

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.02.001
文章编号: 1005-8982 (2024) 02-0001-05

专家述评

非小细胞肺癌新辅助免疫治疗 在临床中的应用进展*

李鹏飞, 韩天赐

[辽宁省肿瘤医院(中国医科大学肿瘤医院)胸外科, 辽宁 沈阳 110042]



专家介绍 李鹏飞, 中共党员, 大连理工大学附属肿瘤医院(辽宁省肿瘤医院)胸外科四病区·食管肿瘤病区带组组长。医学博士、副主任医师、副教授、硕士研究生导师。中国抗癌协会食管癌专委会青年委员会委员、辽宁省细胞生物学学会分子诊断专业委员会常委、辽宁省生命科学学会肺癌专业委员会青委会常委、辽宁省细胞生物学学会食管癌专业委员会秘书、辽宁省细胞生物学学会肿瘤多学科协作诊疗专业委员会理事等。担任《临床军医杂志》《中国临床实用医学》《黑龙江医学》等编委。在肺癌、食管癌、纵隔肿物的综合治疗方面能力突出。发表科研论文8篇, SCI收录5篇。

摘要: 肺癌的发病率和病死率普遍较高, 严重威胁大众身体健康。目前, 手术仍然是对能够切除的非小细胞肺癌(NSCLC)的良好干预策略。免疫检测点类的抑制药物的出现极大程度上改变了NSCLC的干预效果。随着研究深入, 免疫检查点抑制剂在治疗NSCLC的安全性和可行性方面也有着优异的表现, 但仍缺乏远期预后评估, 以及公认合理的治疗方案和疗程等。该文将阐述新辅助免疫治疗可切除的NSCLC的发展过程、作用机制及研究现状。

关键词: 非小细胞肺癌; 新辅助免疫治疗; 新辅助化疗; 免疫检查点抑制剂
中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A

Advances in the application of neoadjuvant immunotherapy for non-small cell lung cancer*

Li Peng-fei, Han Tian-ci

[Department of Thoracic Surgery, Liaoning Cancer Hospital (Cancer Hospital of China Medical University), Shenyang, Liaoning 110042, China]

Abstract: The incidence and mortality of lung cancer are generally high, which severely threatens the public health. Surgery remains an excellent intervention strategy for resectable non-small cell lung cancer (NSCLC). The emergence of immune checkpoint inhibitors has greatly changed the intervention effectiveness of NSCLC. As demonstrated by in-depth studies, immune checkpoint inhibitors exhibit high safety and feasibility in the treatment of NSCLC. However, there is still a lack of long-term evaluation of these drugs and consensus on the treatment

收稿日期: 2023-09-07

* 基金项目: 辽宁省博士启动基金(No:2019-BS-296); 辽宁省肿瘤医院-大连理工大学“医-工交叉研究基金”(No:LD202207)

[通信作者] 韩天赐, E-mail: hantianci@cancerhosp-ln-cmu.com

regimens and the course of treatment. This review will elucidate the development, mechanism and research status of the neoadjuvant immunotherapy for resectable NSCLC.

Keywords: non-small cell lung cancer; neoadjuvant immunotherapy; neoadjuvant chemotherapy; immune checkpoint inhibitor

2023年世界卫生组织国际癌症研究机构公布的数据显示,虽然肺癌的发病率已降至全球第2位,但病死率仍居首位^[1]。2022年全球100多万人死于肺癌,其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占85%。而肺癌在我国的发病率和病死率仍居第一^[2]。

1 新辅助免疫治疗NSCLC的作用机制

1.1 新辅助免疫作用机制

19世纪90年代早期,全球首次出现了一种肉瘤治疗的免疫疗法,其方法涉及使用灭活菌毒素^[3]。不久之后的研究揭示了一类免疫检查点(immune checkpoint, ICI)受体,这些受体通常存在于T细胞,能够抵抗激发过度的免疫功能。ICI抗癌治疗策略引入的作用是诱导有效的免疫应答,从而促进长期的抗肿瘤效果。最新临床研究已经明确,应用ICI治疗的患者能够获得更高的疾病缓解率和更好的结果^[4-7]。程序形式细胞死亡蛋白-1(programmed cell death protein-1, PD-1)或程序形式死亡配体-1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)、具有细胞毒性的T淋巴细胞具体抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4)为最常见的免疫检查点受体^[8-9]。

自身免疫系统的应答是通过T细胞与肿瘤细胞互相作用后,生成互相制衡的细胞活化与抑制信号激发。CTLA-4和PD-L1为两类分布在T细胞上的免疫应答受体。CTLA-4为其中一类共刺激分子,表达在T细胞表面上,起到抑制和抵抗CD28的作用。CD28是从根本上调控T细胞活化的诱导期的一类激活态T细胞共刺激受体。有研究用药物抑制CTLA-4,主要使CTLA-4受体竞争性结合,不再抑制CD28,激活肿瘤特异性T细胞,实现抑制肿瘤的目的^[10]。另一类免疫应答受体PD-1,属于免疫球蛋白(Immunoglobulin, IG)B7-CD28家族,包含PD-L1和PD-L2 2个配体。其中,PD-L1是最主要的配体,在多种恶性肿瘤中高表达,包括食管癌^[11-12]。恶性肿瘤的发生多起因于肿瘤发生免疫逃逸,即PD-L1与

PD-1结合,逃避了PD-1路径上的免疫检查点,激活了T细胞的程序化死亡。若要提升内因性抗肿瘤免疫活性,可阻断PD-1/PD-L1信号传输途径,从而逆转肿瘤免疫微环境^[13-14]。

1.2 辅助免疫治疗加化疗机制分析

化疗是对癌症进行干预的有效手段之一,其通过摧毁肿瘤细胞来减轻肿瘤负担,最终实现治疗目标。近年来免疫药物逐渐应用于癌症的治疗。癌症患者通过化疗干预,细胞发生突变,出现抗原点,通过相关作用的干预,提高免疫治疗的效果^[15-16]。部分药物能够促进细胞的死亡,激活机体的免疫反应,这些化疗药物还可以影响肿瘤细胞组织相容类型复合体I的形成,对相关因子的生成形成干扰,影响体内T细胞数量^[16]。因此,联合新辅助免疫治疗与化疗可能更有利于激活人体免疫系统。相比单独应用,这种联合治疗策略可能具有更显著的抗肿瘤效果。

2 新辅助免疫治疗方案

2.1 PD-1单抗

2.1.1 Pembrolizumab 在2019年,EICHHORN等^[17]启动了NEOMUN研究,该研究的目标是探讨II~III A期可切除NSCLC患者的治疗方案。在NEOMUN研究中,患者首先接受2个疗程的Pembrolizumab诱导治疗,然后进行手术切除,紧接着继续接受辅助化疗和/或放疗。虽然该研究仅有15例患者,但所有患者都成功进行R0切除手术。然而,由于治疗相关的不良事件(treatment-related adverse event, TRAE),其中3例患者免疫治疗过程中断。值得一提的是,其中2例患者分别实现了主要病理缓解(major pathological remission, MPR)和病理完全缓解(pathological complete response, pCR)^[18]。

同时,TONG等^[19]在2019年进行的TOP1501研究中进行了II期试验,30例NSCLC患者均处于IB~III A期且可以接受手术切除。这些患者在手术前接受2个疗程Pembrolizumab新辅助治疗,术后继续接受4个疗程的Pembrolizumab辅助治疗。最终,22例

患者成功地进行了R0切除手术,其中11例患者肿瘤缩小,但有5例患者因病情进展无法进行手术切除。>50%患者实现了肿瘤病理缓解,占入组患者的80%,且28%患者达到MPR,12%患者达到pCR。

2.1.2 Nivolumab 在2018年,FORDE等^[20]首次发表了有关新辅助免疫治疗在NSCLC中应用的CheckMate-159研究,旨在评估PD-1药物Nivolumab新辅助治疗的可行性和安全性。这项研究纳入了22例未经治疗、可切除的I~III A期NSCLC患者。20例患者手术前予以Nivolumab干预措施;1例患者由于治疗过程中出现3级肺炎,接受1个疗程的Nivolumab治疗后即进行手术干预。结果发现患者的耐受程度相对较好,而且负面反应的发生率仅为23%(5/22),其中3级不良反应仅1例,且未影响手术进程。此外,高达45%(9/20)患者的肿瘤病理达到MPR,其中3例患者达到pCR,在术后12个月的中位随访时间中,80%(16/20)患者无明显复发。

NEOSTAR临床试验对比患者接受新辅助免疫单药与双免疫药物治疗NSCLC的疗效^[21]。这项试验共纳入44例I~III A期NSCLC患者,23例实施Nivolumab干预对策,21例实施Nivolumab和Ipilimumab干预措施。Nivolumab组、Nivolumab+Ipilimumab组分别有13%和5%患者发生了治疗相关的3、4级不良反应。39例实施手术干预(Nivolumab组22例,Nivolumab+Ipilimumab组17例),术后Nivolumab组、Nivolumab+Ipilimumab组的MPR率分别为17%和33%,pCR率分别为9%和29%,提示联合用药更优。

NADIM是首个研究可切除III A期NSCLC患者的新辅助免疫治疗联合化疗效果的试验^[22]。该研究采用了开放性、多中心、II期的设计,共有46例潜在可切除的III A期NSCLC患者参与。这些患者接受紫杉醇、卡铂、Nivolumab治疗,共3个疗程。在治疗过程中,14例患者经历治疗相关的3、4级不良反应,但未出现手术延迟或死亡事件,进一步证实联合治疗方案的安全性。最终,89%患者(41/46)成功进行根治手术切除,而令人鼓舞的是,83%患者达到MPR,其中59%患者达到pCR。此外,77%患者无进展生存期达术后24个月,进一步证实新辅助免疫治疗联合化疗的可行性。

2.1.3 Sintilimab GAO等^[23]在中国医学科学院肿瘤医院进行了一项新辅助免疫药物Sintilimab治

疗NSCLC患者的临床试验。该研究纳入40例I A~III B期NSCLC患者。Sintilimab治疗2个疗程后,4例患者发生≥3级不良反应。随后,37例患者行根治性手术治疗,没有因此手术延迟。术后病理结果显示,40.5%(15/37)患者达到MPR,16.2%(6/37)患者达到pCR。值得注意的是,与腺癌相比,鳞癌患者疗效更好;而且MPR与肿瘤相关代谢摄取数值减少有关。

另一方面,上海肺科医院的ZHANG等^[24]发布了一项化疗联合Sintilimab新辅助治疗的临床试验结果。这项试验纳入了50例III A期NSCLC患者。这些患者在接受2~4周期的新辅助治疗后,46%(23/50)患者出现部分缓解,48%(24/50)患者病情稳定。30例患者接受R0切除手术,43%(13/30)达到MPR,20%(6/30)达到pCR。该研究进一步证明新辅助治疗策略在NSCLC患者中有潜在效益。

2.1.4 Toripalimab联合化疗 目前针对NSCLC的Toripalimab暂未获批。但在2021年Toripalimab应用于可切除、III A期或T₃、₄N₂ III B期NSCLC的II期试验共纳入33例患者进行3个疗程的Toripalimab联合化疗^[25]。29例行R0切除手术的患者中,20例达MPR,15例达到pCR,24例患者术后TNM分期较术前下降。

2.2 以PD-L1为靶点的新辅助免疫治疗

2.2.1 Atezolizumab 2021年报道的LCMC3试验,对NSCLC患者应用PD-L1单抗Atezolizumab新辅助治疗进行II期临床研究,共纳入181例未经治疗的I B~III B期NSCLC患者,Atezolizumab干预2个疗程后实施手术^[26]。研究结果表明,新辅助免疫干预的不良反​​应少,发生≥3级不良反应的患者仅有11例(6%),无手术延迟患者。88%(159/181)患者接受了手术治疗,其中R0完全切除率为91%(145/159),R1切除率为4%(7/159),R2切除率为4%(7/159)。有驱动基因突变的患者占9%(15/159)。在无驱动基因突变的144例患者中,20.8%(30/144)达到MPR,其中33.3%(10/30)达到pCR。I、II期患者1年生存率为92%,无病生存率为85%;III期患者1年生存率为95%,无病生存率为85%^[26]。这些数据表明,不同病情程度患者均在新辅助治疗中表现出良好的生存结果,为这一治疗策略的有效性提供有力的支持。之后发表的分析结果也显示,PD-L1表达率≥50%患者中,33%达到MPR;而在PD-L1表达率<50%患者中,仅有11%达到MPR^[27]。

2.2.2 Durvalumab ACTS-30单臂 I B期临床试验共纳入26例NSCLC患者,其中24例为Ⅲ期潜在可手术NSCLC患者^[28]。Durvalumab化疗、放疗新辅助治疗后,仅有16.7%(4/24)患者出现3、4级不良反应,无死亡患者,表明联合方案具有安全性和可靠性。目前18例行手术治疗,14例达到MPR,7例达到pCR,进一步证实了该方案的有效性。

3 新辅助免疫治疗存在的问题

在CheckMate-159试验中,2例患者接受新辅助免疫治疗后影像检查提示肿瘤较前增大,初步评估为肿瘤进展,但是术后病理证实为MPR和pCR,提示在免疫治疗过程中有假性进展,这可能是由于较多的淋巴细胞浸润在肿瘤周围,导致影像学显示肿瘤增大进而评估为进展的假象,但是假性进展的患者仍可从后续的免疫治疗中获益^[29]。然而,也有极少数患者在治疗后出现影像学或临床症状的迅速恶化,被称为超进展。这些患者不适合继续接受免疫治疗,需寻求其他治疗。这种超进展的发生需要更深入的研究和策略来识别和处理。当可切除NSCLC患者出现影像学进展时,由于可能存在假性进展,此时误判可能会导致手术延误,甚至使患者失去手术机会。所以在临床工作中,医师如何正确判断和鉴别假性进展和超进展将决定患者的治疗策略,进而影响患者预后^[30-31]。

目前,关于可切除NSCLC患者的新辅助免疫治疗的Ⅲ期相关试验正在探究中,对免疫检测位点抑制药物的方式还需进一步探究及分析。相关试验主要是2~4个疗程的干预方法,例如LCMC3试验^[17]和NEOMUN试验^[32]中,受试者接受2个疗程的免疫检查点抑制剂,而在NADIM试验中,受试对象接受3个疗程的治疗。这种多样性反映了新辅助免疫治疗方案和疗程选择的灵活性。然而,如何在手术时机和治疗效果之间找到最佳平衡,最大程度地满足患者需求,仍需要更深入的研究和讨论,以便为患者提供最佳的医疗服务。

4 总结与展望

新辅助免疫治疗在NSCLC中已显示出其有效性和安全性。然而,研究人员也提出了一些新的挑战,如免疫治疗方案和手术时机的选择,以及如何有效区分假性进展和超进展。未来,随着免疫治疗

的基础理论及临床实践探究,这种方式会发挥重要作用。目前,研究人员正在努力建立NSCLC细胞特异性的免疫检测,以期改善患者的免疫疗效。此外,更多的细胞和分子等多学科研究也将有助于更好地了解NSCLC,并且探究出更有效、安全的综合治疗方法。免疫治疗可能是NSCLC患者的辅助治疗方式之一,为患者带来更长的生存期和更好的疗效。

参考文献:

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, WAGLE N S, et al. Cancer statistics, 2023[J]. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73(1): 17-48.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2022[J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(1): 7-33.
- [3] COLEY W B. II. Contribution to the knowledge of sarcoma[J]. *Ann Surg*, 1891, 14(3): 199-220.
- [4] VRÁNA D, MATZENAUER M, NEORAL Č, et al. From tumor immunology to immunotherapy in gastric and esophageal cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 20(1): 13.
- [5] SIMSEK M, TEKIN S B, BILICI M. Immunological agents used in cancer treatment[J]. *Eurasian J Med*, 2019, 51(1): 90-94.
- [6] DALL'OLIO F G, MARABELLE A, CARAMELLA C, et al. Tumour burden and efficacy of immune-checkpoint inhibitors[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(2): 75-90.
- [7] BRUNI D, ANGELL H K, GALON J. The immune contexture and Immunoscore in cancer prognosis and therapeutic efficacy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(11): 662-680.
- [8] ULAS E B, DICKHOFF C, SCHNEIDERS F L, et al. Neoadjuvant immune checkpoint inhibitors in resectable non-small-cell lung cancer: a systematic review[J]. *ESMO Open*, 2021, 6(5): 100244.
- [9] ROWSHANRAVAN B, HALLIDAY N, SANSOM D M. CTLA-4: a moving target in immunotherapy[J]. *Blood*, 2018, 131(1): 58-67.
- [10] TWOMEY J D, ZHANG B L. Cancer immunotherapy update: FDA-approved checkpoint inhibitors and companion diagnostics[J]. *AAPS J*, 2021, 23(2): 39.
- [11] LI X L, SHAO C S, SHI Y F, et al. Lessons learned from the blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 31.
- [12] PICO de COAÑA Y, CHOUDHURY A, KIESSLING R. Checkpoint blockade for cancer therapy: revitalizing a suppressed immune system[J]. *Trends Mol Med*, 2015, 21(8): 482-491.
- [13] AI L Y, XU A T, XU J. Roles of PD-1/PD-L1 pathway: signaling, cancer, and beyond[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1248: 33-59.
- [14] JIANG X J, WANG J, DENG X Y, et al. Role of the tumor microenvironment in PD-L1/PD-1-mediated tumor immune escape[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 10.
- [15] BROWN J S, SUNDAR R, LOPEZ J. Combining DNA damaging therapeutics with immunotherapy: more haste, less speed[J]. *Br J Cancer*, 2018, 118(3): 312-324.

- [16] HATO S V, KHONG A, de VRIES I J M, et al. Molecular pathways: the immunogenic effects of platinum-based chemotherapeutics[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(11): 2831-2837.
- [17] EICHHORN F, KLOTZ L V, BISCHOFF H, et al. Neoadjuvant anti-programmed death-1 immunotherapy by pembrolizumab in resectable nodal positive stage II/IIIa non-small-cell lung cancer (NSCLC): the NEOMUN trial[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 413.
- [18] EICHHORN F, KLOTZ L V, KRIEGSMANN M, et al. Neoadjuvant anti-programmed death-1 immunotherapy by pembrolizumab in resectable non-small cell lung cancer: first clinical experience[J]. *Lung Cancer*, 2021, 153: 150-157.
- [19] TONG B C, GU L, WANG X F, et al. Perioperative outcomes of pulmonary resection after neoadjuvant pembrolizumab in patients with non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2022, 163(2): 427-436.
- [20] FORDE P M, CHAFT J E, SMITH K N, et al. Neoadjuvant PD-1 blockade in resectable lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(21): 1976-1986.
- [21] CASCONI T, WILLIAM W N Jr, WEISSFERDT A, et al. Neoadjuvant nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in operable non-small cell lung cancer: the phase 2 randomized NEOSTAR trial[J]. *Nat Med*, 2021, 27(3): 504-514.
- [22] 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.
- [23] GAO S G, LI N, GAO S Y, et al. Neoadjuvant PD-1 inhibitor (Sintilimab) in NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(5): 816-826.
- [24] ZHANG P, DAI J, SUN F H, et al. Neoadjuvant sintilimab and chemotherapy for resectable stage IIIA non-small cell lung cancer[J]. *Ann Thorac Surg*, 2022, 114(3): 949-958.
- [25] ZHAO Z R, YANG C P, CHEN S, et al. Phase 2 trial of neoadjuvant toripalimab with chemotherapy for resectable stage III non-small-cell lung cancer[J]. *Oncoimmunology*, 2021, 10(1): 1996000.
- [26] LEE J, CHAFT J, NICHOLAS A, et al. PS01.05 surgical and clinical outcomes with neoadjuvant atezolizumab in resectable stage IB-IIIB NSCLC: LCMC3 trial primary analysis[J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2021, 16(3): S59-S61.
- [27] CARBONE D, LEE J, KRIS M, et al. OA06.06 clinical/biomarker data for neoadjuvant atezolizumab in resectable stage IB-IIIB NSCLC: primary analysis in the LCMC3 study[J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2021, 16(3): S115-S116.
- [28] HONG M H, AHN B, KIM H R, et al. FP03.02 interim analysis of neoadjuvant chemoradiotherapy and durvalumab for potentially resectable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2021, 16(3): S194-S195.
- [29] GETTINGER S, HORN L, JACKMAN D, et al. Five-Year Follow-Up of nivolumab in previously treated advanced Non-Small-Cell lung cancer: results from the CA209-003 study[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(17): 1675-1684.
- [30] CHAFT J E, RUSCH V, GINSBERG M S, et al. Phase II trial of neoadjuvant bevacizumab plus chemotherapy and adjuvant bevacizumab in patients with resectable nonsquamous non-small-cell lung cancers[J]. *J Thorac Oncol*, 2013, 8(8): 1084-1090.
- [31] FERRARA R, MEZQUITA L, TEXIER M, et al. Hyperprogressive disease in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with PD-1/PD-L1 inhibitors or with single-agent chemotherapy[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(11): 1543-1552.
- [32] PROVENCIO-PULLA M, NADAL-ALFORJA E, COBO M, et al. Neoadjuvant chemo/immunotherapy for the treatment of stages IIIA resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): a phase II multicenter exploratory study-NADIM study-SLCG [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15_suppl): 8521.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 李鹏飞, 韩天赐. 非小细胞肺癌新辅助免疫治疗在临床中的应用进展[J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34(2): 1-5.

Cite this article as: LI P F, HAN T C. Advances in the application of neoadjuvant immunotherapy for non-small cell lung cancer[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(2): 1-5.