者中具有可控的安全性。亚组分析结果显示,无论 PD-L1 TPS 评分<1%、1%~49%、还是>50%亚组,Pembrolizumab 组患者均有显著生存获益^[33]。对于鳞状细胞 NSCLC, Pembrolizumab 联合卡铂+紫杉醇或白蛋白紫杉醇和单纯化疗治疗晚期肺鳞癌的 Keynote 407 研究^[34]显示,相比于安慰剂联合化疗,Pembrolizumab 联合卡铂紫杉醇或白蛋白紫杉醇化疗可以显著提高患者的 ORR,延长其 PFS 期和 OS 期。任何水平 TPS 评分的患者均可从 Pembrolizumab 联合化疗中获益,PD-L1 表达越高的患者获益越明显。

(2) 免疫治疗联合放疗:研究发现局部放疗可诱导肿瘤特异性免疫抗原记忆反应,并增加 CD8⁺T 淋巴细胞分泌 γ-干扰素,引起肿瘤细胞 PD-L1 表达上调。免疫治疗能调节免疫反应,使接受放疗的患者产生持续的免疫反应^[35]。

(3) 免疫治疗联合抗血管治疗:在肿瘤微环境中,血管生成因子如血管内皮生长因子(VEGF)、转化生长因子(TGF)-β、成纤维细胞生长因子(FGF)及血小板源生长因子(PDGF)等分泌增加,血管新生同时肿瘤血管异常化也加速。促血管生成因子的分泌可抑制免疫效应,并诱导骨髓来源的抑制性细胞(MDSCs)、肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)及 Treg 等免疫抑制相关细胞生成,打破免疫动态平衡。因此,抗血管生成药物在拮抗 VEGF 过程中,也正向增强免疫效应。IMpower150 评估了 Atezolizumab + 化疗联合或不联合贝伐珠单抗治疗初治Ⅳ期非鳞状细胞 NSCLC 的疗效和安全性^[36]。Atezolizumab 通过阻断 PD-L1 恢复免疫系统的抗肿瘤作用,而贝伐珠单抗通过阻断 VEGF 的免疫抑制作用并促进 T 淋巴细胞在肿瘤组织中的浸润从而提高 Atezolizumab 的疗效。

(4) 免疫治疗联合免疫治疗:CheckMate 227 研究评估了免疫治疗联合免疫治疗对晚期 NSCLC 的疗效^[37],患者被随机分为 4 组:Nivolumab、Nivolumab + Ipilimumab、Nivolumab + 含铂双药化疗、含铂双药化疗组,结果显示,对于肿瘤突变负荷(TMB)高(>10 mut/Mb)的 NSCLC 患者,Nivolumab 联合 Ipilimumab 治疗较化疗具有更多的 PFS 获益,且可提高 ORR,同时安全性可耐受。

3. 免疫治疗生物标志物探索

肺癌免疫治疗需要精准预测疗效的生物标志物筛选出获益人群,但目前临床常见的几项检测指标与疗效的相关性并不高。从已公布的临床研究来看,单一的生物标志物可能难以满足临床需要,联合多项指标检测是未来的趋势。

(1) PD-L1:是目前 NCCN 指南推荐的免疫治疗相关肿瘤学标志物。Keynote-042 研究^[30]结果表明,在 PD-L1 表达率>50%的患者中,Pembrolizumab 一线单药应用较化疗可显著改善患者的 PFS,降低 50%的疾病进展风险(10.3 个月比 6.0 个月,HR=0.50, P<0.001),显著提高 ORR(44.8% 比 27.8%)。基于 Keynote-042 研究结果,美国食品药品监督管理局(FDA)批准对于 PD-L1 表达率≥50%且无明确驱动基因突变的初诊晚期 NSCLC 患者可一线选择 Pembrolizumab。但值得注意的是,即使是 PD-L1 表达阴性的患者仍然对 PD-1/PD-L1 抑制剂有反应^[38],因此,PD-L1 表达并不是最

佳的疗效预测标志物^[39],究其原因可能是 PD-L1 的表达具有瘤内异质性。

(2)TMB:TMB 是近来热门的生物标志物,其定义是通过基因检测体细胞基因编码错误、碱基替换、基因插入或缺失错误的总数量,定量反映肿瘤细胞携带的突变总数量。临床研究发现在高 TMB 肿瘤人群中,免疫治疗的有效性增加,从 PFS 结果来看,在高 TMB (TMB \geq 10 mut/Mb) 人群中,Nivolumab 联合 Ipilimumab 较化疗具有显著的优势^[37]。

(3)其他生物标志物:①肿瘤浸润淋巴细胞(TIL):是进入肿瘤微环境介导抗肿瘤免疫反应的免疫细胞,如细胞毒性 T 淋巴细胞和自然杀伤细胞。研究发现 CD8⁺TIL 数量与 PD-1 抑制剂的疗效具有相关性^[40],但 CD4⁺TIL 数量与 PD-1 抑制剂的疗效未见相关性。关于 TIL 作为免疫治疗预测性生物标志物的研究尚在开展中。②肠道菌群的差异:PD-1/PD-L1 的疗效与肠道内双歧杆菌显著相关,其原因可能是定植在肠道特定区域内的双歧杆菌可调节树突状细胞(DC)的功能或释放可溶性因子,从而系统地发挥作用并改善 DC 功能。关于黑色素瘤的研究发现,免疫疗法有反应的患者肠道中细菌类型更加多样化,而响应和不响应免疫疗法患者体内的肠道细菌类型也存在显著差异^[41],但具体作用机制及该机制是否符合其他类型肿瘤的特点尚待进一步探索和验证。

综上所述,近年来 NSCLC 的靶向治疗和免疫治疗无论是单药还是联合治疗,多项临床研究均取得了显著进展。靶向治疗极大改善了驱动基因阳性 NSCLC 患者的预后,EGFR 突变患者的中位 OS 期达到 50.4 个月,ALK 阳性患者的中位 OS 期达到 89.6 个月,与既往单纯化疗时代的中位 OS 期仅 10 个月左右比较,进步是巨大的。免疫治疗在肿瘤长期控制率方面也取得了突出的疗效。随着基因检测技术的不断发展和进步,有望更清楚地认识肺癌的起源及其微环境,进而得以探索新的靶向治疗/免疫治疗药物及联合/序贯治疗方案。如何避免靶向治疗/免疫治疗的耐药、不良反应及靶向治疗和免疫治疗在早期肺癌治疗领域的应用是未来临床研究的重点方向。只有如此,才能进一步改善 NSCLC 患者预后,延长其生存时间并提高生活质量。

参 考 文 献

- [1] Doroshow DB, Herbst RS. Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in 2018[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(4): 569-570.
- [2] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma[J]. N Engl J Med, 2009, 361(10): 947-957.
- [3] Rossi A, Pasquale R, Esposito C, et al. Should epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors be considered ideal drugs for the treatment of selected advanced non-small cell lung cancer patients? [J]. Cancer Treat Rev, 2013, 39(5): 489-497.

- [4] Ke EE, Wu YL. EGFR as a Pharmacological Target in EGFR-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer: Where Do We Stand Now? [J]. Trends Pharmacol Sci, 2016, 37(11): 887-903.
- [5] Kim ST, Uhm JE, Lee J, et al. Randomized phase II study of gefitinib versus erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer who failed previous chemotherapy[J]. Lung Cancer, 2012, 75(1): 82-88.
- [6] Shi Y, Zhang L, Liu X, et al. Icotinib versus gefitinib in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (ICOGEN): a randomised, double-blind phase 3 non-inferiority trial[J]. Lancet Oncol, 2013, 14(10): 953-961.
- [7] Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(2): 213-222.
- [8] Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers[J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(8): 2240-2247.
- [9] Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer[J]. N Engl J Med, 2017, 376(7): 629-640.
- [10] Ballard P, Yates JW, Yang Z, et al. Preclinical comparison of osimertinib with other EGFR-TKIs in EGFR-mutant NSCLC brain metastases models, and early evidence of clinical brain metastases activity[J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(20): 5130-5140.
- [11] Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. N Engl J Med, 2018, 378(2): 113-125.
- [12] Cortinovis D, Abbate M, Bidoli P, et al. Targeted therapies and immunotherapy in non-small-cell lung cancer [J]. Ecanermedscience, 2016, 23(10): 648.
- [13] Thress KS, Paweletz CP, Felip E, et al. Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M[J]. Nat Med, 2015, 21(6): 560-562.
- [14] Rosell R, Dafni U, Felip E, et al. Erlotinib and bevacizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer and activating EGFR mutations (BELIEF): an international, multicentre, single-arm, phase 2 trial[J]. Lancet Respir Med, 2017, 5(5): 435-444.
- [15] Seto T, Kato T, Nishio M, et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (J025567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(11): 1236-1244.
- [16] Cheng Y, Murakami H, Yang PC, et al. Randomized Phase II Trial of Gefitinib With and Without Pemetrexed as First-Line Therapy in Patients With Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer With Activating Epidermal Growth Factor Receptor Mutations [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(27): 3258-3266.
- [17] Hosomi Y, Morita S, Sugawara S, et al. Gefitinib Alone Versus Gefitinib Plus Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer With Mutated Epidermal Growth Factor Receptor: NEJ009 Study [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(2): 115-123.
- [18] Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer [J]. N Engl J Med, 2014, 371(23): 2167-2177.
- [19] Crystal AS, Shaw AT, Sequist LV, et al. Patient-derived models of acquired resistance can identify effective drug combinations for cancer [J]. Science, 2014, 346(6216): 1480-1486.
- [20] Soria JC, Tan DSW, Chiari R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study [J]. Lancet, 2017, 389(10072): 917-929.
- [21] Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer [J]. N Engl J Med, 2017, 377(9): 829-838.
- [22] Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer [J]. N Engl J Med, 2018, 379(21): 2027-2039.
- [23] Zou HY, Friboulet L, Kodack DP, et al. PF-06463922, an ALK/ROS1 Inhibitor, Overcomes Resistance to First and Second Generation ALK Inhibitors in Preclinical Models [J]. Cancer Cell, 2015, 28(1): 70-81.
- [24] Gubin MM, Zhang X, Schuster H, et al. Checkpoint blockade cancer immunotherapy targets tumour-specific mutant antigens [J]. Nature, 2014, 515(7528): 577-581.
- [25] Cameron F, Whiteside G, Perry C. Ipilimumab: first global approval [J]. Drugs, 2011, 71(8): 1093-1104.



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.02.004

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.02.004

· 综述与讲座 ·

晚期肺癌的联合治疗现状及进展

罗虎 胡雪婷 王康 周向东

[关键词] 肺癌; 晚期; 联合治疗

肺癌是全球恶性肿瘤相关性死亡的首要病因,也是中国发病率和死亡率均居首位的肿瘤^[1]。肺癌分为非小细胞肺癌(NSCLC,约占80%~85%)和小细胞肺癌(SCLC,约占15%~20%)。大部分患者就诊时已属于晚期^[2]。对于多数晚期肺癌患者而言,传统化疗仍然是其治疗的基础。随着精准治疗时代的到来及靶向治疗、免疫治疗的兴起,针对晚期肺癌的治疗方案逐渐多元化,单用化疗已经不能使肺癌患者获益达最大化,联合治疗成为晚期肺癌治疗的重要手段。本文分别对晚期 NSCLC 和 SCLC 的联合治疗现状和进展作简要综述。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81702293);陆军军医大学临床医学科研人才培养项目(2018XLC2002)

作者单位:400030 重庆,陆军军医大学第一附属医院呼吸与危重症医学科

通讯作者:周向东, E-mail: xiangdongzhou@126.com

一、非小细胞肺癌的联合治疗

1. 以化疗为基础的联合治疗

(1)化疗联合抗肿瘤血管生成治疗:血管生成是肿瘤发生、生长和转移的必经过程,也是其重要的生物学标志之一。血管内皮生长因子(VEGF)是血管生成的主要调节分子,VEGF 表达增加往往提示预后不佳,因此,VEGF 通路抑制剂也成为抗肿瘤治疗的武器之一^[3]。基于欧美人群的 E4599 研究显示,与紫杉醇/卡铂化疗比较,贝伐珠单抗+紫杉醇/卡铂使患者中位总生存(OS)期从 10.3 个月延长至 12.3 个月($HR=0.79$, $P=0.003$),并首次显示晚期肺癌患者可生存 1 年以上;两组的中位无进展生存(PFS)期分别为 4.5 个月和 6.3 个月($HR=0.66$, $P<0.001$)^[4]。基于中国人群的 BEYOND 研究结果显示,紫杉醇/卡铂组与贝伐珠单抗+紫杉醇/卡铂组患者的中位 OS 期分别为 17.7 个月

- [26] Hellmann MD, Rizvi NA, Goldman JW, et al. Nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 012): results of an open-label, phase 1, multicohort study [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(1): 31-41.
- [27] Yi JS, Ready N, Healy P, et al. Immune Activation in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy Plus Ipilimumab [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(24): 7474-7482.
- [28] Govindan R, Szczesna A, Ahn MJ, et al. Phase III Trial of Ipilimumab Combined With Paclitaxel and Carboplatin in Advanced Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(30): 3449-3457.
- [29] Wu YL, Lu S, Cheng Y, et al. Nivolumab Versus Docetaxel in a Predominantly Chinese Patient Population With Previously Treated Advanced NSCLC: CheckMate 078 Randomized Phase III Clinical Trial [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(5): 867-875.
- [30] Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2019, 393(10183): 1819-1830.
- [31] Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(23): 2220-2229.
- [32] Gray JE, Villegas A, Daniel D, et al. Three-Year Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC: Update from PACIFIC [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, pii: S1556-0864(19)33529-4.
- [33] Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(22): 2078-2092.
- [34] Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy

- for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(21): 2040-2051.
- [35] Demaria S, Coleman CN, Formenti SC. Radiotherapy: Changing the Game in Immunotherapy [J]. *Trends Cancer*, 2016, 2(6): 286-294.
- [36] Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(24): 2288-2301.
- [37] Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(22): 2093-2104.
- [38] Carbone L, Pilotto S, Milella M, et al. Differential Activity of Nivolumab, Pembrolizumab and MPDL3280A according to the Tumor Expression of Programmed Death-Ligand-1 (PD-L1): Sensitivity Analysis of Trials in Melanoma, Lung and Genitourinary Cancers [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0130142.
- [39] Meng X, Huang Z, Teng F, et al. Predictive biomarkers in PD-1/PD-L1 checkpoint blockade immunotherapy [J]. *Cancer Treat Rev*, 2015, 41(10): 868-876.
- [40] Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance [J]. *Nature*, 2014, 515(7528): 568-571.
- [41] Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients [J]. *Science*, 2018, 359(6371): 97-103.

(收稿日期:2020-02-11)

(本文编辑:周三凤)