

最新：中国非小细胞肺癌免疫检查点抑制剂治疗专家共识

摘要

非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）是肺癌最常见的病理类型。晚期 NSCLC 的系统性抗肿瘤治疗经历了化疗、靶向治疗及免疫治疗的变革，患者总体生存时间不断延长。免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors, ICIs），尤其是程序性死亡分子-1(programmed cell death protein 1, PD-1)/程序性死亡分子配体-1(programmed death-ligand 1, PD-L1)抗体已成为表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor, EGFR）/间变性淋巴瘤激酶（anaplastic lymphoma kinase, ALK）阴性晚期 NSCLC 一线及二线的标准治疗和局部晚期 NSCLC 同步放化疗后标准治疗，并在辅助/新辅助治疗中显示出可喜的结果，改变了 NSCLC 整体治疗格局。随着越来越多的 ICIs 在国内获批肺癌适应证，中国临床肿瘤学会（Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO）NSCLC 专家委员会牵头，组织该领域的专家，结合 2019 年版专家共识，参考最新国内外文献、临床研究数据及系统评价，在专家共同讨论的基础上，达成统一意见并制定、更新本共识，为国内同行更好地应用 ICIs 治疗 NSCLC 提供参考意见。

1. 前言

肺癌是全球发病率第二、死亡率第一的恶性肿瘤[1,2] 据 2020 年全球肿瘤流行病学统计数据 GLOBOCAN 分析报告显示，全球肺癌新发例数达 220.7 万，仅次于乳腺癌；死亡例数达 179.6 万，居各癌种首位。在我国，

肺癌不仅是发病率第一，也是死亡率第一的恶性肿瘤[2,3] 2020年我国肺癌预估新发病例达81.6万，占有所有新发癌症的17.9%，死亡例数达71.5万，占癌症总死亡人数的23.8%[4] 按年龄标化率（age standardized rate, ASR）预测，2020年我国肺癌男女发病率分别为ASR 47.8/10万和22.8/10万，死亡率分别为ASR 41.8/10万和19.7/10万[4] 肺癌可分为非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）和小细胞肺癌两大病理组织学类型，其中NSCLC最为常见，占有所有肺癌的85%[5]。对于驱动基因阴性晚期NSCLC，传统含铂双药化疗的中位无进展生存期（median progression free survival, mPFS）仅4个月-6个月，中位总生存期（median overall survival, mOS）仅10个月-12个月[6-9]而免疫治疗能为驱动基因阴性的晚期NSCLC带来生存获益。研究者[10]预测，免疫治疗的出现将会进一步改善肺癌患者的生存结局，尤其是驱动基因突变阴性晚期NSCLC。

免疫治疗自20世纪90年代问世以来，已在癌症治疗领域取得了突破性进展，2013年被《Science》杂志评为年度十大科学突破之首[11] 美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）与中国国家药品监督管理局（National Medical Products Administration, NMPA）相继于2015年和2018年批准首个免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors, ICIs）用于肺癌治疗。随着越来越多的ICIs在我国获批肺癌适应证，免疫治疗在肺癌治疗领域的应用逐步普及。在临床实践中，如何选择优势人群、确定治疗方案、评估疗效、处理不良反应（adverse event, AE）以及考量药物使用禁忌证等方面的临床标准仍需不断完善。因此，中国临床肿瘤学会（Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO）NSCLC专家委员会牵头，组

织肺癌领域的专家，在参考最新的国内外文献、临床研究数据及系统评价、在专家共同讨论的基础上，形成共识并更新《中国非小细胞肺癌免疫检查点抑制剂治疗专家共识（2020年版）》，供国内同行参考，以期进一步规范 NSCLC 免疫治疗的临床实践。

2. 肿瘤的免疫逃逸机制

2.1 机体正常的免疫监视

在正常生理状态下，免疫系统具有“监视功能”，可精确识别“非己”成分；免疫系统可清除入侵的微生物，排斥异体移植物，还能察觉并消灭肿瘤细胞。随着免疫学研究的深入，已经证实，T 淋巴细胞介导的细胞免疫是抗肿瘤免疫的主要机制。肿瘤细胞产生的新抗原被抗原递呈细胞（antigen presenting cells, APCs）摄取并加工处理，并以抗原肽-主要组织相容性复合体（major histocompatibility complex, MHC I 类/II 类分子复合物的形式由 APCs 提呈给 T 细胞，使得 T 细胞活化、增殖、分化成肿瘤抗原特异性细胞毒性 T 细胞（cytotoxic T cell, CTL）。随后 CTL 迁移并浸润肿瘤床，并通过 T 细胞受体（T cell receptor, TCR）和抗原肽-MHC I 类分子复合物之间的相互作用，特异性识别并杀死肿瘤细胞。肿瘤细胞凋亡后会释放更多的肿瘤相关抗原，进一步激活更多的 T 细胞以进一步杀伤肿瘤 [12]

2. 2肿瘤的免疫逃逸机制和相应的治疗策略

正常情况下，机体免疫监视功能可识别并清除癌变的细胞，但肿瘤细胞有多种方法逃避免疫系统监视，最终导致肿瘤的发生和发展。肿瘤免疫逃逸机制大致可分为以下三个方面[13] ①免疫检查点：肿瘤细胞除了表达可被免疫系统识别的某些特殊抗原，还可表达多种免疫抑制性配体，与T细胞表达的抑制性受体[程序性死亡分子-1(programmed cell death protein 1, PD-1)、LAG-3、TIM-3、TIGIT、VISTA、CD244等]结合，这些共抑制分子会抑制T细胞功能。可通过阻断共抑制信号解除对T细胞的活化和增殖的抑制，从而杀死肿瘤细胞[13] ②抗原性丧失：肿瘤细胞通过丧失特异性抗原的表达来避开免疫系统的识别，从而躲避免疫系统的监视。可通过细胞工程技术改造免疫细胞，使之可以识别肿瘤细胞表面的其他特定“非己”抗原而杀死肿瘤细胞[14,15] ③免疫抑制微环境：在实体肿瘤组织内，存在多种负性调节的细胞和细胞因子，共同构成了肿瘤组织周围的免疫抑制性微环境。可通过调节免疫细胞及其分泌因子，促进血管生成等多重参与肿瘤微环境的因素实现免疫治疗[16]

3. 免疫检查点抑制剂

T细胞活化时，相应共抑制信号通路的免疫检查点，包括PD-1/程序性死亡分子配体-1(programmed death-ligand 1, PD-L1)和细胞毒性T淋巴细

胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4, CTLA-4) 的表达会增加, 而 ICI 通过阻断上述检查点恢复或增强机体的抗肿瘤免疫[17]

3. 1PD- (L) 1 抑制剂

PD-1 是表达在 T 细胞表面的一种重要的免疫抑制跨膜蛋白, 其主要配体为 PD-L1。肿瘤细胞能够表达 PD-L1, 与 PD-1 结合, 导致 PD-1 胞质域的酪氨酸磷酸化和酪氨酸磷酸酶 SHP-2 的募集, 使得 T 细胞受体 (T cell receptor, TCR) 信号分子去磷酸化, 减弱了 TCR 下游的信号激活, 降低了 T 细胞活化和细胞因子生成[18] PD- (L) 1 抑制剂正是通过阻断 PD-1/L1 的结合, 恢复机体对肿瘤细胞的免疫杀伤功能。PD- (L) 1 抑制剂。

3. 2CTLA-4 抑制剂

CTLA-4 是由 CTLA-4 基因编码的一种跨膜蛋白, 表达于活化的 CD4+ 和 CD8+ T 细胞, 与配体 CD80 (B7-1) 和 CD86 (B7-2) 结合。CTLA-4 可通过竞争性抑制 CD28 与 B7 配体结合或将磷酸酶募集到 CTLA-4 的胞质域, 降低 TCR 和 CD28 信号传导, 抑制 T 细胞活化。其次, CTLA-4 可通过细胞因子下调 APC 上 CD80/CD86 的表达, 或通过胞吞作用, 使 CD80/CD86 移出 APC, 从而减少 CD28 与 B7 配体的结合。再次, CTLA-4 还能通过结合树突状细胞表达的 CD80/CD86 并诱导色氨酸降解酶吲哚胺 2, 3-双加氧酶 (indoleamine 2, 3-dioxygenase, IDO) 的表达, 从而抑制 T 细胞

应答[18] 目前国内尚无 CTLA-4 抗体获批上市，国外已批准 CTLA-4 抗体有伊匹单抗（Ipilimumab，商品名“Yervoy”）用于治疗晚期 NSCLC 等。

4. NSCLC 的免疫治疗

4.1 驱动基因突变阴性 NSCLC

4.1.1 晚期 NSCLC 一线免疫治疗。

主要证据来源：①免疫联合化疗：不论 PD-L1 表达：非鳞癌：帕博利珠单抗联合培美曲塞/铂类（KEYNOTE-021G, KEYNOTE-189），FDA 与 NMPA 批准；阿替利珠单抗联合白蛋白紫杉醇/卡铂（IMpower130），FDA 批准；卡瑞利珠单抗联合培美曲塞/卡铂（CameL），NMPA 批准；信迪利单抗联合培美曲塞/铂类（ORIENT-11），NMPA 批准；替雷利珠单抗联合培美曲塞/铂类（RATIONALE 304）；舒格利单抗联合培美曲塞/卡铂（GEMSTONE-302）；鳞癌：帕博利珠单抗联合紫杉醇或白蛋白紫杉醇/卡铂（KEYNOTE-407），FDA 与 NMPA 批准；替雷利珠单抗联合紫杉醇或白蛋白紫杉醇/卡铂（RATIONALE 307），NMPA 批准；信迪利单抗联合吉西他滨/铂类（ORIENT-12）；舒格利单抗联合紫杉醇/卡铂（GEMSTONE-302）；②单药：帕博利珠单抗（KEYNOTE-024，KEYNOTE-042），PD-L1 \geq 1%，FDA 和 NMPA 批准；阿替利珠单抗（IMpower110），TC3/IC3 人群，FDA 批准；③免疫联合化疗和抗血管：阿替利珠单抗+贝伐珠单抗+紫杉醇+卡铂（IMpower150），FDA 批准；④

双免疫联合治疗：纳武利尤单抗联合伊匹单抗（CheckMate 227），PD-L1 $\geq 1\%$ ，FDA 批准；⑤双免疫联合化疗：纳武利尤单抗+伊匹单抗+2 个周期含铂化疗（CheckMate 9LA），FDA 批准。

4.1. 晚期 NSCLC 二线免疫治疗。

主要证据来源：①纳武利尤单抗单药（CheckMate 017, CheckMate 057, CheckMate 078），不论 PD-L1 表达，FDA 与 NMPA 批准；②帕博利珠单抗单药（KEYNOTE-010），PD-L1 $\geq 1\%$ ，FDA 批准；③阿替利珠单抗单药（OAK），不论 PD-L1 表达，FDA 批准。

4.1.3 III 期不可切除的 NSCLC 免疫治疗。

主要证据来源：度伐利尤单抗用于不可切除 III 期 NSCLC 同步放化疗后的巩固治疗（PACIFIC），FDA 和 NMPA 批准。

PACIFIC 研究在接受含铂同步放化疗后未发生疾病进展的 III 期不可切除的 NSCLC 患者中评估了度伐利尤单抗巩固治疗对比安慰剂的疗效。结果显示，度伐利尤单抗对比安慰剂治疗显著延长 OS（47.5 个月 vs 29.1 个月，HR=0.71）和生存率（4 年：49.6% vs 36.3%）[54, 55] 目前 FDA 和 NMPA 批准度伐利尤单抗用于不可切除 III 期 NSCLC 同步放化疗后的巩固治疗。

4.2 驱动基因突变阳性 NSCLC

对于驱动基因阳性的 NSCLC 进行免疫治疗目前尚缺乏充分证据。IMpower150 是第一个在亚组中显示 ICIs 对表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 阳性患者有临床获益的研究。针对 EGFR 阳性亚组的进一步分析显示,阿替利珠单抗+贝伐珠单抗+化疗组较贝伐珠单抗联合化疗组具有 PFS 获益 (10.2个月 vs 7.1个月, HR=0.56), 且 OS 获益在 EGFR 敏感突变 NSCLC 患者中更明显 (29.4个月 vs 18.1个月, HR=0.60) [56] CT18 II 期临床研究中探索了特瑞普利单抗联合化疗用于 EGFR-TKI 治疗失败的 EGFR 突变阳性 T790M 阴性晚期 NSCLC 患者的疗效和安全性, 客观缓解率 (objective response rate, ORR) 达 50.0%, mPFS 达 7.0个月 [57] 针对 EGFR 阳性晚期 NSCLC, 国内外免疫联合抗血管生成或化疗的多项研究 (KEYNOTE-789、Checkmate-722、ORIENT-31 和 TREASURE) 正在进行中, 有望探索出新的治疗方案。

4.3 早期 NSCLC 的新辅助/辅助免疫治疗

免疫治疗也在早期 NSCLC 患者中进行着积极的探索。目前多项 I 期/II 期研究的结果显示了良好的免疫应答和临床获益, 尽管这些研究的入组人群、治疗方案、治疗周期等存在差异 [58] CheckMate 159、LCMC3、PRINCEPS、TOP1501、IoNESCO 及 ChicTR-OIC-17013726 等免疫单药新辅助研究入组 I 期-IIIb 期 NSCLC 患者, 治疗 1 个-3 个周期, 病理学显著缓解率 (major pathologic response, MPR) 为 14%-45% [59-62] 免疫联合化

疗（NADIM、NCT02716038、SAKK 16/14）新辅助研究入组 Ib 期-IIIa 期的患者，治疗 2 个-4 个周期，其中，NADIM 的 MPR 达到 85.36%，病理学完全缓解（pathologic complete response, pCR）达到 71.4%，其余两项研究的 MPR 在 60% 左右[63-65] 双免（NEOSTAR）新辅助纳入 I 期-IIIa 期的患者，治疗 3 个周期，MPR 率为 24%[66]。免疫新辅助治疗后手术延迟率低，总体平均手术切除率为 88.70%，未增加手术难度及围术期风险，手术并发症的平均发生率为 20.6%，多数预后良好[58]。KEYNOTE-671、CheckMate 816、IMpower030、Checkmate 77T、AEGEAN 等多项 III 期研究也在进行中。

5. 生物标志物

5.1 PD-L1 表达

PD-1 是表达在 T 细胞表面的一种重要的免疫抑制跨膜蛋白，其主要配体为 PD-L1。肿瘤细胞能够表达 PD-L1，与 PD-1 结合，导致 PD-1 胞质域的酪氨酸磷酸化和酪氨酸磷酸酶 SHP-2 的募集，使得 T 细胞受体（T cell receptor, TCR）信号分子去磷酸化，减弱了 TCR 下游的信号激活，降低了 T 细胞活化和细胞因子生成[18]。PD-（L）1 抑制剂正是通过阻断 PD-1/L1 的结合，恢复机体对肿瘤细胞的免疫杀伤功能。PD-（L）1 抑制剂见表 1。

肿瘤基因突变负荷 (tumor mutational burden, TMB) /血液 TMB (blood TMB, bTMB)

CheckMate 026[68]探索性分析提示高 TMB 患者可从免疫治疗中获益。KEYNOTE 系列研究的探索性分析显示，无论 TMB 高低，帕博利珠单抗联合化疗一线治疗使 NSCLC 患者生存获益[27]。KEYNOTE-158 研究评估泛实体瘤患者中 TMB 高(TMB-high, TMB-H)与帕博利珠单抗疗效的关系，TMB-H 患者 ORR 达 29%，非 TMB-H 仅 6%[69]。2020 年 FDA 批准了帕博利珠单抗单药治疗 TMB-H 且既往治疗后疾病进展的无法切除或转移性实体瘤患者，同时也批准 FoundationOne CDx 作为治疗的伴随诊断。如组织标本不足，利用 ctDNA 检测 bTMB 潜在可行[70, 71]

5.3 错配修复缺陷 (mismatch repair deficient, dMMR) /微卫星不稳定-高 (microsatellite instability-high, MSI-H 及其他基因变异

帕博利珠单抗被 FDA 批准用于治疗 MSI-H/dMMR 的所有实体瘤患者[72]。CheckMate 142研究[73]显示纳武利尤单抗单药联或不联合伊匹单抗治疗 MSI-H 的转移性结直肠癌有一定疗效。dMMR/MSI-H 在肺癌中的发生率很低[74] 故其对肺癌免疫治疗疗效的预测价值还需进一步验证。其他一些生物标志物，如 KRAS、STK11、KEAP1 等基因以及 DNA 应答通路 (DNA damage response, DDR) 基因变异[75]对免疫治疗疗效的预测价值目前仍在探索之中，不作为常规推荐。

晚期 NSCLC 的治疗路径图

6. 免疫治疗的评估

目前，对于肿瘤治疗疗效的评价，通常采用实体肿瘤疗效评估标准 1.1 版（Response Evaluation Criteria In Solid Tumors version 1.1, RECIST v1.1），主要依据影像学上肿瘤大小的变化作为判定标准，但免疫治疗后独特的反应模式可能会低估免疫治疗对患者的获益[76]。

2014 年欧洲肿瘤内科学会首次提出实体肿瘤免疫相关疗效评价标准（immune-related response evaluation criteria in solid tumors, irRECIST，该标准延用了 RECIST v1.1 标准的单径测量法，同时可测量新病灶计入总肿瘤负荷，其准确性和有效性仍有待验证。2017 年初，RECIST 工作组正式提出实体肿瘤免疫疗效评价标准（Modified RECIST 1.1 for immune-based therapeutics, iRECIST）[77]。iRECIST 引入了亟待证实的疾病进展（immune unconfirmed progressive disease, iUPD）和已证实的疾病进展（immune confirmed progressive disease, iCPD）的概念，将之前 RECIST v1.1 评定的 PD 暂视为 iUPD，依据患者的肿瘤类型、疾病分期和临床情况综合判断是否继续治疗，在 4 周-8 周再次评估以确认 iCPD。在此评价模式下，iUPD 之后可出现免疫疾病稳定（immune stable disease, iSD）、免疫部分缓解（immune partial response, iPR）或免疫完全缓解（immune complete response, iCR），只要 iCPD 未证实，就需循环持续评价并记录未证实的原因。iRECIST 标准提出了循环反复评价的模式，一定程度上可反映免疫治疗非典型缓解类型（如假性进展和延迟反应）。

7. 免疫治疗超进展 (hyperprogressive disease, HPD)

HPD 是相对于通常的疾病进展而言，定义为肿瘤反常的加速生长，包括：①在 ICI 治疗后第一次评价时出现进展，或至治疗失败时间 (time to treatment failure, TTF) < 2 个月；②肿瘤体积增加 > 50%；③肿瘤增长速度 (tumor growth rate, TGR) 增加 > 2 倍。HPD 的发生率约为 10%，可发生于 ICI 治疗过程中任何阶段，关于 HPD 的机制尚不明确。目前尚未发现 HPD 与肿瘤负荷、肿瘤类型、治疗线数、PD-L1 表达水平之间存在相关性，有研究 [78, 79] 表明老年患者 HPD 发生率更高。发生 HPD 的患者总体预后较差，OS 仅为 3 个月-4 个月；一旦出现 HPD 的症状，需尽早由免疫治疗转为其他抗肿瘤方案。

8. 免疫治疗的 AE

以 ICI 为代表的免疫治疗改变了肿瘤治疗的格局，但免疫治疗在带来生存获益的同时也会伴有 AE 的发生，尤其是免疫相关性 AE (immune-related AEs, irAEs) [80, 81] 一项针对不同肿瘤组织类型及采用不同 ICI 治疗后 irAEs 表现与发生率差异的系统评价显示，最常见的 irAEs 多累及内分泌器官 (如甲减、甲亢、垂体和肾上腺功能障碍)、胃肠道 (如腹泻、结肠炎、恶心)、肺脏 (如肺炎)、皮肤 (如皮疹、瘙痒、白癜风) 和骨骼肌肉系统 (如关节痛、肌痛)。对 ICI 治疗黑色素瘤与 NSCLC irAEs

生率在黑色素瘤中较高，而肺炎等肺部 irAEs 的发生率在 NSCLC 中较高，这可能与 NSCLC 患者合并慢性阻塞性气道疾病或接受过肺部放疗等既往治疗有关[82]。虽然 irAEs 的总体发生率较低，但有些可致严重后果[83]，需高度重视和积极防治。

8. irAEs 的发生机制

irAEs 的发生可能与 ICIs 改变了机体的免疫状态有关。CTLA-4 通路在 T 细胞反应的启动阶段起抑制作用，激活淋巴结内 T 细胞，同时影响 Treg 等细胞的功能，故 CTLA-4 抗体引起的 irAEs 较广泛、发生率较高，特异性较小，毒性较强。PD- (L) 1 抑制剂在 T 细胞效应阶段发挥作用，主要激活外周组织中的 T 细胞，因此引起的 irAEs 较 CTLA-4 抑制剂发生率低，且特异性较强。肿瘤免疫治疗可增强机体自身免疫系统的活性，所以 ICIs 除作用于肿瘤细胞之外，也会潜在地对健康组织产生毒性作用，从而引起其他系统的 irAEs[84]。同时使用 CTLA-4 和 PD- (L) 1 抑制剂，毒性会显著增加。

8.2 irAEs 的处理原则

2018 年美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 联合美国国家综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network,

) 共同发布了《免疫治疗相关不良反应管理指南》以指导临床实践
[85]2019年 CSCO 发布了《CSCO 免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南》
[86] 2021年 NCCN 再次更新了免疫相关毒性管理指南 (2021.V1) [87]
NCCN 和 CSCO irAE 毒性管理指南存在部分不一致, 本共识主要参考
CSCO 毒性指南。

irAEs 的基本处理原则包括: 预防、检查、评估、治疗和监测。

8.2.1 预防

在治疗前、中及后对患者及其家属做好治疗相关 AE 的教育。临床医师必须熟悉 irAEs 的特点和危险因素, 早期识别并及时处理以减少 irAEs 的持续时间和严重程度[88]

8.2.2 检查

在治疗开始前进行基线检查对判断 irAEs 的发生尤为重要。当患者用药后出现新的症状或原有加重, 应完善体格检查、实验室检查和影像学检查等, 必要时增加其他相关检查。

8.2.3 评估

当患者用药后出现新症状或原有加重, 可能为疾病进展、偶然事件或出现 irAEs。需留意患者在使用 ICIs 前合并的基础疾病, 关注患者已有症状, 与基线值对比, 判断是否为 irAEs 并评估其严重程度。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/037056002156006150>