



医药导报

Herald of Medicine

ISSN 1004-0781,CN 42-1293/R

《医药导报》网络首发论文

题目：中国临床肿瘤学会《免疫检查点抑制剂临床应用指南》2024 版更新解读*

作者：付焱，王俊，宋羽霄，章必成

收稿日期：2024-04-25

网络首发日期：2024-05-13

引用格式：付焱，王俊，宋羽霄，章必成. 中国临床肿瘤学会《免疫检查点抑制剂临床应用指南》2024 版更新解读*[J/OL]. 医药导报.
<https://link.cnki.net/urlid/42.1293.R.20240511.1318.002>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

中国临床肿瘤学会《免疫检查点抑制剂临床应用指南》2024 版更新解读*

付焯¹, 王俊², 宋羽霄³, 章必成³

(1.湖北中医药大学附属襄阳医院肿瘤血液科, 襄阳 441001; 2.山东第一医科大学第一附属医院肿瘤科, 济南 250014; 3.武汉大学人民医院肿瘤中心, 武汉 430060)

摘要 以免疫检查点抑制剂 (ICIs) 为代表的免疫治疗显著改变了大部分恶性肿瘤患者的治疗现状。为了规范和指导中国肿瘤患者的免疫治疗, 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 自 2020 年起每年出版《免疫检查点抑制剂临床应用指南》, 受到广泛好评。今年发布的 2024 版在内容上又进行了重大更新, 可归纳为“新增”、“删除”、“升级”、“降级”和“明确”等 5 个关键词, 具有整体更新幅度很大、免疫治疗不断前移、联合策略不断丰富、一线治疗更多选择、部分药物表现突出等特点。本文拟对 2024 版指南的主要更新进行逐一解读。

关键词 免疫检查点抑制剂; 恶性肿瘤; 指南; 解读

中图分类号 R734.2 文献标识码 A 文章编号 1004-0781(2024)08-0000-00

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2024.08.001

开放科学 (资源服务) 标识码



Interpretation of the Updated Immune Checkpoint Inhibitor Clinical Practice Guidelines by CSCO in 2024

FU Yang¹, WANG Jun², SONG Yuxiao³, ZHANG Bicheng³ (1.Department of Oncology, Xiangyang Hospital, Hubei University of Chinese Medicine, Xiangyang 441001, China; 2. Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Jinan 250014, China; 3. Cancer Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

ABSTRACT Immunotherapy, represented by immune checkpoint inhibitors (ICIs), has significantly changed the treatment status of most patients with malignant tumors. In order to regulate and guide the immunotherapy of cancer patients in China, the Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) has updated the "Immune Checkpoint Inhibitor Clinical Practice Guidelines" every year since 2020, which has been widely praised. The Version 2024 released this year has been significantly updated in terms of content, which can be summarized in five keywords as: "new", "deletion", "upgrade", "downgrade" and "definiteness", with the characteristic of a large overall update range, the continuous advancement of immunotherapy, continuous enrichment of combination strategies, more first-line treatment options, and excellent performance of several drugs. This article provides a point-to-point interpretation of the new guideline major updates.

KEY WORDS Immune checkpoint inhibitors; Malignant tumor; Guidelines; Interpretation

近年来, 以免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 为代表的免疫治疗

引领了恶性肿瘤的治疗方向，深刻改变了大部分恶性肿瘤患者的治疗现状。2018 年，两款程序性细胞死亡受体 1（programmed cell death-1, PD-1）单抗（帕博利珠单抗和纳武利尤单抗）在中国上市，标志着我国进入免疫元年。紧随其后，多款国产 PD-1 或程序性细胞死亡受体配体 1（programmed cell death-ligand 1, PD-L1）单抗问世并迅速在国内获批适应证。为了规范和指导中国肿瘤患者的免疫治疗，中国临床肿瘤学会（Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO）自 2020 年起每年出版《免疫检查点抑制剂临床应用指南》（以下简称指南），受到广泛好评。2024 年 4 月 26 日，CSCO 免疫治疗专家委员会在济南发布了第 4 版（下称新版指南）^[1]。与 2023 版相比，新版指南进行了较大幅度的更新。本文拟对新版指南的主要更新进行逐一解读。

1 新版指南主要更新

1.1 新增多项推荐

复发或转移性头颈部鳞癌 包括非鼻咽癌和鼻咽癌两部分，新版指南的改动主要集中在非鼻咽癌。2023 版指南中的一线治疗 I 级推荐[帕博利珠单抗+顺铂/卡铂+5-FU、帕博利珠单抗（PD-L1 CPS ≥ 1 ）]在新版指南中维持不变。基于 II 期 KEYNOTE-B10 研究^[2]和一项国内 II 期临床研究^[3]，新增“帕博利珠单抗+紫杉醇+卡铂”、“帕博利珠单抗+白蛋白紫杉醇+顺铂/卡铂”为非鼻咽癌一线治疗 II 级推荐。基于另外一项国内 II 期临床研究^[4]，新增“特瑞普利单抗+西妥昔单抗”为非鼻咽癌二线或挽救治疗的 III 级推荐；这是一项“去化疗”的药物组合，尤其适用于一线化疗失败、后线不能耐受或拒绝化疗的患者。

食管癌 ICI 已经覆盖了食管癌的晚期一线、二线或后线治疗，以及术后辅助治疗等领域，尤其晚期一线治疗已经有了“帕博利珠单抗+顺铂+5-FU、特瑞普利单抗+顺铂+紫杉醇、信迪利单抗+顺铂+紫杉醇/5-FU、纳武利尤单抗+顺铂+5-FU、纳武利尤单抗+伊匹木单抗、卡瑞利珠单抗+顺铂+紫杉醇、斯鲁利单抗+顺铂+5-FU、替雷利珠单抗+顺铂/奥沙利铂+紫杉醇/氟尿嘧啶类药物”等多种推荐。新版指南在此基础上，基于 GEMSTONE-304 研究^[5]，新增“舒格利单抗+顺铂+5-FU”为晚期一线治疗 I 级推荐。

非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC） ICI 已经在所有分期的 NSCLC 的治疗中都获批了适应证，改变了国内外的指南和临床实践。新版指南新增的内容主要集中在围手术期领域，即基于 Neotorch^[6]、KEYNOTE-671^[7]、RATIONALE-315^[8]、TD-FOREKNOW^[9]、AEGEAN^[10]和 CheckMate 77T^[11]等研究，新增“特瑞普利单抗+含铂化疗新辅助+辅助治疗”、“帕博利珠单抗、替雷利珠单抗或卡瑞利珠单抗+含铂化疗新辅助治疗+辅助治疗”和“度伐利尤单抗或纳武利尤单抗+含铂化疗新辅助+辅助治疗”分别为无驱动基因突变的非鳞 NSCLC 和肺鳞癌围手术期治疗的 I 级、II 级和 III 级推荐。此外，基于 ASTRUM-004 研究^[12]，新增“斯鲁利单抗+白蛋白紫杉醇+卡铂”为晚期肺鳞癌一线治疗 I 级推荐。

广泛期小细胞肺癌 既往指南中已经有四种一线治疗 I 级推荐，即阿替利珠单抗+依托

泊昔+卡铂、度伐利尤单抗+依托泊昔+卡铂或顺铂、斯鲁利单抗+依托泊昔+卡铂、阿得贝利单抗+依托泊昔+卡铂等。基于 EXTENTORCH^[13]和 RATIONALE-312^[14]研究，新版指南新增“特瑞普利单抗+依托泊昔+卡铂或顺铂”、“替雷利珠单抗+依托泊昔+卡铂或顺铂”为一线治疗 II 级推荐。

晚期恶性胸膜间皮瘤 新版指南首先将标题“晚期胸膜间皮瘤”改为“晚期恶性胸膜间皮瘤”。其次，在纳武利尤单抗+伊匹木单抗的基础上，基于 IND227 研究^[15]，新增“帕博利珠单抗+培美曲塞+顺铂/卡铂”为一线治疗 I 级推荐。

乳腺癌 2023 版指南关于乳腺癌的治疗推荐主要集中于三阴性乳腺癌的围手术期和晚期一线治疗。新版指南最大的变化是将 ICIs 的应用范围拓展到了激素受体阳性乳腺癌领域，即基于 CheckMate 7FL^[16]和 KEYNOTE-756^[17]研究，新增“术前纳武利尤单抗+紫杉醇序贯纳武利尤单抗+蒽环类药物联合环磷酰胺新辅助治疗，术后辅助纳武利尤单抗联合内分泌治疗”、“术前帕博利珠单抗+紫杉醇序贯帕博利珠单抗+多柔比星/表柔比星+环磷酰胺新辅助治疗，术后帕博利珠单抗联合内分泌辅助治疗”为 ER+/HER2-早期高危乳腺癌围手术期治疗的 III 级推荐。此外，基于 TORCHLIGHT^[18]研究，新增“特瑞普利单抗+白蛋白紫杉醇”为晚期三阴性乳腺癌一线治疗 I 级推荐。

晚期胃癌 在 2023 版指南已有较多治疗推荐的基础上，新版指南新增“XELOX/FP+帕博利珠单抗（PD-L1 CPS ≥ 10 ）”、“XELOX+舒格利单抗（PD-L1 CPS ≥ 5 ）”为一线治疗（HER2 阴性）I 级推荐；新增“XELOX/FP+帕博利珠单抗（PD-L1 CPS < 10 或检测不可及）、“XELOX/FP+替雷利珠单抗（PD-L1 TAP $< 5\%$ 或检测不可及）”为一线治疗（HER2 阴性）II 级推荐；新增“XELOX 联合卡度尼利单抗（无论 PD-L1 表达状态）为一线治疗（HER2 阴性）III 级推荐；新增“SOX+卡瑞利珠单抗+阿帕替尼”为一线治疗[产甲胎蛋白（alpha fetoprotein, AFP）胃癌] II 级推荐；新增“替雷利珠单抗”、“斯鲁利单抗”为二线治疗[错配修复缺失（mismatch repair deficient, dMMR）/微卫星高度不稳定（high-frequency microsatellite instability, MSI-H），无论 HER2 状态] I 级推荐。其中尤其值得一提的是，在 III 期研究 KEYNOTE-062^[19]宣告免疫联合化疗并不优于化疗之后，帕博利珠单抗并没有放弃晚期胃癌领域，而是继续开展了 KEYNOTE-859 研究^[20]并取得成功。

肝细胞癌 因为 III 期 IMbrave050 研究^[21]获得成功，所以新版指南将标题由“中晚期肝细胞癌”改为“肝细胞癌”，并新增“阿替利珠单抗+贝伐珠单抗”为术后辅助治疗 I 级推荐。

晚期胆道恶性肿瘤 在既往“度伐利尤单抗+吉西他滨+顺铂”的基础上，基于 KEYNOTE-966 研究^[22]，新版指南新增“帕博利珠单抗+吉西他滨+顺铂”为一线治疗 I 级推荐。同时，新增“信迪利单抗+吉西他滨+顺铂”、“信迪利单抗+安罗替尼+吉西他滨+顺铂”分别为一线治疗 II 级、III 级推荐。

肾透明细胞癌 ICIs 已经被指南推荐用于肾透明细胞癌的新辅助，辅助，晚期一线、二线及以上治疗，但多年来一直没有在国内获批任何适应证。尤其在晚期一线治疗领域，虽有

多种 I 级推荐，但均为进口药物组合，既未在国内获批适应证，也未进入中国医保目录。新版指南基于 RENOTORCH 研究^[23]，新增“特瑞普利单抗+阿昔替尼”为晚期一线治疗 I 级推荐、晚期二线及以上治疗 II 级推荐。2024 年 4 月 7 日，国家药品监督管理局（National Medical Products Administration, NMPA）批准特瑞普利单抗联合阿昔替尼用于中高危的不可切除或远处转移性肾细胞癌患者一线治疗。这是国内首个获批适应证的 ICIs，具有里程碑的意义。

尿路上皮癌 同样是免疫治疗的优势瘤种。在新辅助，辅助，维持，晚期一线、二线及以上治疗中，2023 版指南均有 ICIs 推荐。然而多年来，在晚期一线治疗中，仅推荐帕博利珠单抗单药。在新版指南中，基于 CheckMate 901 研究^[24]，新增“纳武利尤单抗+吉西他滨+顺铂”为晚期一线治疗 I 级推荐；基于两项 Ib/II 期临床研究，新增“特瑞普利单抗+维迪西妥单抗”、“帕博利珠单抗+Enfortumab Vedotin”为一线治疗 III 级推荐；此外，新增“纳武利尤单抗+化疗”、“帕博利珠单抗”、“卡瑞利珠单抗+化疗”、“替雷利珠单抗+化疗”、“特瑞普利单抗+化疗”为新辅助治疗 III 级推荐。

宫颈癌 在 2023 版指南中，晚期宫颈癌已经有了标准的一线治疗 I 级推荐，即帕博利珠单抗+顺铂（或卡铂）+紫杉醇±贝伐珠单抗（PD-L1 阳性患者）。2023 年 7 月 4 日，基于一项单臂 II 期研究^[25]，NMPA 批准赛帕利单抗用于治疗既往接受含铂化疗治疗失败的复发或转移性且 PD-L1 表达阳性（CPS≥1）的宫颈癌患者，故新版指南新增“赛帕利单抗”为晚期二线及以上治疗 II 级推荐。在局部晚期宫颈癌领域，虽有部分临床研究正在进行，但初步结果并不完全一致，故新版指南仍然未做任何推荐。

复发或转移性子宫内膜癌 在既往各版指南中，该瘤种的一线治疗 I 级推荐长期空缺，基于 NRG-GY018/KEYNOTE-868 研究^[26]，今年终被“帕博利珠单抗+卡铂+紫杉醇”填补。该研究发现，无论患者错配修复（mismatch repair, MMR）状态如何，均能从免疫联合化疗中获益。

黑色素瘤 在新版指南中，皮肤、肢端和黏膜黑色素瘤均有更新，但推荐级别都不高，现分述如下。①皮肤黑色素瘤：新增“帕博利珠单抗”为新辅助治疗 III 级推荐；新增“达拉非尼+曲美替尼+PD-1 单抗（限 BRAF 突变）”为晚期二线治疗 III 级推荐。②肢端黑色素瘤：新增“替莫唑胺+阿帕替尼+卡瑞利珠单抗”为晚期一线治疗 II 级推荐；新增“普特利单抗”为晚期二线治疗 II 级推荐。③黏膜黑色素瘤：新增“特瑞普利单抗+阿昔替尼”为新辅助治疗 III 级推荐；新增“阿替利珠单抗+贝伐珠单抗”为晚期一线或以上治疗 III 级推荐。

复发/难治性恶性淋巴瘤 在霍奇金淋巴瘤领域，2023 版指南已经有很多的 I 级和 II 级推荐，新版指南新增“替雷利珠单抗+GEMOX”、“帕博利珠单抗+ICE”为经典型霍奇金淋巴瘤治疗 III 级推荐，不过是锦上添花而已。基于 GEMSTONE-201 研究^[27]，2023 年 10 月 27 日，NMPA 批准舒格利单抗用于治疗复发或难治性结外 NK/T 细胞淋巴瘤，故新版指南新增“舒格利单抗”为 I 级推荐。此外，新增“替雷利珠单抗”为复发或难治性结外 NK/T 细胞淋巴瘤治疗的 III 级推荐。

皮肤癌 新版指南新增“纳武利尤单抗”为默克尔细胞癌新辅助治疗Ⅲ级推荐。

附录 附录是对免疫治疗共性问题的解答，是免疫治疗推荐内容的补充，有利于免疫治疗的规范化。新版指南在附录部分新增了两个章节，即“附录 1：免疫治疗的非典型反应特征”、“附录 4：ICIs 疗效预测标志物”。附录 1 对常见的 4 种非典型反应^[28]（包括延迟反应、假性进展、分离反应和超进展等）的临床表现、评估方法和处理策略进行了简单的描述。附录 4 对部分疗效预测标志物，包括 PD-L1、dMMR/MSI-H、肿瘤突变负荷（tumor mutation burden, TMB）、循环肿瘤 DNA（circulating tumor DNA, ctDNA）等的定义、适用情况进行了归纳总结。另外，新版指南还对“附录 3：NMPA 批准的 ICIs 适应证”的内容进行了更新和补充。

1.2 删除少量推荐 基于缺乏中国数据、药物在国内不可及或有其他更优选择等原因，新版指南删除“纳武利尤单抗”、“伊匹木单抗”在皮肤、肢端黑色素瘤术后辅助、晚期一线、晚期二线治疗中的推荐；删除“cemiplimab”、“纳武利尤单抗”在皮肤鳞癌治疗中的Ⅲ级推荐。

1.3 升级少量推荐 基于在国内新获批适应证或无更优治疗选择等原因，新版指南将“信迪利单抗+贝伐珠单抗+化疗”升级为驱动基因突变阳性的非鳞 NSCLC 晚期二线及以上治疗 I 级推荐；将“派安普利单抗+紫杉醇+卡铂”升级为晚期肺鳞癌一线治疗 I 级推荐；将“帕博利珠单抗+曲妥珠单抗+XELOX/FP（PD-L1 CPS ≥1）”升级为晚期胃癌一线治疗（HER2 阳性）I 级推荐；将“阿维鲁单抗”升级为尿路上皮癌维持治疗 I 级推荐。

1.4 降级少量推荐 基于有其他更优选择、毒副反应较大等原因，新版指南将“纳武利尤单抗+伊匹木单抗（限 PD-L1 ≥1%）”、“纳武利尤单抗+伊匹木单抗和 2 周期培美曲塞+铂类”降级为晚期无驱动基因突变的非鳞 NSCLC 一线治疗Ⅲ级推荐；将“纳武利尤单抗+伊匹木单抗（限 PD-L1 ≥1%）”、“纳武利尤单抗+伊匹木单抗和 2 周期紫杉醇+铂类”降级为晚期肺鳞癌一线治疗Ⅲ级推荐；将 dMMR/MSI-H 转移性结直肠癌二线、三线治疗 II 级推荐中“纳武利尤单抗+伊匹木单抗”降级为Ⅲ级推荐。

1.5 明确部分推荐 已获批上市的 PD-1/PD-L1 单抗均无晚期结直肠癌二线或三线治疗的Ⅲ期随机对照临床研究数据。基于泛瘤种的 II 期研究结果，部分国产 PD-1/PD-L1 单抗已获批国内 dMMR/MSI-H 实体肿瘤（包括结直肠癌）的后线适应证。新版指南将不可根治切除的 dMMR/MSI-H 非转移性结直肠癌 II 级推荐、dMMR/MSI-H 转移性结直肠癌二线和三线治疗 II 级推荐中“PD-1/PD-L1 单抗”明确为“恩沃利单抗、斯鲁利单抗、替雷利珠单抗或普特利单抗”，并在后者中加入帕博利珠单抗和纳武利尤单抗。

2 新版指南更新特点

2.1 整体更新幅度很大 可以用五个关键词概括，即“新增”为主，少量“删除”、“升级”或“降级”，个别“明确”。随着 2023 年在全球范围内 ICIs 大量临床研究的成功，新的数据不断涌现，新的 ICIs 适应证在国内外不断获批。因此，我们选择了绝大部分的重要研究及新批适

应证，写入新版指南，并且根据证据等级，结合中国国情，给予相应推荐。在新版指南中，仅“复发或难治性卵巢癌”、“dMMR/MSI-H 和 TMB-H 实体瘤”等少量章节未做改动。另外，随着时间的延长，部分研究报告了更新的生存数据，我们也对相应的注释、参考文献进行了修改、更新和补充。当然，在新版指南中，仍有个别地方还存在争议。

2.2 免疫治疗不断前移 ICI 不再局限于晚期肿瘤，它们逐步从晚期二线（或后线）、晚期一线、局部晚期走向新辅助、辅助治疗，甚至覆盖了部分瘤种所有分期的治疗推荐。最典型的代表包括 NSCLC、肾透明细胞癌、尿路上皮癌、黑色素瘤等。在新版指南中，新增的围手术期免疫治疗推荐瘤种主要包括 NSCLC、乳腺癌等，其中 NSCLC 呈“井喷式”地同时增加了 6 种推荐，乳腺癌从既往的三阴性拓展到激素受体阳性领域。继食管癌、NSCLC、肾透明细胞癌、尿路上皮癌、黑色素瘤等瘤种之后，新版指南增加了肝细胞癌术后辅助免疫治疗推荐。此外，新辅助治疗继在多个瘤种如 NSCLC、肾透明细胞癌、尿路上皮癌、黑色素瘤等获得推荐后，今年在尿路上皮癌、皮肤和黏膜黑色素瘤、皮肤默克尔细胞癌等瘤种中又增加了新的推荐内容。

2.3 联合策略不断丰富 单药 ICI 通常疗效有效，临床上多以免疫联合治疗为主。在既往的指南中，联合治疗多以 ICI+化疗为主，部分瘤种有双 ICI 联合、ICI 联合抗血管生成药物的推荐。随着新药的不断开发和临床研究的持续开展，新版指南推出了一些新的联合策略，如 ICI 联合抗体偶联药物（antibody-conjugated drugs, ADC）（尿路上皮癌）、ICI 联合双抗（胃癌）、ICI 联合靶向药物（头颈部鳞癌）和 ICI 联合抗血管生成药物（如肝癌、肾癌、黑色素瘤等）等。值得一提的是，作为 ADC 的代表药物，维迪西妥单抗、Enfortumab Vedotin 被写入 ICI 指南具有突破性的意义。

2.4 一线治疗更多选择 ICI 单药或联合治疗已经是很多瘤种的一线标准治疗方案，然而部分瘤种仍然处于空白状态，或仅有免疫单药、双免联合的方案，或只有进口药物的推荐。新版指南给部分瘤种的一线治疗提供了更多的选择。特瑞普利单抗相关研究的成功，使晚期三阴性乳腺癌、晚期肾透明细胞癌的一线治疗有了中国方案。既往晚期恶性胸膜间皮瘤的一线治疗为双免联合，晚期尿路上皮癌的一线治疗为帕博利珠单抗单药，复发或转移性子宫内膜癌无一线治疗推荐，新版指南均给它们新增“免疫+化疗”的一线治疗方案，且均为 I 级推荐。

2.5 部分药物表现突出 2023 年以来，在进口药物中，帕博利珠单抗相关研究数据令人惊艳，继续斩获多项推荐；国产 ICI 的多项研究获得阳性结果，并陆续在国内获批适应证。基于低廉的价格、医保覆盖、可及性高等优势，以及肯定的疗效、安全性可控等因素，新版指南对国产 ICI 继续进行了强烈的推荐，如特瑞普利单抗、替雷利珠单抗、舒格利单抗、卡瑞利珠单抗等。虽然部分研究只是 II 期研究，但由于被 NMPA 批准了适应证，新版指南在部分瘤种中直接给予 I 级推荐，如新增“舒格利单抗”为复发或难治性结外 NK/T 细胞淋巴瘤治疗 I 级推荐。同时，原研的免疫双抗已快速进入指南，例如卡度尼利单抗继去年被写入指南的宫颈癌部分后，今年又进入了晚期胃癌的一线治疗推荐。

3 小结和展望

与 2023 年版相比,新版指南有了很大的变动和更新。随着 ICI 的研究不断向前推进,部分瘤种甚至已经实现了免疫全程覆盖。然而,ICI 只是免疫治疗的一部分,尚不能解决所有的临床问题,其自身亦有很多的问题需要进一步探讨。未来还有以下研究方向值得我们关注^[29-33]: ①生物标志物的寻找。包括疗效的预测标志物和免疫相关不良反应(immune-related adverse effects, irAEs)的预测标志物等。②新的药物开发。包括新的 ICI、双抗或三抗等,尤其是国产原创药物。③新的联合策略。如 ICI 与 ADC、肿瘤疫苗、溶瘤病毒、细胞治疗[如肿瘤浸润淋巴细胞、嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T-cells, CAR-T)等]、靶向治疗、抗血管生成药物、放疗等的联合。④irAEs 的早期识别和正确处理。重症、难治性和多重 irAEs,仍然是临床上的难点和痛点。⑤特殊人群的 ICI 治疗。包括自身免疫性疾病、胸腺肿瘤、病毒携带、结核感染、器官移植、高龄患者等。⑥免疫耐药机制及对策。尤其是在对策方面,目前仍很欠缺。总之,我们期待更多的研究成果不断涌现,在未来持续改写指南,从而造福更多的恶性肿瘤患者。

参考文献

- [1]中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会免疫检查点抑制剂临床应用指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2024.
- [2]DZIENIS M R, CUNDOM J E, FUENTES C S, et al. Pembrolizumab (pembro) + carboplatin (carbo) + paclitaxel (pacli) as first-line (1L) therapy in recurrent/metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): phase VI KEYNOTE-B10 study[J]. Ann Oncol, 2022, 33 (Suppl 7): S839-840.
- [3] 陈馨蕊,谢祖成,鲁海珍,等.帕博利珠单抗联合白蛋白结合型紫杉醇和铂类一线治疗复发转移性头颈部鳞癌: 一项前瞻性 II 期临床研究[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2024, 59(4): 321-328.
- [4]GUO Y, LI Z, HU D, et al. Updated safety and efficacy of toripalimab combined with cetuximab in platinum-refractory recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M-HNSCC): a phase Ib/II clinical trial[J]. SITC, 2023, abstract 678.
- [5]LI J, CHEN Z, BAI Y, et al. First-line sugemalimab with chemotherapy for advanced esophageal squamous cell carcinoma: a randomized phase 3 study[J]. Nat Med, 2024, 30(3):740-748.
- [6]LU S, ZHANG W, WU L, et al. Perioperative toripalimab plus chemotherapy for patients with resectable non-small cell lung cancer: the Neotorch randomized clinical trial[J].J Am Med Assoc, 2024, 331(3): 201-211.
- [7]WAKELEE H, LIBERMAN M, KATO T, et al. Perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer[J].N Engl J Med, 2023, 389(6): 491-503.
- [8]DUAN Y, WANG W, LIU H, et al. Pathological response to neoadjuvant tislelizumab (TIS) plus platinum-doublet (PtDb) chemotherapy (CT) in resectable stage II-III A NSCLC patients (pts)

in the phase III (Ph3) RATIONALE-315 trial[J].Ann Oncol,2023, 34(Suppl 2):S1292.

[9]LEI J, ZHAO J, GONG L, et al. Neoadjuvant camrelizumab plus platinum-based chemotherapy vs chemotherapy alone for chinese patients with resectable stage IIIA or IIIB (T3N2) non-small cell lung cancer: the TD-FOREKNOW randomized clinical trial [J].J Am Med Assoc Oncol, 2023, 9(10): 1348-1355.

[10]HEYMACH J V, HARPOLE D, MITSUDOMI T, et al. Perioperative durvalumab for resectable non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2023, 389(18): 1672-1684.

[11]CASCONI T, AWAD M M, SPICERL J D, et al. CheckMate 77T: Phase III study comparing neoadjuvant nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) vs neoadjuvant placebo plus chemo followed by surgery and adjuvant NIVO or placebo for previously untreated, resectable stage II–IIIB NSCLC[J]. Ann Oncol, 2023, 34(Suppl 2):S1288-1289.

[12]ZHOU C, HU Y P, ARKANIAN E, et al. A global phase 3 study of serplulimab plus chemotherapy as first-line treatment for advanced squamous non-small-cell lung cancer (ASTRUM-004)[J].Cancer Cell,2024,42(2):198-208.

[13]CHENG Y, LIU Y,ZHANG W, et al. EXTENTORCH: a randomized, phase III trial of toripalimab versus placebo, in combination with chemotherapy as a first-line therapy for patients with extensive stage small cell lung cancer[J]. Ann Oncol, 2023, 34(Suppl 2):S1324-1325.

[14]CHENG Y, FAN Y, ZHAO Y Q, et al. Tislelizumab plus platinum and etoposide versus placebo plus platinum and etoposide as first-line treatment for extensive-stage SCLC (RATIONALE-312):a multicenter,double-blind, placebo-controlled, randomized, phase 3 clinical trial[J].J Thorac Oncol, 2024,7:S1556-0864(24)00115-1.

[15]CHU Q,PERRONE F,GREILLIER L, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy in untreated advanced pleural mesothelioma in Canada, Italy, and France: a phase 3,open-label,randomised controlled trial[J].Lancet,2023,402(10419): 2295-2306.

[16]LOI S, CURIGLIANO G, SALGADO R, et al. A randomized, double-blind trial of nivolumab vs placebo with neoadjuvant chemotherapy followed by adjuvant endocrine therapy ± nivolumab in patients with high-risk, ER+ HER2– primary breast cancer [J]. Ann Oncol, 2023, 34(Suppl 2):S1258-1259.

[17]FATIMA C, HEATHER M, PTER S, et al. KEYNOTE-756: phase III study of neoadjuvant pembrolizumab (pembro) or placebo (pbo) + chemotherapy (chemo), followed by adjuvant pembro or pbo + endocrine therapy (ET) for early-stage high-risk ER+/HER2 – breast cancer[J]. Ann Oncol, 2023, 34(Suppl 2):S1259-1260.

[18]JIANG Z, OUYANG Q, SUN T, et al. Toripalimab plus nab-paclitaxel in metastatic or recurrent triple-negative breast cancer: a randomized phase 3 trial[J].Nat Med, 2024,30(1):249-256.

[19]SHITARA K,VAN CUTSEM E,BANG Y J, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone for patients with first-line, advanced gastric cancer: the KEYNOTE-062 phase 3 randomized clinical trial[J].J Am Med Assoc

Oncol,2020,6(10):1571-1580.

[20]RHA S Y, OH D Y, YAÑEZ P, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859):a multicentre,randomised,double-blind,phase 3 trial[J].Lancet Oncol,2023, 24(11):1181-1195.

[21]QIN S K, CHEN M, CHENG A L, et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus active surveillance in patients with resected or ablated high-risk hepatocellular carcinoma (IMbrave050):a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. Lancet, 2023, 402(10415):1835-1847.

[22]KELLEY R K, UENO M, YOO C H, et al. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966):a randomised,double-blind, placebo-controlled,phase 3 trial[J].Lancet,2023,401(10391):1853-1865.

[23]YAN X Q, YE M J, ZOU Q, et al. Toripalimab plus axitinib versus sunitinib as first-line treatment for advanced renal cell carcinoma:RENOTORCH,a randomized, open-label,phase III study[J].Ann Oncol,2024,35(2):190-199.

[24]VAN DER HEIJDEN M S,SONPAVDE G,POWLES T, et al. Nivolumab plus gemcitabine-cisplatin in advanced urothelial carcinoma[J].N Engl J Med,2023, 389(19):1778-1789.

[25]XIA L F,WANG J,WANG C Y, et al. Efficacy and safety of zimberelimab (GLS-010) monotherapy in patients with recurrent or metastatic cervical cancer: a multicenter, single-arm, phase II study[J].Int J Gynecol Cancer,2023, 33(12):1861-1868.

[26]ESKANDER R N,SILL M W,BEFFA L,et al.Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced endometrial cancer[J].N Engl J Med,2023,388(23):2159-2170.

[27]HUANG H Q,TAO R,HAO S G, et al. Sugemalimab monotherapy for patients with relapsed or refractory extranodal Natural Killer/T-cell lymphoma (GEMSTONE-201): results from a single-arm, multicenter, phase II study[J].J Clin Oncol,2023,41(16): 3032-3041.

[28]唐家琢,宋羽霄,章必成.肿瘤免疫治疗的反应模式[J].医药导报,2022,41(3): 297-302.

[29]付焱,章必成.肿瘤免疫治疗的预测和预后标志物[J].医药导报,2020,39(8): 1058-1062.

[30]陈旭,孙建国.特殊人群的肿瘤免疫治疗[J].医药导报,2022,41(3):303-309.

[31]WANG J,ZHANG B,PENG L,et al.Chinese expert consensus recommendations for the administration of immune checkpoint inhibitors to special cancer patient populations[J].Ther Adv Med Oncol,2023,15:17588359231187205.

[32]LEFLER D S, MANOBIANCO S A, BASHIR B.Immunotherapy resistance in solid tumors: mechanisms and potential solutions[J].Cancer Biol Ther,2024,25(1):2315655.

[33]SUIJKERBUIJK K P M, VAN EIJS M J M, VAN WIJK F, et al. Clinical and translational attributes of immune-related adverse events[J].Nat Cancer,2024, 5(4):557-571.

收稿日期 2024-04-25 修回日期 2024-05-07

基金项目 *国家自然科学基金资助项目（82272928）；湖北省中西医结合肿瘤绿色治疗临床医学研究中心[鄂科技函社（2021）46 号]；全国名老中医药专家朱学明教授传承工作室[国中医药人教发（2022）75 号]；湖北省医学青年拔尖人才项目（EWT2019-48）；襄阳市科技研究与开发项目（2022YL39A）；希思科-BMS 肿瘤免疫治疗研究基金资助项目（Y-BMS2019-003）；武汉市科技局知识创新项目（2022020801010475）。

作者简介 付焯（1979-），女，湖北襄阳人，副主任医师，副教授，硕士生导师，硕士，研究方向：恶性肿瘤的中西医结合治疗。ORCID：0000-0001-5371-7333。

通信作者 章必成（1976-），男，湖北黄冈人，主任医师，副教授，博士生导师，博士，研究方向：恶性肿瘤的免疫治疗。ORCID：0000-0002-6759-6748。

