

中国肺癌免疫治疗规范化应用指南(2024版)

王洁¹ 赫捷² 国家肿瘤质控中心肺癌质控专家委员会 中国医师协会肿瘤多学科诊疗专业委员会

¹国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科, 北京 100021; ²国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胸外科, 北京 100021

通信作者: 王洁, Email: zlhuxi@163.com; 赫捷, Email: prof.jiehe@gmail.com

【摘要】 肺癌是中国发病率和死亡率最高的恶性肿瘤, 严重威胁人民健康。目前, 以免疫检查点抑制剂为代表的免疫治疗已成为肺癌国际指南中的标准治疗策略之一, 可显著改善肺癌患者生存。制定符合中国国情的肺癌免疫治疗规范化应用指南, 将很大程度推进中国肺癌免疫治疗的同质性和规范性。专家将整合国际及国内肺癌常用免疫治疗药物、国际及国内免疫治疗临床研究证据以及肺癌免疫治疗常用疗效预测标志物, 根据世界卫生组织指南制定手册的原则和方法, 结合国内外指南和中国国情, 制定中国肺癌免疫治疗规范化应用指南, 旨在规范中国肺癌免疫治疗临床实践, 提高中国肺癌诊疗水平。

【关键词】 肺肿瘤; 癌, 非小细胞肺; 癌, 小细胞肺; 免疫治疗; 指南

DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.113494-2024-0207

Chinese guidelines on standardized application of immunotherapy for lung cancer

Wang Jie¹; He Jie²; Expert Committee on Quality Control of Lung Cancer, National Quality Control Center for Cancer; Multidisciplinary Committee on Oncology, Chinese Physicians Association

¹Department of Medical Oncology, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China; ²Department of Thoracic Surgery, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Corresponding authors: Wang Jie, Email: zlhuxi@163.com; He Jie, Email: prof.jiehe@gmail.com

【Abstract】 Lung cancer is the malignant tumor with the highest incidence rate and mortality in China, which seriously threatens the national health. At present, immunotherapy represented by immune checkpoint inhibitors has become one of the standard treatment strategies in the international guidelines for lung cancer, which significantly improves the survival of lung cancer patients. The formulation of standardized application guidelines for lung cancer immunotherapy in line with China's national conditions will greatly promote the homogeneity and standardization of lung cancer immunotherapy in China. This guideline will integrate the commonly-used immunotherapeutic drugs for lung cancer at home and abroad, the clinical research evidence of immunotherapy at home and abroad, and the

commonly-used predictive markers of immunotherapy for lung cancer. According to the principles and methods of the manual formulated according to the guidelines of the World Health Organization, and in combination with the guidelines at home and abroad and China's national conditions, this guideline will formulate the standardized application guide of immunotherapy for lung cancer in China, in order to standardize the clinical practice of immunotherapy for lung cancer in China.

【Key words】 Lung neoplasms; Neoplasms, non-small-cell lung; Neoplasms, small cell lung; Immunotherapy; Guidelines

DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.113494-2024-2024-0207

恶性肿瘤已成为威胁中国人民健康的重大疾病。根据2015年中国肿瘤登记数据显示,肺癌在中国的发病率和死亡率均居首位,其防治和诊疗已成为中国恶性肿瘤防控面临的重大挑战^[1]。根据其病理类型,肺癌可分为非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)和小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)。尽管近年来分子靶向治疗在一定程度上改善了部分NSCLC患者生存,但仍无法避免耐药的发生,且相当比例驱动基因野生型的患者治疗选择有限;而SCLC则面临恶性程度高、更易耐药复发、且治疗选择更为匮乏的困境,故临床迫切需要更加有效的治疗手段。目前,以免疫检查点抑制剂,如程序性死亡受体1(programmed cell death 1, PD-1)、程序性死亡配体1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)抑制剂为代表的免疫治疗已在肺癌治疗中明显获益,成为肺癌国际指南中的标准治疗策略之一。专家将整合肺癌常用免疫治疗药物、NSCLC及SCLC免疫治疗临床研究证据和疗效预测标志物,结合国内外指南及国情,制定肺癌免疫检查点抑制剂规范化应用中国指南。

一、指南制定方法学

本指南在《中华医学会肺癌临床诊疗指南》《2024 CSCO非小细胞肺癌诊疗指南》《IV期原发性肺癌中国治疗指南》《NCCN非小细胞肺癌临床实践指南2024.v2》等国内外最新指南与专家共识的基础上,结合本研究领域

新发表的临床研究证据及实践经验,由专家组组长与执笔作者整理出初稿,其后由专家组成员对指南内容进行讨论、修改和投票,对指导意见进行推荐等级分类,制定出《中国肺癌免疫治疗规范化应用指南》,以期为肺癌领域各级临床医师提供具有循证依据的专业性、指导性意见,为患者提供更优质、规范化的治疗策略。

分别利用EMBASE、Pubmed、万方数据、中国知网数据库进行文献检索,其中英文检索关键词为("lung neoplasm" OR "lung cancer" OR "lung tumor" OR "lung carcinoma" OR "lung tumour" OR "lung neoplasms" OR "lung cancers" OR "lung tumors" OR "lung carcinomas" OR "lung tumours" OR "lung neoplasms" OR "carcinoma, non-small-cell lung" OR "non-small-cell lung carcinoma" OR "non small cell lung cancer" OR "non small cell lung carcinomas" OR NSCLC OR "small cell lung carcinoma" OR "small cell lung cancer" OR SCLC) AND ("Immune checkpoint inhibitors" OR "Immune checkpoint inhibitor" OR "checkpoint inhibitor" OR "checkpoint inhibitors" OR "immune blockade" OR "immune blockades" OR "anti-PD-1 monoclonal antibody" OR "anti-PD-1 monoclonal antibodies" OR "pd-1 inhibitor" OR "pd-1 inhibitors" OR "pd 1 inhibitor" OR "pd 1 inhibitors" OR "programmed cell death receptor-

1 inhibitor" OR "programmed cell death receptor-1 inhibitors" OR "programmed cell death 1 receptor inhibitor" OR "programmed cell death 1 receptor inhibitors" OR "anti-pd-1 antibody" OR "anti-pd-1 antibodies" OR tislelizumab OR pembrolizumab OR nivolumab OR Toripalimab OR sintilimab OR camrelizumab OR cemiplimab OR dostarlimab OR zimberelimab OR spartalizumab OR penpulimab OR prolgolimab OR retifanlimab OR sasanlimab OR balstilimab OR budigalimab OR genolimzumab OR relatlimab OR serplulimab OR cadonilimab OR pucotenlimab OR tebotelimab OR cetrelimab OR ivonescimab OR vudalimab OR ezabenlimab OR pimivalimab OR lorigerlimab OR "anti-PD-L1 monoclonal antibody" OR "anti-PD-L1 monoclonal antibodies" OR "pd-l1 inhibitor" OR "pd-l1 inhibitors" OR "pd l1 inhibitor" OR "pd l1 inhibitors" OR "programmed cell death ligand 1 inhibitor" OR "programmed cell death ligand 1 inhibitors" OR "anti-pd-l1 antibody" OR "anti-pd-l1 antibodies" OR "PD-L1 monoclonal antibody" OR "PD-L1 monoclonal antibodies" OR atezolizumab OR avelumab OR durvalumab OR socazolimab OR envafolimab OR sugemalimab OR envafolimab OR adebreximab OR cosibelimab OR erfonrilimab OR "Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4 Inhibitors" OR "Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4 Inhibitor" OR "Cytotoxic T Lymphocyte Associated Protein 4 Inhibitors" OR "Cytotoxic T Lymphocyte Associated Protein 4 Inhibitor" OR "ctla-4 inhibitor" OR "ctla-4 inhibitors" OR "ctla 4 inhibitor" OR "ctla 4 inhibitors" OR ipilimumab OR tremelimumab OR cadonilimab OR erfonrilimab OR botensilimab OR quavonlimab OR zalifrelimab OR davoceticept

OR "immunochemotherapies" OR "immunochemotherapy" OR "chemoimmunotherapies" OR "chemoimmunotherapy");中文检索词为(免疫检查点抑制剂或PD1抑制剂或PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂或PDL1抑制剂或CTLA-4抑制剂或CTLA4抑制剂或PD1单抗或PD-1单抗或PD-L1单抗或PDL1单抗或CTLA-4单抗或CTLA4单抗)与(肺癌或小细胞肺癌或非小细胞肺癌或NSCLC或SCLC)。检索出版时间为2012年1月1日至2024年10月31日。基于上述检索策略,获得各类型免疫治疗相关英文文献EMBASE数据库41 132篇, Pubmed数据库13 190篇;万方数据库3 352篇,中国知网数据库1 343篇。本指南项目组预先设定了肺癌免疫治疗相关的系列问题,发给来自内科、外科、呼吸科、肿瘤科、放疗科等多科室的89位国家肿瘤质控中心肺癌质控专家委员会专家代表进行投票,收集投票结果,并请每位专家提供支持问题答案的证据和相关资料。在随后进行的共识研讨会上,参会专家对上述问题和循证医学证据进行了充分讨论,并进行第二轮投票。结合证据水平,参照美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)证据级别分类(表1),形成最终证据级别。推荐级别分类见表2。最终制定出《中国肺癌免疫治疗规范化应用指南(2024版)》,以期肺癌领域各级临床医师提供具有循证依据的专业性、指导性意见。

二、肺癌常用免疫治疗药物

(一) PD-1/PD-L1抑制剂

PD-1是一种主要表达在T细胞表面的抑制性受体^[2-4],其配体PD-L1通常在树突状细胞、巨噬细胞和多种肿瘤细胞表面上表达^[5-7]。生理情况下,为预防自身免疫性炎症导致的组织损伤,活化的T细胞表面将表达PD-1,与PD-L1结合后可抑制T细胞活化,进

表1 证据级别分类

级别	说明
1类证据	基于高水平数据（严谨的荟萃分析或大型Ⅲ期随机对照临床试验结果）
2类证据	基于稍低水平证据（一般质量的Meta分析、小型随机对照研究、设计良好的大型回顾性研究、病例-对照研究）
3类证据	基于较低水平证据（小型回顾性研究，单臂回顾性研究，病例报告或专家共识等）

注：Meta：荟萃分析

表2 推荐级别分类

级别	说明
强	主要基于1类证据，国内已商业上市，已获批NMPA适应证，专家组达成一致共识
中	主要基于1类、2类证据，国内已商业上市，目前尚未获批NMPA适应证，专家组基本达成一致共识
弱	基于任何级别证据，国内尚未商业上市，或专家组共识度低，争议较大

注：NMPA：国家药品监督管理局

而维持机体自身免疫耐受^[8-9]。然而在肿瘤的发生发展过程中，当T细胞表面的PD-1与肿瘤细胞表面的PD-L1结合后，T细胞的活性、增殖水平及其介导的免疫反应将受到抑制，进而导致肿瘤细胞对T细胞免疫应答产生逃逸，且肿瘤微环境中的免疫细胞也可广泛表达PD-L1，亦导致肿瘤细胞逃避免疫攻击^[10]。PD-1/PD-L1抑制剂则通过特异性阻断PD-1/PD-L1结合，解除T细胞抑制状态，从而建立有效的抗肿瘤应答^[10-12]。

迄今，已有多种PD-1/PD-L1抑制剂获得美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）和（或）中国国家药品监督管理局（National Medical Products Administration, NMPA）批准用于临床实践中（表3）^[13]。

（二）细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4（cytotoxic lymphocyte antigen 4, CTLA-4）抑制剂

CTLA-4亦属于共抑制性免疫检查点，主要表达在活化的CD4⁺和CD8⁺T细胞表面，可向T细胞传递抑制性信号，导致活化的T细胞减少并有效阻止记忆性T细胞的生成。正

常情况下，CTLA-4可作为一种经典的免疫检查点分子参与免疫反应的负调节，维持机体免疫耐受。然而在肿瘤患者中，肿瘤细胞可激活CTLA-4，使活化的T细胞失去活性，导致肿瘤发生免疫逃逸。CTLA-4抑制剂则通过阻断CTLA-4信号通路，促进肿瘤特异性T细胞的活化及增殖，进而诱导抗肿瘤免疫应答^[14-15]。CTLA-4抑制剂依匹单抗也在多项肺癌研究中展现了潜力（表3）^[16]。

（三）T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域蛋白（T cell immunoglobulin and ITIM domain, TIGIT）抑制剂

TIGIT是一种在多种免疫细胞（包括T细胞、NK细胞和Tregs等）上均表达的抑制性受体，可通过多种机制抑制免疫细胞的功能，导致肿瘤免疫逃逸^[17-18]。多项研究表明，阻断TIGIT通路可有效逆转免疫细胞功能耗竭，故TIGIT有望成为继PD-1/PD-L1之后的新一代免疫治疗靶点。目前TIGIT抑制剂替瑞利尤单抗（Tiragolumab）、Vibostolimab和Ociperlimab等都进入Ⅲ期临床研究阶段^[19-20]。此外，TIGIT抑制剂与PD-1抑制剂联合具有协同作

表3 肺癌免疫治疗常用药物一览表

靶点	免疫治疗药物	获批机构	NMPA 批准肺癌相关适应证
PD-1	帕博利珠单抗 (Pembrolizumab)	FDA、 NMPA	单药用于PD-L1 阳性、EGFR/ALK 阴性的局部晚期或转移性 NSCLC 的一线治疗；联合培美曲塞和铂类用于EGFR 突变或 ALK 融合阴性的转移性非鳞状 NSCLC 的一线治疗；联合卡铂和白蛋白紫杉醇用于转移性鳞状 NSCLC 的一线治疗；单药用于不可切除或转移性 MSI-H 或 dMMR 成人晚期实体瘤患者
	纳武利尤单抗 (Nivolumab)	FDA、 NMPA	单药用于治疗EGFR 突变或 ALK 融合阴性、既往接受过含铂化疗后疾病进展或不可耐受的局部晚期或转移性 NSCLC；联合化疗用于可切除（肿瘤≥4 cm 或淋巴结阳性）NSCC 患者的术前新辅助治疗
	替雷利珠单抗 (Tislelizumab)	FDA、 NMPA	联合紫杉醇和卡铂用于局部晚期或转移性鳞状 NSCLC 的一线治疗；联合培美曲塞和铂类用于非鳞状 NSCLC 的一线治疗；单药用于治疗EGFR 突变或 ALK 融合阴性、既往接受过含铂化疗后疾病进展或不可耐受的局部晚期或转移性非鳞状 NSCLC；联合依托泊苷和铂类化疗用于广泛期 SCLC 的一线治疗；联合含铂化疗新辅助治疗，并在手术后继续单药辅助治疗，用于可切除的Ⅱ期或ⅢA 期 NSCC 患者的治疗；单药用于不可切除或转移性微卫星高度不稳定型 (MSI-H)或错配修复基因缺陷型(dMMR)的成人晚期实体瘤患者
	信迪利单抗 (Sintilimab)	NMPA	联合吉西他滨和铂类用于不可手术切除的晚期或复发性鳞状 NSCLC 的一线治疗；联合培美曲塞和铂类用于未经系统治疗的EGFR 突变或 ALK 融合阴性的晚期或复发性非鳞状 NSCLC 的治疗；联合贝伐珠单抗、培美曲塞和顺铂用于EGFR-TKI 治疗失败的EGFR 阳性的局部晚期或转移性非鳞状 NSCLC
	卡瑞利珠单抗 (Camrelizumab)	NMPA	联合培美曲塞和铂类用于EGFR 突变或 ALK 融合阴性、不可切除的局部晚期或转移性非鳞状 NSCLC 的一线治疗；联合紫杉醇和卡铂用于局部晚期或转移性鳞状 NSCC 患者的一线治疗
	斯鲁利单抗 (Serplumab)	NMPA	联合卡铂和白蛋白紫杉醇用于局部晚期或转移性鳞状 NSCLC 的一线治疗；联合化疗用于广泛期 SCLC 的一线治疗；用于既往标准治疗失败的 MSI-H 或 dMMR 的晚期实体瘤的二线及以上治疗。
	西米普利单抗 (Cemiplimab)	FDA	-
	特瑞普利单抗 (Toripalimab)	FDA、 NMPA	联合培美曲塞和铂类用于EGFR 突变或 ALK 融合阴性、不可手术切除的局部晚期或转移性非鳞状 NSCLC 一线治疗；联合化疗围手术期治疗，继之单药作为辅助治疗，用于可切除ⅢA～ⅢB 期 NSCLC；联合依托泊苷和铂类化疗用于广泛期 SCLC 的一线治疗
	派安普利单抗 (Penpulimab)	NMPA	联合紫杉醇和卡铂适用于局部晚期或转移性鳞状 NSCLC 的一线治疗
	普特利单抗 (Pucotenlimab)	NMPA	用于不可切除或转移性的 MSI-H 或 dMMR 的晚期实体瘤

续表3

PD-L1	阿替利珠单抗 (Atezolizumab)	FDA- NMPA	用于肿瘤细胞PD-L1表达阳性(TC≥1%)的Ⅱ期~ⅢA期NSCLC患者接受手术和铂类药物化疗后的辅助治疗;用于PD-L1高表达、EGFR突变或ALK融合阴性的转移性NSCLC的一线治疗;联合培美曲塞和铂类用于EGFR突变或ALK融合阴性的非鳞状NSCLC的一线治疗;联合卡铂和依托泊苷用于广泛期SCLC的一线治疗
	度伐利尤单抗 (Durvalumab)	FDA- NMPA	用于在接受以铂类为基础的同步放化疗后未出现疾病进展的、不可切除的Ⅲ期NSCLC的巩固治疗;联合铂类和依托泊苷用于广泛期SCLC的一线治疗
	恩沃利单抗 (Envafolimab)	NMPA	用于既往标准治疗失败的MSI-H或dMMR的晚期实体瘤的二线及以上治疗
	舒格利单抗 (Sugemalimab)	NMPA	用于接受铂类药物为基础的同步或序贯放化疗后未出现疾病进展的、不可切除、Ⅲ期NSCLC患者的治疗;联合培美曲塞和卡铂用于EGFR突变或ALK融合阴性的转移性非鳞状NSCLC的一线治疗;联合紫杉醇和卡铂用于转移性鳞状NSCLC的一线治疗
	阿得贝利单抗 (Adebrelimab)	NMPA	与卡铂和依托泊苷联合用于广泛期SCLC的一线治疗
	贝莫苏拜单抗 (Benmelstobart)	NMPA	联合安罗替尼、卡铂和依托泊苷用于广泛期SCLC的一线治疗
	索卡佐利单抗 (Socazolimab)	NMPA	-
CTLA-4	伊匹单抗 (Ipilimumab)	FDA- NMPA	-
	Tremelimumab	FDA	
PD-1/ VEGF	依沃西单抗 (Ivonescimab)	NMPA	联合培美曲塞和卡铂,用于EGFR-TKI治疗后进展的EGFR阳性的局部晚期或转移性非鳞状NSCLC的治疗

注:PD-1:程序性死亡受体1;PD-L1:程序性死亡受体配体1;CTLA-4:细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4;VEGF:血管内皮生长因子;FDA:食品药品监督管理局;NMPA:国家药品监督管理局;EGFR:表皮生长因子受体;ALK:间变性淋巴瘤激酶;NSCLC:非小细胞肺癌;SCLC:小细胞肺癌;MSI-H:微卫星高度不稳定;dMMR:错配修复基因缺陷;-:无

用,可进一步增强肿瘤抗原特异性CD8⁺T细胞的增殖能力和功能^[21-22],目前TIGIT/PD-1双抗也在临床研究阶段^[23]。

(四)其他免疫治疗

近年来,靶向免疫检查点的双特异性抗体在肿瘤免疫治疗领域发展迅速,可同时抑制两个或两类靶点,在肿瘤治疗中发挥联合作用以增加疗效,且可克服传统单克隆抗体联合使用带来的不良反应^[24],如PD-(L)1/CD47双抗、PD-1/CTLA-4双抗、PD-1/LAG3双抗、CTLA-4/OX40双抗、PD-1/VEGF、PD-L1/TGF-β双抗等^[24-26]。另外,除了免疫检查点抑制剂之外,肿瘤新抗原疫苗、T细胞过继疗法如嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen

receptor T-cell immunotherapy, CAR-T)免疫疗法等研究也在如火如荼进行中。目前全球新开展的其他免疫治疗临床试验数量正逐年增加。

三、NSCLC免疫治疗

免疫治疗在NSCLC的应用中已取得里程碑式进展,下面将从围术期、局部晚期、晚期一线、晚期后线汇总目前NSCLC免疫治疗证据(表4~7)。

(一)围术期NSCLC免疫治疗

指南推荐:纳武利尤单抗联合化疗用于可切除(肿瘤≥4 cm,或淋巴结阳性)NSCLC的术前新辅助治疗(证据级别:1类;推荐级别:强);替雷利珠单抗联合含铂化疗新辅助治疗,并在手术后继续单药辅助治疗,用于可切

除的Ⅱ～ⅢA期NSCLC(证据级别:1类;推荐级别:强);特瑞普利单抗联合化疗围手术期治疗,继之单药作为辅助治疗,用于可切除ⅢA～ⅢB期NSCLC(证据级别:1类;推荐级别:强);帕博利珠单抗、纳武利尤单抗或度伐利尤单抗联合化疗新辅助+辅助治疗可手术Ⅱ～Ⅲ期NSCLC(证据级别:1类;推荐级别:中);阿替利珠单抗用于Ⅱ～ⅢA期PD-L1阳性NSCLC患者术后及含铂双药辅助化疗后的维持治疗(证据级别:1类,推荐级别:强);帕博利珠单抗单药辅助治疗经手术切除与铂类化疗后的ⅠB～ⅢA期NSCLC(证据级别:1类;推荐级别:中)。

证据:CheckMate-816是一项随机、开放标签、多中心Ⅲ期临床研究,旨在评估与单用化疗相比,纳武利尤单抗联合化疗用于ⅠB～

ⅢA期可切除NSCLC患者新辅助治疗的疗效和安全性。研究纳入358例患者,随机给予3个周期纳武利尤单抗联合含铂双药化疗或单用化疗,结果显示新辅助免疫治疗组病理完全缓解(pathological complete response, pCR)率显著优于单用化疗组(分别为24.0%和2.2%),中位无事件生存时间(event-free survival, EFS)显著优于单中化疗组(分别为43.8和18.4个月,HR=0.66)。该研究首次证实了纳武利尤单抗联合化疗作为新辅助治疗的可行性,基于CheckMate-816研究,FDA和NMPA批准纳武利尤单抗联合化疗用于可切除(肿瘤≥4 cm或淋巴结阳性)NSCC患者的术前新辅助治疗^[27-29]。

RATIONALE 315是一项随机、双盲、安慰剂对照的Ⅲ期临床研究,旨在评估替雷利

表4 NSCLC新辅助±辅助治疗Ⅲ期临床研究结果汇总

研究	例数	临床分期	治疗方案	pCR ^a (%)	MPR ^a (%)	ORR ^a (%)	EFS ^a (月)	OS ^a (月)	随访 时间 ^a (月)
CheckMate 816 ^[27-29]	358	ⅠB～ⅢA期 (第7版)	新辅助: 纳武利尤 单抗联合含铂双药 对比含铂双药	24.0比2.2	36.9比8.9	54比37	43.8比18.4 (HR=0.66)	NR比NR (HR=0.69)	57.6
KEYNOTE- 671 ^[32]	797	Ⅱ～ⅡB期 (N2)	新辅助: 帕博利珠 单抗联合含铂双药 对比含铂双药 辅助: 帕博利珠 单抗对比安慰剂	18.1比4.0	30.2比11.0	-	47.2比18.3 (HR=0.59)	NR比 52.4(HR= 0.72, P= 0.005 2)	36.6
RATIONALE- 315 ^[30]	453	Ⅱ～ⅢA期	新辅助: 替雷 利珠单抗联合 含铂双药对比 含铂双药 辅助: 替雷利珠 单抗对比安慰剂	40.7比5.7 (P<0.000 1)	56.2比15 (P<0.000 1)	71.2比 55.1	NR比NR (HR=0.56)	NR比NR (HR=0.62)	22.0
Neotorch ^[31]	404	Ⅲ期	新辅助: 特瑞 普利单抗联合 含铂双药对比 含铂双药 辅助: 特瑞普利 单抗联合含铂双 药1个周期序贯 特瑞普利单抗对 比含铂双药1个 周期	24.8比1.0 (P<0.000 1)	48.5比8.4 (P<0.000 1)	64.4比 32.7	NR比15.1 (HR=0.40, P<0.000 1)	NR比 30.4(HR= 0.62, P< 0.000 1)	18.3

续表4

CheckMate 77T ^[33]	461	Ⅱ~ⅢB期 (N2)	新辅助: 纳武利尤单抗联合含铂双药对比含铂双药 辅助: 纳武利尤单抗对比安慰剂	25.3比4.7	35.4比12.1	-	NR比18.4 (HR=0.58, P<0.001)	-	25.4
AEGEAN ^[34]	802	Ⅱ~ⅢB期 (N2)	新辅助: 度伐利尤单抗联合含铂双药对比含铂双药 辅助: 度伐利尤单抗对比安慰剂	17.2比4.3 (P=0.000 036)	33.3比12.3 (P=0.000 002)	56.3比38.0	NR比25.9 (HR=0.68, P=0.003902)	-	11.7

注: NSCLC: 非小细胞肺癌; pCR: 病理完全缓解; MPR: 重大病理缓解; ORR: 客观缓解率; PFS: 无进展生存时间; DFS: 无病生存时间; EFS: 无事件生存时间; OS: 总生存时间; ITT: 意向治疗; NR: 未达到; -: 无数据; “试验组对比对照组

表5 NSCLC辅助治疗Ⅲ期临床研究结果汇总

研究	例数	临床分期	治疗组	mDFS (月)	随访时间 (月)
IMpower010 ^[35]	1 280 (入组) 1 005 (ITT)	ⅠB~ⅢA期 (第7版)	阿替利珠单抗对比最佳支持治疗	PD-L1 TC≥1% Ⅱ~ⅢA期: NE比35.3(HR=0.66, P=0.004) Ⅱ~ⅢA期: 42.3比35.3(HR=0.79, P=0.02) ⅠB~ⅢA期: NE比37.2(HR=0.81, P=0.04)	32.8
KEYNOTE-091 ^[36]	1 955 (入组) 1 177 (ITT)	ⅠB~ⅢA期 (第7版)	帕博利珠单抗对比安慰剂	ⅠB~ⅢA期: 53.6比42.0(HR=0.76, P=0.001 4) PD-L1 TPS≥50% ⅠB~ⅢA期: NR比NR(HR=0.82, P=0.04)	35.6
ADJUVANT BR.31 ^[37]	1 415 477 (PD-L1≥25%, EGFR突变或ALK融合阴性)	ⅠB~ⅢA期 (第7版)	度伐利尤单抗对比安慰剂	PD-L1≥25%, EGFR突变或ALK融合阴性 ⅠB~ⅢA期: 69.9比60.2 (HR=0.94, P=0.64)	60.0

注: NSCLC: 非小细胞肺癌; mDFS: 中位无病生存时间; ITT: 意向治疗; PD-L1: 程序性死亡配体1; TC: 肿瘤细胞; NE: 不可评估; TPS: 肿瘤细胞阳性分数; EGFR: 表皮生长因子受体; ALK: 间变性淋巴瘤激酶; NR: 未达到; NE: 不可评估

表6 局部晚期NSCLCⅢ期临床研究结果汇总

研究	例数	治疗组	mPFS (月)	mOS (月)	ORR (%)	随访时间 (月)
PACIFIC ^[108]	702	度伐利尤单抗对比安慰剂	17.2比5.6 (HR=0.55)	47.5比29.1 (HR=0.71)	28.4比16.0	34.2
GEMSTONE-301 ^[32]	381	舒格利单抗对比安慰剂	9.0比5.8 (HR=0.64, P=0.002 6)	NR比29.1 (HR=0.71, P=0.000 9)	20.6比19.4	14.3
PACIFIC-2 ^[40]	328	度伐利尤单抗对比安慰剂	13.8比9.4 (HR=0.85, P=0.247)	36.4比29.5 (HR=1.03, P=0.823)	60.7比60.6 (P=0.976)	30.5

注: NSCLC: 非小细胞肺癌; mPFS: 中位无进展生存时间; mOS: 中位总生存时间; ORR: 客观缓解率; NR: 未达到

表7 晚期NSCLCⅢ期临床研究结果汇总

治疗模式	病理学类型	研究	例数	PD-L1 状态	治疗方案	mPFS (月)	mOS (月)	ORR (%)	随访时间 (月)
一线免疫 单药	非鳞癌/鳞癌	KEYNOTE -024 ^[140]	305	≥50%	帕博利珠单抗对比 含铂化疗	7.7比5.5 (HR=0.50)	26.3比13.4 (HR=0.62)	46.1比 31.1	59.9
		KEYNOTE -042 ^[44]	1 274	≥1%	帕博利珠单抗对比 培美曲塞或紫杉醇 联合铂类	5.6比6.8 (HR=1.03)	16.4比12.1 (HR=0.79)	27.3比 26.7	61.1
			599	≥50%	帕博利珠单抗对比 培美曲塞或紫杉醇 联合铂类	6.5比6.5 (HR=0.86)	20.0比12.2 (HR=0.68)	39.1比 32.3	—
		KEYNOTE -042 China study ^[141]	262	≥1%	帕博利珠单抗对比 培美曲塞或紫杉醇 联合铂类	6.4比6.8 (HR=1.04)	20.2比13.5 (HR=0.66)	30.0比 24.6	63.7
			146	≥50%	帕博利珠单抗对比 培美曲塞或紫杉醇 联合铂类	8.3比6.6 (HR=0.94)	24.5比13.8 (HR=0.66)	41.7比 24.3	—
		IMPOWER -110 ^[42]	554	IC3或 TC3	阿替利珠单抗+培 美曲塞或吉西他滨 联合铂类对比培美 曲塞或吉西他滨联 合铂类	8.1比5.0 (HR=0.59)	20.2比13.1 (HR=0.59, P=0.010 6)	38.3比 28.6	15.7
		EMPOWER -Lung1 ^[48]	712 (ITT) 565 (PD-L1≥ 50%)	≥50%	西米普利单抗对比 化疗	8.1比5.3 (HR=0.51)	26.1比13.3 (HR=0.57)	46.5比 21	37.1
		IPSOS ^[49]	453	—	阿替利珠单抗对比 单药化疗	4.2比4.0 (HR=0.87)	10.3比9.2 (HR=0.78, P=0.028)	17比8	41
一线免疫 联合化疗	非鳞癌	HARMONi -2 ^[50]	398	≥1%	依沃西单抗对比帕 博利珠单抗	11.1比5.8 (HR=0.51, P<0.001)	—	50.0比 38.5	8.7
		KEYNOTE -189 ^[53]	616	—	帕博利珠单抗+培 美曲塞联合铂类对 比培美曲塞联合 铂类	9.0比4.9 (HR=0.49)	22.0比10.6 (HR=0.60)	48.3比 19.9	64.6
		IMpower 130 ^[43]	724	—	阿替利珠单抗+白 蛋白结合型紫杉醇 联合卡铂对比白蛋 白结合型紫杉醇联 合卡铂	7.0比5.5 (HR=0.64, P<0.000 1)	18.6比13.9 (HR=0.79, P=0.033)	49.2比 31.9	18.5比 19.2
		IMpower 132 ^[65]	578	—	阿替利珠单抗+培 美曲塞联合铂类对 比培美曲塞联合 铂类	7.7比5.2 (HR=0.56, P<0.000 1)	17.5比13.6 (HR=0.86, P=0.154 6)	47比32	28.4
		RATIONAL E 304 ^[55]	334	—	替雷利珠单抗+培 美曲塞联合铂类对 比培美曲塞联合 铂类	9.8比7.6 (HR=0.63)	21.6比14.9 (HR=0.68)	57.8比 36	38.8比 20

续表7

	Camel ^[144]	412	—	卡瑞利珠单抗+培美曲塞联合铂类对比培美曲塞联合铂类	11.0比6.5 (HR=0.55)	27.1比19.8 (HR=0.74)	60.5比38.6	65.2
	ORIENT 11 ^[145]	397	—	信迪利单抗+培美曲塞联合铂类对比培美曲塞联合铂类	8.9比5.0 (HR=0.48)	24.2比16.8 (HR=0.65)	51.9比29.8	30.8
	GEMSTONE -302 ^[146]	287	—	舒格利单抗+培美曲塞联合铂类对比培美曲塞联合铂类	9.6比5.9 (HR=0.59)	22.8比17.7 (ITT, HR=0.67,)	58.6比36.5	17.8
	CHOICE- 01 ^[147]	465(ITT) 245(非鳞癌)	—	特瑞普利单抗+培美曲塞联合铂类对比培美曲塞联合铂类	9.7比5.5 (HR=0.48, P<0.000 1)	27.8比15.9 (HR=0.49, P=0.002)	65.7比46.2 (ITT, P<0.000 1)	19.4
	EMPOWER Lung-3 ^[73]	466(ITT) 266 (非鳞癌)	—	西米普利单抗+含铂双药化疗对比含铂双药化疗	7.9比5.7 (HR=0.53)	19.4比12.4 (HR=0.64)	41.3比18.4	28.4
鳞癌	KEYNOTE- 407 ^[54]	559	—	帕博利珠单抗+ (白蛋白) 紫杉醇联合铂类对比紫杉醇联合铂类	8.0比5.1 (HR=0.62)	17.2比11.6 (HR=0.71)	62.2比38.8	56.9
	KEYNOTE- 407 China ^[148]	125	—	帕博利珠单抗+白蛋白紫杉醇或紫杉醇对比白蛋白紫杉醇或紫杉醇联合铂类	8.3比4.2 (HR=0.35)	30.1比12.7 (HR=0.44)	80比43.3	28.1
	RATIONAL E 307 ^[56]	360	—	替雷利珠单抗+紫杉醇联合铂类、替雷利珠单抗+白蛋白紫杉醇联合铂类对比紫杉醇联合铂类	7.7、9.6 比5.5 (HR=0.45, 0.43)	26.1、23.3 比14	74.2、73.9 比47.9	39.8、 40.5 比 24.3
	Camel- SQ ^[149]	390	—	卡瑞利珠单抗+紫杉醇联合卡铂对比紫杉醇联合卡铂	11.1比5.5 (HR=0.32)	27.4比15.5 (HR=0.56)	64.8比36.7	53.5
	ORIENT- 12 ^[63]	357	—	信迪利单抗+吉西他滨联合铂类对比吉西他滨联合铂类	5.5比4.9 (HR=0.54)	NR比NR (HR=0.57)	44.7比35.4	12.9

续表7

		GEMSTONE-302 ^[146]	192	-	舒格利单抗+紫杉醇联合卡铂对比紫杉醇联合卡铂	9.0比4.9 (<i>HR</i> =0.48, <i>P</i> <0.000 1)	25.4比16.9 (ITT, <i>HR</i> =0.65, <i>P</i> =0.000 8)	70.5比46.0	17.8
		CHOICE-01 ^[147]	465 (ITT) 220 (鳞癌)	-	特瑞普利单抗+白蛋白结合型紫杉醇联合卡铂对比白蛋白结合型紫杉醇联合卡铂	8.1比5.6 (<i>HR</i> =0.49, <i>P</i> <0.000 1)	19.6比18.1 (<i>HR</i> =1.09, <i>P</i> =0.952 4)	65.7比46.2 (ITT)	19.4
		ASTRUM-004 ^[70]	537	-	斯鲁利单抗+白蛋白结合型紫杉醇联合卡铂对比白蛋白结合型紫杉醇联合卡铂	8.3比5.7 (ITT, <i>HR</i> =0.55)	22.7比18.2 (ITT, <i>HR</i> =0.73)	52.5比34.6 (ITT)	31.1
		AK105-302 ^[71]	350	-	派安普利单抗+紫杉醇联合卡铂对比紫杉醇联合卡铂	7.6比4.2 (<i>HR</i> =0.43, <i>P</i> <0.000 1)	NR比20.2 (<i>HR</i> =0.55, <i>P</i> =0.000 2)	71比44	24.7
		EMPOWER Lung-3 ^[73]	466 (ITT) 200 (鳞癌)	-	西米普利单抗+含铂双药化疗对比含铂双药化疗	8.2比4.9 (<i>HR</i> =0.56, <i>P</i> <0.000 1)	22.3比13.8 (<i>HR</i> =0.61, <i>P</i> =0.000 3)	46.6比26.9	28.4
一线免疫联合化疗联合抗血管	非鳞癌	IMPOWER150 ^[67]	697 (ABCP及BCP)	-	阿替利珠单抗+化疗+贝伐珠单抗对比化疗+贝伐珠单抗	8.3比6.8 (<i>HR</i> =0.62, <i>P</i> <0.001, ITT-WT)	19.5比14.7 (<i>HR</i> =0.80, ITT)	63.5比48.0	32.4
一线双免疫	非鳞癌和鳞癌	CheckMate 227-part1 ^[150]	1 189	≥1%	纳武利尤单抗+依匹木单抗对比化疗	5.1比5.6 (<i>HR</i> =0.79)	17.1比14.9 (<i>HR</i> =0.77)	35.9比30.0	66.7
		KEYNOTE-598 ^[151]	568	≥50%	帕博利珠单抗+依匹木单抗对比帕博利珠单抗	8.2比8.4 (<i>HR</i> =1.06)	21.4比21.9 (<i>HR</i> =1.08)	45.4比45.4	20.6
一线双免疫联合化疗	非鳞癌和鳞癌	CheckMate9LA ^[76, 152]	719	-	纳武利尤单抗+依匹木单抗+化疗对比化疗	6.7比5.0 (<i>HR</i> =0.68)	15.8比11.0 (<i>HR</i> =0.73)	38.0比25.1	64.5
		POSEIDON ^[78]	1 013	-	度伐利尤单抗+tremelimumab+化疗、度伐利尤单抗+化疗对比化疗	6.2、5.5比4.8 (<i>HR</i> =0.72, <i>P</i> =0.000 3; <i>HR</i> =0.74, <i>P</i> =0.000 9)	14.0、13.3比11.6 (<i>HR</i> =0.76; <i>HR</i> =0.84)	38.8、41.5比24.4	63.4
后线单药	非鳞癌和鳞癌	KEYNOTE-010 ^[153]	442	≥50%	帕博利珠单抗对比多西他赛	5.3比4.2 (<i>HR</i> =0.57)	16.9比8.2 (<i>HR</i> =0.55)	33.1比9.2	67.4
		KEYNOTE-010 ^[153] OAK ^[183]	1 034	≥1%	帕博利珠单抗对比多西他赛	4.0比4.1 (<i>HR</i> =0.84)	11.8比8.4 (<i>HR</i> =0.70)	21.2比9.6	67.4
			1 225	-	阿替利珠单抗对比多西他赛	2.8比4.1 (<i>HR</i> =0.91, <i>P</i> =0.345 9)	13.8比9.6 (<i>HR</i> =0.73, <i>P</i> =0.000 3)	14比13	21.0
		CheckMate 078 ^[154]	504	-	纳武利尤单抗对比多西他赛	2.8比2.8 (<i>HR</i> =0.78)	11.9比9.5 (<i>HR</i> =0.75)	18比4	44.9

续表7

		RATIONALE 303 ^[81]	805	-	替雷利珠单抗对比多西他赛	4.2比2.6 (<i>HR</i> =0.63, <i>P</i> <0.000 1)	16.9比11.9 (<i>HR</i> =0.66)	22.6比7.1	16.0 比 10.7
	鳞癌	CheckMate 017 ^[80]	272	-	纳武利尤单抗对比多西他赛	3.5比2.8 (<i>HR</i> =0.62)	9.2比6.0 (<i>HR</i> =0.62)	20比9	64.2
	非鳞癌	CheckMate 057 ^[80]	582	-	纳武利尤单抗对比多西他赛	2.3比4.2 (<i>HR</i> =0.92)	12.2比9.5 (<i>HR</i> =0.70)	19比12	64.5
后线免疫联合抗血管	非鳞癌和鳞癌	LEAP-008 ^[155]	374	-	帕博利珠单抗+仑伐替尼对比多西他赛	5.6比4.2 (<i>HR</i> =0.89, <i>P</i> =0.164 3)	11.3比12.0 (<i>HR</i> =0.98, <i>P</i> =0.434 2)	22.7比14.3	31.8
		CONTACT-01 ^[156]	366	-	阿替利珠单抗+卡博替尼对比多西他赛	4.6比4.0 (<i>HR</i> =0.74)	10.7比10.5 (<i>HR</i> =0.88, <i>P</i> =0.366 8)	11.8比13.3	10.9
		SAPPHIRE ^[157]	577	-	纳武利尤单抗+Sitravatinib对比多西他赛	4.4比5.4 (<i>HR</i> =1.08, <i>P</i> =0.452)	12.2比10.6 (<i>HR</i> =0.86, <i>P</i> =0.144)	15.6比17.2	17.1
后线免疫联合化疗联合抗血管	非鳞癌EGFR突变	ORIENT-31 ^[158]	476	-	信迪利单抗+贝伐珠单抗+培美曲塞+顺铂、信迪利单抗+培美曲塞+顺铂对比培美曲塞+顺铂	7.2、5.5比4.3 (<i>HR</i> =0.51, <i>P</i> <0.000 1; <i>HR</i> =0.72, <i>P</i> =0.018 1)	21.1、20.5比19.2 (<i>HR</i> =0.98; <i>HR</i> =0.97)	48、35比29	12.9、15.1 比 14.4
后线免疫联合化疗	非鳞癌EGFR突变	HARMONIA ^[89]	322	-	依沃西单抗+培美曲塞+卡铂对比培美曲塞+卡铂	7.1比4.8 (<i>HR</i> =0.46, <i>P</i> <0.001)	NR比14.3 (<i>HR</i> =0.72)	50.6比35.45	7.89
		CheckMate722 ^[159]	294	-	纳武利尤单抗+含铂双药化疗对比含铂双药化疗	5.6比5.4 (<i>HR</i> =0.75, <i>P</i> =0.052 8)	19.4比15.9 (<i>HR</i> =0.82)	31.3比26.7	38.1
		KEYNOTE-789 ^[160]	492	-	帕博利珠单抗+含铂双药化疗对比含铂双药化疗	5.6比5.5 (<i>HR</i> =0.80, <i>P</i> =0.012 2)	15.9比14.7 (<i>HR</i> =0.84, <i>P</i> =0.036 2)	29.0比27.1	42.0

注：NSCLC：非小细胞肺癌；PD-L1：细胞程序性死亡配体1；mPFS：中位无进展生存时间；mOS：中位总生存时间；ORR：客观缓解率；WT：野生型；IC/TC：免疫细胞/肿瘤细胞；NR：未达到；ITT：意向治疗；EGFR：表皮生长因子受体；-无数据

珠单抗联合化疗围术期治疗在可切除Ⅱ～ⅢA期NSCLC患者的疗效和安全性。研究共纳入453例患者,随机给予术前3~4个周期替雷利珠单抗或安慰剂联合含铂双药化疗新辅助治疗,术后替雷利珠单抗或安慰剂辅助治疗。结果显示,替雷利珠单抗治疗组MPR率显著优于单用化疗组(分别为56.2%和

15.0%,*P*<0.000 1),EFS显著优于单用化疗组(*HR*=0.56),关键次要研究终点pCR率显著优于化疗组(分别为40.7%和5.7%,*P*<0.000 1)。基于RATIONALE 315研究,NMPA批准替雷利珠单抗联合含铂化疗新辅助治疗,并在手术后继续单药辅助治疗,用于可切除的Ⅱ～ⅢA期NSCLC^[30]。

Neotorch 是一项随机、双盲、安慰剂对照Ⅲ期临床试验,旨在评估特瑞普利单抗联合化疗,用于可切除的Ⅱ~Ⅲ期 NSCLC 患者围术期治疗的疗效和安全性。研究共纳入 501 例患者,随机给予 3 个周期新辅助(术前)和 1 个周期辅助(术后)特瑞普利单抗联合含铂双药化疗或单用化疗,继之特瑞普利单抗单药或安慰剂作为辅助治疗。在 404 例Ⅲ期人群中,特瑞普利单抗治疗组病理主要缓解率(major pathological response rate, MPR)显著优于单用化疗组(分别为 48.5% 和 8.4%, $P<0.000\ 1$),中位 EFS 显著优于单用化疗组(分别为未达到和 15.1 个月, $P<0.000\ 1$)。基于 Neotorch 研究, NMPA 批准特瑞普利单抗联合化疗围手术期治疗,继之单药作为辅助治疗,用于可切除ⅢA~ⅢB 期 NSCLC^[31]。

KEYNOTE-671 是一项随机、双盲、全球多中心Ⅲ期临床试验,旨在评估帕博利珠单抗联合化疗围术期治疗在可切除Ⅱ~ⅢB(N2)期 NSCLC 患者的疗效和安全性。研究共纳入 797 例患者,随机给予术前 4 个周期帕博利珠单抗联合含铂双药化疗或单用化疗新辅助治疗,术后帕博利珠单抗单药或安慰剂辅助治疗。结果显示,帕博利珠单抗治疗组中位 EFS 显著优于单用化疗组(分别为 47.2 和 18.3 个月, $HR=0.59$),中位总生存时间(overall survival, OS)显著优于单用化疗组(分别为未达到和 52.4 个月, $HR=0.72$, $P=0.005\ 2$)。基于 KEYNOTE-671 研究, FDA 批准帕博利珠单抗联合化疗新辅助治疗可切除(肿瘤 ≥ 4 cm 或淋巴结阳性) NSCLC,并在手术后作为单药辅助治疗^[32]。

CheckMate 77T 是一项随机、双盲、安慰剂对照、全球多中心Ⅲ期研究,旨在评估纳武利尤单抗联合化疗围术期治疗可切除ⅡA~ⅢB(N2)期 NSCLC 患者的疗效和安全性。研究纳入 461 例患者,随机给予纳武利尤单抗(或安慰剂)联合化疗新辅助+手术+纳武利

尤单抗(或安慰剂)辅助治疗。结果显示,纳武利尤单抗治疗组中位 EFS 显著优于单用化疗组(分别为未达到和 18.4 个月, $HR=0.58$, $P<0.001$)。基于 CheckMate 77T 研究, FDA 批准纳武利尤单抗联合化疗新辅助,及后续单药辅助治疗 EGFR 突变或 ALK 融合阴性的可切除[肿瘤 ≥ 4 cm 和(或)淋巴结阳性] NSCLC 患者^[33]。

AEGEAN 是一项随机、对照、双盲、国际多中心Ⅲ期研究,旨在评估度伐利尤单抗联合化疗围术期治疗可切除Ⅱ~ⅢB(N2)期 NSCLC 患者的疗效和安全性。研究纳入 802 例患者,随机给予 4 个周期度伐利尤单抗联合含铂双药化疗或单用化疗术前新辅助治疗,术后度伐利尤单抗单药或安慰剂辅助治疗。结果显示度伐利尤单抗治疗组 pCR 率显著优于单用化疗组(分别为 17.2% 和 4.3%, $P=0.000\ 036$),中位 EFS 显著优于单用化疗组(分别为未达到和 25.9 个月, $HR=0.68$, $P=0.003\ 902$)^[34]。基于 AEGEAN 研究, FDA 批准度伐利尤单抗联合铂类化疗新辅助治疗,及术后单药辅助治疗 EGFR 突变或 ALK 融合阴性的可切除(肿瘤 ≥ 4 cm 或淋巴结阳性) NSCLC 患者。

Impower 010 是一项随机、开放标签、全球多中心Ⅲ期研究,旨在对完全切除的ⅠB~ⅢA 期 NSCLC 患者中,对比阿替利珠单抗和最佳支持治疗作为辅助治疗的疗效和安全性。研究共纳入 1 280 例患者,接受辅助化疗后,满足要求的 1 005 例患者按 1:1 随机分配接受 16 个周期的阿替利珠单抗或最佳支持治疗。在 PD-L1 肿瘤细胞阳性评分(tumor cell, TC) $\geq 1\%$ Ⅱ~ⅢA 期人群中,阿替利珠单抗组中位无病生存时间(disease-free survival, DFS)显著更优(分别为 68.5 和 37.3 个月, $HR=0.70$);基于 IMpower 010 研究, FDA 及 NMPA 批准阿替利珠单抗用于 PD-L1 表达阳性(TC $\geq 1\%$)的Ⅱ~ⅢA 期 NSCLC 患者接

受手术和铂类药物化疗后的辅助治疗^[35]。

KEYNOTE-091是一项随机、三盲全球多中心Ⅲ期临床试验,旨在评估帕博利珠单抗对比安慰剂作为ⅠB~ⅢA期NSCLC患者根治术后辅助治疗的有效性和安全性。研究不必须要求患者术后接受辅助化疗,共纳入1 177例患者,按1:1随机分配,接受≤18个周期的帕博利珠单抗或安慰剂治疗。结果显示,帕博利珠单抗辅助治疗对比安慰剂治疗可显著改善全人群患者中位DFS(分别为53.6和42.0个月, $HR=0.76$, $P=0.0014$)^[36]。

ADJUVANT BR.31是一项随机、双盲全球多中心Ⅲ期临床试验,旨在评估度伐利尤单抗对比安慰剂作为ⅠB~ⅢA期NSCLC患者术后辅助治疗的有效性和安全性。研究纳入1 415例患者,2:1随机分组接受度伐利尤单抗或安慰剂治疗。结果显示,在对主要研究终点PD-L1 TC≥25%且EGFR突变或ALK融合阴性人群中位DFS的分析中,度伐利尤单抗治疗组与对照组之间差异无统计学意义(分别为69.9和60.2个月, $P=0.642$)^[37]。

(二)不可手术早期或局部晚期NSCLC免疫治疗

指南推荐:度伐利尤单抗用于不可切除局部晚期NSCLC同步放化疗后未进展患者的巩固治疗(证据级别:1类;推荐级别:强);舒格利单抗用于不可切除局部晚期NSCLC同步放化疗或序贯放化疗后未进展患者的巩固治疗(证据级别:1类;推荐级别:强)。

证据:PACIFIC研究是一项随机、双盲、安慰剂对照的国际多中心Ⅲ期临床试验,旨在评估度伐利尤单抗作为维持治疗在同步放化疗后未发生疾病进展的、不可切除的局部晚期NSCLC患者中的疗效和安全性。研究纳入702例患者,2:1随机分组至度伐利尤单抗维持治疗组或安慰剂组。结果显示,度伐利尤单抗组显著优于安慰剂组[中位PFS(分别为16.9和5.6个月, $HR=0.55$),中位OS(中位

分别为47.5和29.1个月, $HR=0.72$)]^[38]。基于PACIFIC研究,FDA及NMPA批准度伐利尤单抗用于接受以铂类为基础的同步放化疗后未出现疾病进展的、不可切除的Ⅲ期NSCLC的巩固治疗。

GEMSTONE-301是一项随机、双盲的多中心Ⅲ期临床试验,旨在评估舒格利单抗作为巩固治疗在同步或序贯放化疗后未发生疾病进展、局部晚期或不可切除的Ⅲ期NSCLC患者中的有效性和安全性。研究纳入308例患者,2:1随机分组接受舒格利单抗或安慰剂巩固治疗。中位随访14个月,舒格利单抗组中位PFS显著高于安慰剂组(分别为9.0和5.8个月, $HR=0.64$, $P=0.0026$);OS数据尚未成熟,但舒格利单抗组已显示出明显获益趋势^[39]。基于GEMSTONE-301研究,NMPA已批准舒格利单抗用于接受铂类药物为基础同步或序贯放化疗后未出现疾病进展的、不可切除、Ⅲ期NSCLC患者的治疗。

PACIFIC-2研究是一项随机、双盲、安慰剂对照的国际多中心Ⅲ期临床试验,旨在评估度伐利尤单抗联合放化疗对比单独放化疗治疗不可切除的局部晚期NSCLC的疗效和安全性。研究纳入328例患者,2:1随机分组接受标准放化疗联合度伐利尤单抗或安慰剂,随后进行度伐利尤单抗或安慰剂巩固治疗。结果显示度伐利尤单抗治疗组与对照组之间无显著PFS提升(分别为13.8和9.4个月, $P=0.247$)^[40]。

对于早期不可切除NSCLC,一项前瞻性随机对照研究纳入156例早期(肿瘤≤7 cm且淋巴结阴性)以及肺实质孤立病灶复发(肿瘤≤7 cm)的患者,随机接受立体定向消融放疗(stereotactic ablative radiotherapy, SABR)联合或不联合纳武利尤单抗治疗。结果显示,接受SABR联合免疫治疗方案患者的4年无事件生存率显著更优(分别为77%和53%, $HR=0.38$, $P=0.0056$)^[41]。然而,另一项旨在

探索SBRT联合帕博利珠单抗对比SBRT联合安慰剂治疗早期不可切除NSCLC的前瞻性随机对照Ⅲ期研究(KEYNOTE-867)却并未获得成功。该研究因在中期分析中的数据未展示出EFS和OS的获益提升,而提前终止。

另外,还有若干针对Ⅲ期不可切除NSCLC不同免疫治疗模式的临床试验正在进行中,包括LUN14-179、KEYNOTE-799、AFT-16、NICOLAS研究等;另外对比PACIFIC模式的几项大型Ⅲ期研究亦正在进行中,包括EA5181、KEYLYNK-012等。未来对于免疫治疗在不可切除Ⅲ期同步放化疗中的应用时机及模式将会有更丰富的证据。

(三)晚期NSCLC一线免疫治疗

1. 免疫单药

指南推荐:帕博利珠单抗、阿替利珠单抗(均为证据级别:1类;推荐级别:强)及西米普利单抗(证据级别:1类;推荐级别:弱)用于驱动基因阴性、PD-L1高表达晚期NSCLC患者一线治疗;帕博利珠单抗亦可用于PD-L1肿瘤细胞阳性比例分数(tumor proportion score, TPS)1%~49%患者一线治疗(证据级别:1类,推荐级别:中);阿替利珠单抗用于驱动基因阴性、体力活动状态(performance status, PS)评分2分的晚期NSCLC患者的一线治疗(证据级别:1类;推荐级别:中)。

证据:KEYNOTE-024及KEYNOTE-042研究是两项随机对照双盲Ⅲ期临床研究,分别对比帕博利珠单抗对比含铂化疗在无EGFR突变或ALK融合、PD-L1 TPS≥50%或TPS≥1%晚期NSCLC初治患者中的有效性和安全性。分别入组305例及1274例患者,1:1随机分配至帕博利珠单抗组或含铂化疗组。两项研究分别显示,无论PD-L1阳性程度,帕博利珠单抗组的中位OS均显著优于化疗组(KEYNOTE-024:OS分别为26.3和13.4个月,HR=0.62;KEYNOTE-042:TPS≥50%OS分

别为20.0和12.2个月,HR=0.68;TPS≥1%分别为16.4和12.1个月,HR=0.79),在262例中国患者队列中亦得到同样结果。基于KEYNOTE-024及042两项研究,FDA及NMPA批准帕博利珠单抗CEYNOTE抗单药用于PD-L1阳性、EGFR突变或ALK融合阴性的局部晚期或转移性NSCLC的一线治疗^[42-44]。

Impower 110研究是一项随机对照、开放、全球多中心Ⅲ期临床试验,旨在PD-L1阳性晚期NSCLC中对比一线阿替利珠单抗和含铂化疗方案的疗效和安全性。研究纳入572例患者,1:1比例随机分配至阿替利珠单抗组和化疗组。结果显示,阿替利珠单抗显著改善PD-L1高表达(TC3/IC3)驱动基因阴性患者的中位OS(分别为20.2和13.1个月,HR=0.59,P=0.0106)、中位PFS(分别为8.1和5.0个月,HR=0.59)及客观反应率(Overall response rate, ORR)(分别为38.3%和28.6%)。基于此项研究,FDA及NMPA已批准阿替利珠单抗用于PD-L1高表达、EGFR突变或ALK融合阴性的转移性NSCLC一线治疗^[45]。

EMPOWER-Lung 1研究是一项随机、开放、多中心Ⅲ期试验,旨在PD-L1 TPS≥50%、EGFR突变、ALK融合或ROS-1融合阴性的局部晚期或转移性NSCLC中,对比一线西米普利单抗和含铂化疗方案的疗效和安全性。研究纳入712例患者,按照1:1分配至西米普利单抗组和化疗组。结果显示,西米普利单抗组疗效显著优于化疗组(中位OS分别为26.1和13.3个月,HR=0.585;中位PFS分别为6.3和5.3个月,HR=0.500;ORR分别为46.5%和20.6%)。基于此研究,FDA已受理西米普利单抗用于PD-L1高表达、EGFR突变、ALK融合或ROS-1融合阴性的局部晚期或转移性NSCLC的一线治疗适应证^[46-48],在国内尚未获得批准上市。

IPSOS研究是一项随机、开放、多中心Ⅲ期试验,旨在评价阿替利珠单抗单药在不适

宜一线含铂双药化疗的晚期 NSCLC 患者中的疗效和安全性。研究纳入 453 例不适宜接受含铂药物的ⅢB期或Ⅳ期 NSCLC 患者,PS 评分为 2~3 分,或年龄 ≥ 70 岁且存在大量合并症或铂类药物化疗的其他禁忌证,按照 2:1 随机分配至阿替利珠单抗治疗组和化疗组。结果显示,阿替利珠单抗治疗组中位 OS 显著优于化疗组(分别为 10.3 和 9.2 个月, $HR=0.78$, $P=0.028$)^[49]。

HARMONi-2 研究是一项随机、双盲、多中心Ⅲ期临床试验,旨在对比依沃西单抗和帕博利珠单抗一线治疗 PD-L1 阳性晚期 NSCLC 患者的疗效。研究纳入 398 例患者,1:1 比例随机分配至依沃西单抗组和帕博利珠单抗组。结果显示,依沃西单抗治疗组中位 PFS 显著优于帕博利珠单抗组(分别为 11.1 和 5.8 个月, $HR=0.51$, $P<0.001$)^[50]。

2. 免疫联合化疗

指南推荐:帕博利珠单抗、替雷利珠单抗、卡瑞利珠单抗、信迪利单抗、舒格利单抗联合培美曲塞及铂类用于驱动基因阴性非鳞状 NSCLC 一线治疗以及联合紫杉醇或吉西他滨及铂类用于鳞状 NSCLC 一线治疗(均为证据级别:1 类;推荐级别:强);特瑞普利单抗联合培美曲塞及铂类用于驱动基因阴性非鳞状 NSCLC 一线治疗(证据级别:1 类;推荐级别:强)以及联合紫杉醇及铂类用于鳞状 NSCLC 一线治疗(证据级别:1 类;推荐级别:中);斯鲁利单抗联合白蛋白紫杉醇及卡铂用于鳞状 NSCLC 一线治疗(证据级别:1 类;推荐级别:强);派安普利单抗联合紫杉醇和卡铂适用于鳞状 NSCLC 的一线治疗(证据级别:1 类;推荐级别:强);西米普利单抗与铂类化疗联合用于晚期 NSCLC 一线治疗(证据级别:1 类;推荐级别:弱);阿替利珠单抗联合培美曲塞及铂类(证据级别:1 类;推荐级别:强)、联合紫杉醇及铂类或联合贝伐珠单抗、紫杉醇及铂类(均为证据级别:1 类;推荐

级别:中)用于驱动基因阴性非鳞状 NSCLC 一线治疗。

证据:KEYNOTE-189 及 KEYNOTE-407 研究分别是针对 EGFR 或 ALK 野生型非鳞以及鳞状 NSCLC 的随机双盲、国际多中心Ⅲ期临床研究,旨在对比一线帕博利珠单抗联合化疗以及单纯化疗的疗效和安全性。两项研究分别纳入 616 例及 559 例患者,随机分组至免疫联合化疗组或化疗组。结果显示,帕博利珠单抗联合化疗可以带来显著的生存获益(非鳞癌:中位 PFS 分别为 9.0 和 4.9 个月, $HR=0.49$;中位 OS 分别为 22.0 和 10.6 个月, $HR=0.56$;鳞癌:中位 PFS 分别为 8.0 和 5.1 个月, $HR=0.62$;中位 OS 分别为 17.2 和 11.6 个月, $HR=0.71$)。基于以上研究,FDA 及 NMPA 批准帕博利珠单抗联合培美曲塞和铂类用于 EGFR 突变或 ALK 融合阴性的转移性非鳞状 NSCLC 的一线治疗,以及联合白蛋白紫杉醇或紫杉醇和卡铂用于鳞状 NSCLC 的一线治疗^[51-54]。

RATIONALE 304 及 RATIONALE 307 研究分别是针对非鳞以及鳞状 NSCLC 的随机、开放、多中心Ⅲ期临床研究,旨在对比一线替雷利珠单抗联合化疗以及单纯化疗的疗效和安全性。两项研究分别纳入 334 例及 360 例患者,随机分组至免疫联合化疗组或化疗组。结果显示,替雷利珠单抗联合化疗可以带来显著的 PFS 获益[非鳞癌分别为 9.8 和 7.6 个月, $HR=0.68$;鳞癌分别为 7.7(联合紫杉醇)和 5.5 个月, $HR=0.53$ 、9.6(联合白蛋白紫杉醇)和 5.5 个月, $HR=0.60$]^[55-56]。基于以上研究,NMPA 批准替雷利珠单抗联合培美曲塞和铂类用于非鳞状 NSCLC 的一线治疗、联合紫杉醇或白蛋白紫杉醇和卡铂用于鳞状 NSCLC 的一线治疗^[57-58]。

CameL 研究及 Camel-sq 研究分别是针对 EGFR 或 ALK 野生型非鳞、以及鳞状 NSCLC 的随机、开放、多中心Ⅲ期临床试验,旨在对

比一线卡瑞利珠单抗联合化疗对比单纯化疗的疗效和安全性。两项研究分别纳入412例及389例患者,随机分配至免疫联合化疗组或化疗组。结果显示,卡瑞利珠单抗联合化疗可以带来显著的中位PFS获益(非鳞癌分别为11.0和6.5个月, $HR=0.55$;鳞癌分别为8.5和4.9个月, $HR=0.41$)。基于上述研究,NMPA批准卡瑞利珠单抗联合培美曲塞和铂类用于EGFR突变或ALK融合阴性、不可切除的局部晚期或转移性非鳞状NSCLC的一线治疗,以及联合紫杉醇和卡铂用于鳞状NSCLC的一线治疗^[59-61]。

ORIENT-11及ORIENT-12研究分别是针对EGFR或ALK野生型非鳞、以及鳞状NSCLC的随机双盲、安慰剂对照、多中心Ⅲ期临床研究,旨在对比一线信迪利单抗或安慰剂联合化疗的疗效和安全性。两项研究分别纳入397及357例患者,随机分配至免疫联合化疗组或安慰剂联合化疗组,结果显示,信迪利单抗联合化疗可以带来显著的中位PFS获益(非鳞癌分别为8.9和5.0个月, $HR=0.48$;鳞癌PFS分别为5.5和4.9月, $HR=0.56$)。基于上述研究,NMPA批准信迪利单抗联合培美曲塞和铂类用于非鳞状NSCLC的一线治疗,以及联合吉西他滨和铂类用于鳞状NSCLC的一线治疗^[62-63]。

CHOICE-01研究是一项随机双盲、安慰剂对照、多中心Ⅲ期临床研究,旨在评估特瑞普利单抗或安慰剂联合化疗一线治疗晚期鳞状和非鳞状NSCLC患者的疗效和安全性。研究纳入465例患者,随机分配至免疫联合化疗(非鳞癌:培美曲塞联合顺铂或卡铂;鳞癌:白蛋白紫杉醇联合卡铂)及安慰剂联合化疗组。结果显示,特瑞普利单抗联合化疗显著提升中位PFS(分别为8.4和5.6个月, $HR=0.49$, $P<0.0001$)、ORR(分别为68.7%和58.9%, $P<0.0001$)及缓解持续时间(duration of response, DoR)(分别为8.4和4.2个月,

$HR=0.38$),且无论PD-L1表达和组织类型如何,均可获益。基于此项研究,目前NMPA已批准特瑞普利单抗联合培美曲塞和铂类用于EGFR突变或ALK融合阴性、不可手术切除的局部晚期或转移性非鳞状NSCLC的一线治疗^[64]。

IMpower 132研究是一项随机、开放、全球多中心Ⅲ期临床研究,旨在探索阿替利珠单抗联合培美曲塞+铂类对比培美曲塞+铂类一线治疗EGFR突变或ALK融合阴性、未经化疗的晚期非鳞NSCLC的疗效和安全性。研究纳入578例患者,随机分配至免疫联合化疗组或单纯化疗组,研究显示,阿替利珠单抗联合化疗可以带来显著中位PFS获益(分别为7.6和5.2个月, $HR=0.60$, $P<0.0001$),中位OS有获益趋势(分别为17.5和13.6个月, $HR=0.86$, $P=0.1546$)。亚组分析显示亚裔人群从阿替利珠单抗联合组中取得获益更加显著(中位PFS分别为10.7和5.3个月, $HR=0.41$;中位OS分别为30.2和21.9个月, $HR=0.73$)。基于此项研究,NMPA批准阿替利珠单抗联合培美曲塞和铂类用于EGFR突变或ALK融合阴性的非鳞状NSCLC的一线治疗^[65]。

IMpower 130研究是一项随机、开放、多中心Ⅲ期临床研究,对比一线阿替利珠单抗联合白蛋白紫杉醇及卡铂与白蛋白紫杉醇联合卡铂在晚期非鳞NSCLC患者的疗效。研究纳入724例患者,随机分配至免疫联合化疗组或单纯化疗组。研究显示,阿替利珠单抗联合化疗可以带来显著PFS及OS获益(中位PFS分别为7.0和5.5个月, $HR=0.64$, $P<0.0001$;中位OS分别为18.6和13.9个月, $HR=0.79$, $P=0.033$)。亚组分析显示具有EGFR突变或ALK融合的患者PFS及OS无明显改善。基于此项研究,FDA已批准阿替利珠单抗联合白蛋白紫杉醇及卡铂用于EGFR突变或ALK融合阴性的非鳞状NSCLC的一线治疗^[66]。

IMpower150 研究是一项随机对照、开放标签、多中心Ⅲ期临床研究,旨在探索阿替利珠单抗及紫杉醇+卡铂联合或不联合贝伐珠单抗[阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗及卡铂和紫杉醇(ABCP)对比阿替利珠单抗联合卡铂和紫杉醇(ACP)、贝伐珠单抗联合卡铂和紫杉醇(BCP)]一线治疗晚期非鳞 NSCLC 的疗效和安全性。研究纳入 1 202 例患者,随机分配至 ACP、ABCP 及 BCP 组。结果显示,野生型 ITT 患者 ABCP 组相较于 BCP 组具有显著延长的 PFS 和 OS(中位 PFS 分别为 8.3 和 6.8 个月, $HR=0.62$, $P<0.001$; 中位 OS 分别为 19.5 和 14.7 个月, $HR=0.80$)。基于此项研究, FDA 批准阿替利珠单抗联合紫杉醇、卡铂和贝伐单抗用于不携带 EGFR 或 ALK 突变的转移性非鳞 NSCLC 患者的一线治疗^[67-68]。

GEMSTONE-302 研究是一项随机双盲、多中心Ⅲ期临床研究,旨在评估舒格利单抗或安慰剂联合化疗一线治疗无已知 EGFR/ALK/ROS/RET 突变的晚期鳞状和非鳞状 NSCLC 患者的疗效和安全性。研究纳入 480 例患者,随机分配至免疫联合化疗(非鳞癌:培美曲塞联合卡铂;鳞癌:紫杉醇联合卡铂)组或安慰剂联合化疗组。研究结果显示,舒格利单抗联合化疗可显著延长中位 PFS(分别为 9.0 和 4.9 个月, $HR=0.48$, $P<0.000 1$),且不论 PD-L1 状态均可获益。基于此项研究, NMPA 批准舒格利单抗联合化疗用于一线治疗晚期 NSCLC 适应证^[69]。

ASTRUM-004 研究是一项在既往未接受治疗的不可切除局部晚期或转移性鳞状 NSCLC 患者中开展的比较斯鲁利单抗联合化疗与化疗临床疗效和安全性的随机、双盲、国际多中心Ⅲ期临床试验。中期分析数据显示,研究纳入 537 例患者,按照 2:1 的比例随机分配至试验组和对照组,斯鲁利单抗+化疗显著延长 ITT 人群中位 PFS,分别为 8.3 个月和 5.7 个月($HR=0.53$)。OS 数据尚不成

熟。基于此项研究, NMPA 批准斯鲁利单抗联合化疗用于一线治疗晚期鳞状 NSCLC 适应证^[70]。

AK105-302 研究是一项多中心、双盲、随机对照Ⅲ期临床研究,旨在评估派安普利单抗联合卡铂+紫杉醇一线治疗局部晚期或转移性鳞状 NSCLC 的疗效和安全性。研究纳入 350 例患者,按照 1:1 的比例随机分配至试验组和对照组。结果显示,派安普利单抗联合化疗可以带来显著的 PFS 获益(中位 PFS 分别为 7.6 和 4.2 个月, $HR=0.40$, $P<0.000 1$)。基于此项研究, NMPA 批准派安普利单抗联合化疗用于一线治疗晚期鳞状 NSCLC 适应证^[71]。

EMPOWER-Lung 3 研究是一项随机双盲、多中心Ⅲ期临床研究,旨在评估西米普利单抗或安慰剂联合化疗一线治疗无 EGFR 突变、ALK 融合或 ROS-1 融合的晚期 NSCLC 患者的疗效和安全性。研究纳入 466 例患者,随机 2:1 分配至免疫联合化疗或化疗组。研究结果显示,西米普利单抗联合化疗显著提升患者中位 OS(分别为 21.1 和 12.9 个月, $HR=0.65$, $P=0.000 3$)。基于此项研究, FDA 批准西米普利单抗联合铂类化疗用于一线治疗晚期 NSCLC 适应证,但在国内尚未获得批准上市^[72-73]。

3. 双免疫治疗

指南推荐:纳武利尤单抗联合伊匹单抗,或纳武利尤单抗联合伊匹单抗及 2 个周期含铂化疗用于 PD-L1 TPS $\geq$ 1%、驱动基因阴性晚期 NSCLC 一线治疗(均为证据级别:1 类;推荐级别:中)。度伐利尤单抗与 Tremelimumab 联合化疗用于转移性 NSC-C 患者的一线治疗(证据级别:1 类;推荐级别:弱)。

证据: CheckMate 227 研究是一项随机对照、开放标签、多中心Ⅲ期临床研究,旨在比较纳武利尤单抗联合伊匹单抗、纳武利尤单

抗、纳武利尤单抗联合含铂双药化疗及含铂双药化疗一线治疗 EGFR 突变或 ALK 融合阴性 NSCLC 的疗效和安全性。研究纳入 1 739 例患者,随机分至双免疫组、纳武利尤单抗治疗组(PD-L1 阳性患者)或纳武利尤单抗联合化疗组(PD-L1 阴性患者)以及化疗组。结果显示,PD-L1 阳性患者中双免疫组的中位 OS 显著优于化疗组(分别为 17.1 和 14.9 个月, $HR=0.77$),高 TMB 患者中双免疫组的中位 PFS 显著优于化疗组。基于此项研究,FDA 批准纳武利尤单抗联合伊匹单抗用于 PD-L1 $\geq 1\%$ 、驱动基因阴性晚期 NSCLC 患者的一线治疗^[74]。

CheckMate 9LA 是一项随机、开放、多中心 III 期临床研究,旨在无 EGFR 突变或 ALK 融合的转移性 NSCLC 中,对比纳武利尤单抗联合伊匹单抗联合 2 个周期化疗,以及标准化疗的疗效和安全性。研究纳入 719 例患者,随机分配至双免疫联合 2 个周期化疗组及单纯化疗组。结果显示,双免疫联合化疗组可显著延长中位 OS(分别为 15.8 和 11.0 个月, $HR=0.73$)。基于此项研究,FDA 批准纳武利尤单抗联合伊匹单抗联合 2 个周期含铂化疗用于 EGFR 突变或 ALK 融合阴性的晚期 NSCLC 的一线治疗^[75-76]。

POSEIDON 研究是一项全球多中心、随机、开放标签的 III 期临床试验,旨在评估 PD-L1 抑制剂度伐利尤单抗(D)±CTLA4 抑制剂 Tremelimumab(T)和化疗(CT)方案一线治疗无 EGFR 突变或 ALK 融合的转移性 NSCLC。研究纳入 1 013 例患者,随机 1:1:1 分组,接受 D+T+CT、D+CT 或单独 CT 治疗。结果显示,与 CT 组相比,D+CT 方案显著改善患者 PFS(分别为 5.5 和 4.8 个月, $HR=0.74$, $P=0.0009$);D+T+CT 组显著提升患者生存获益(中位 PFS 分别为 6.2 和 4.8 个月, $HR=0.72$, $P=0.0003$;中位 OS 分别为 14.0 和 11.6 个月, $HR=0.76$)。基于此项研究,FDA 批准度伐利尤单抗与

Tremelimumab 联合化疗用于转移性 NSCLC 患者的一线治疗^[77-78]。

CITYSCAPE 研究是一项随机双盲、安慰剂对照、前瞻性 II 期临床研究,旨在评价替瑞利尤单抗或安慰剂联合阿替利珠单抗对比一线治疗 PD-L1 阳性,无 EGFR 突变或 ALK 融合晚期 NSCLC 患者的疗效和安全性。研究纳入 135 例患者,随机分配至双免疫组或安慰剂单免疫组。研究显示,双免疫组显著提升了 ITT 人群的中位 PFS(分别为 5.4 和 3.6 个月, $HR=0.57$, $P=0.015$)及 ORR(分别为 31.3% 和 16.2%, $P=0.031$),OS 数据尚未成熟^[79]。基于此项研究,替瑞利尤单抗联合阿替利珠单抗获得 FDA 突破性疗法资格认定,用于一线治疗 PD-L1 阳性、无 EGFR 突变或 ALK 融合的转移性 NSCLC。然而其确证性 III 期 SKYSCRAPER-01 研究(NCT04294810)的中期研究结果显示,研究未达到 PFS 主要终点,另一主要终点 OS 数据尚未成熟。

另外,还有若干一线双免疫治疗的 III 期临床研究正在进行中,比如 AdvanTIG-302、MK-7684A-003 等。相关研究结果有待进一步发布。

(四)晚期 NSCLC 后线免疫治疗

指南推荐:纳武利尤单抗、替雷利珠单抗用于驱动基因阴性、经含铂双药化疗进展的晚期 NSCLC 二线治疗(均为证据级别:1 类;推荐级别:强);帕博利珠单抗用于 PD-L1 $TPS \geq 1\%$ 、经含铂双药化疗进展的晚期 NSCLC 二线治疗(证据级别:1 类;推荐级别:中);阿替利珠单抗用于经含铂双药化疗进展的晚期 NSCLC 二线治疗(证据级别:1 类;推荐级别:中);信迪利单抗联合贝伐珠单抗、培美曲塞和顺铂用于 EGFR-TKI 治疗失败的 EGFR 阳性的局部晚期或转移性非鳞状 NSCLC(证据级别:1 类;推荐级别:强);依沃西单抗联合培美曲塞和卡铂用于 EGFR-TKI 治疗失败的 EGFR 阳性的局晚期或转移性非

鳞状 NSCLC (证据级别: 1 类; 推荐级别: 强)。

证据: CheckMate-017 及 ChecMate-057 研究分别是针对晚期肺鳞癌及肺腺癌二线治疗的随机、开放、Ⅲ期临床研究,旨在对比纳武利尤单抗及多西他赛二线治疗的疗效和安全性。研究分别纳入 272 例鳞癌及 582 例非鳞癌患者,随机接受纳武利尤单抗或标准多西他赛二线化疗。结果显示,纳武利尤单抗可带来显著中位 OS 获益(鳞癌分别为 9.2 和 6 个月, $HR=0.62$; 非鳞癌分别为 12.2 和 9.5 个月, $HR=0.70$)。两项研究 5 年随访汇总数据显示,纳武利尤单抗组可带来显著中位 OS 获益(分别为 11.1 月和 8.1 个月, $HR=0.68$),且无论 PD-1 表达状况,均可从中获益。基于以上研究, FDA 及 NMPA 批准纳武利尤单抗用于 EGFR 突变或 ALK 融合阴性、既往含铂化疗后进展或不可耐受的局部晚期或转移性 NSCLC 二线单药治疗^[80]。

RATIONALE 303 研究是一项随机、开放、多中心Ⅲ期临床研究,旨在对比替雷利珠单抗和多西他赛在二线或三线治疗晚期 NSCLC 的疗效和安全性。研究纳入 805 例 EGFR 突变或 ALK 融合阴性患者,随机接受替雷利珠单抗或多西他赛。结果显示,替雷利珠单抗用于二线或三线治疗 NSCLC 临床获益显著(ORR 分别为 22.6% 和 7.1%, $P<0.0001$; 中位 PFS 分别为 4.2 和 2.6 个月, $HR=0.63$, $P<0.0001$; 中位 OS 分别为 16.9 和 11.9 个月, $HR=0.66$)^[81],且在各个 PD-L1 表达水平亚组及各组织类型均有 OS 获益。基于此项研究, NMPA 批准替雷利珠单抗用于治疗 EGFR 突变或 ALK 融合阴性、既往接受过含铂方案化疗后疾病进展或不可耐受的局部晚期或转移性 NSCLC 患者。

KEYNOTE-010 研究是一项开放、多中心Ⅱ~Ⅲ期临床研究,旨在对比帕博利珠单抗与多西他赛治疗 PD-L1 TPS $\geq 1\%$ 的经治晚期 NSCLC 的疗效和安全性。研究纳入 1 024 例

患者,随机接受帕博利珠单抗或多西他赛治疗。结果显示,无论在 PD-L1 TPS $\geq 50\%$ 或 $\geq 1\%$ 的患者中,帕博利珠单抗均显示出显著 OS 获益(PD-L1 TPS $\geq 50\%$ 分别为 16.9 和 8.2 个月, $HR=0.55$; PD-L1 TPS $\geq 1\%$ 分别为 11.5 和 8.4 个月, $HR=0.70$)及中位 PFS 获益(PD-L1 TPS $\geq 50\%$ 分别为 5.3 和 4.2 个月, $HR=0.57$; PD-L1 TPS $\geq 1\%$ 分别为 4.0 和 4.1 个月, $HR=0.84$)。基于此项研究, FDA 批准帕博利珠单抗用于治疗 PD-L1 阳性、含铂化疗期间或之后疾病进展的转移性 NSCLC 二线治疗^[82]。

OAK 研究是一项随机、开放、全球多中心Ⅲ期临床研究,旨在既往含铂化疗失败后的ⅢB~Ⅳ期 NSCLC 患者中,对比阿替利珠单抗及多西他赛的疗效和安全性。研究纳入 850 例患者,随机接受阿替利珠单抗或多西他赛二线治疗。结果显示,阿替利珠单抗可带来显著中位 OS 获益(分别为 13.8 和 9.6 个月, $HR=0.73$, $P=0.0003$),且无论 PD-L1 表达状态均可观察到获益。基于此项研究, FDA 批准阿替利珠单抗用于铂类化疗进展后的 NSCLC 二线治疗^[83-84]。

对于驱动基因阳性患者靶向治疗失败后的含免疫后线治疗,也有不少Ⅱ或Ⅲ期研究正在进行中,包括 ORIENT-31、BGB-A317-2001-IIT 研究等^[85-86]。

ORIENT-31 是一项随机、双盲、多中心Ⅲ期临床研究,旨在评估 PD-1 抑制剂信迪利单抗联合或不联合贝伐珠单抗及化疗治疗 EGFR-TKI 治疗失败 EGFR 突变晚期非鳞 NSCLC 的临床疗效和安全性。期中分析结果显示,研究共入组 476 例患者,随机分配至培美曲塞+顺铂标准治疗对照组、信迪利单抗+贝伐珠单抗+培美曲塞+顺铂组和信迪利单抗+培美曲塞+顺铂组。与化疗对照组相比,四药方案信迪利单抗+贝伐珠单抗+培美曲塞+顺铂组和三药方案信迪利单抗+培美曲塞+顺铂组均可显著延长患者中位 PFS(分别

为7.2和4.3个月, $HR=0.46$, $P<0.0001$; 分别为5.5和4.3个月, $HR=0.72$, $P=0.0181$)^[87-88]。基于此项研究, NMPA批准信迪利单抗联合贝伐珠单抗、培美曲塞和顺铂用于EGFR-TKI治疗失败的EGFR阳性的局部晚期或转移性非鳞状NSCLC。

HARMONi-A研究是一项前瞻性、随机、双盲、Ⅲ期临床研究, 旨在评估PD-1/VEGF双特异性抗体依沃西单抗联合培美曲塞和卡铂用于EGFR-TKI治疗失败的EGFR阳性的局部晚期或转移性非鳞状NSCLC的临床疗效和安全性。结果显示, 与采用安慰剂联合培美曲塞及卡铂治疗的对照组相比, 依沃西单抗联合培美曲塞和卡铂显著提升患者中位PFS(分别为7.1月和4.8个月, $HR=0.46$, $P<0.001$)。基于此项研究, NMPA批准依沃西单抗联合培美曲塞和卡铂用于EGFR-TKI治疗失败的EGFR阳性的局部晚期或转移性非鳞状NSCLC^[89]。

BGB-A317-2001-IIT研究是一项Ⅱ期单臂研究, 探索了替雷利珠单抗联合化疗(队列1)或联合贝伐珠单抗及化疗(队列2)治疗伴EGFR敏感突变且既往EGFR-TKI治疗失败的非鳞NSCLC患者的疗效和安全性。结果显示, 在两个队列纳入疗效分析集的62和52例患者中, ORR分别为56.5%和55.8%, 1年无进展生存率分别为23.8%和46.1%, 中位PFS分别为7.5和10.9个月, 1年总生存率分别为74.8%和82.1%, 中位OS分别为27.1个月和未达到, 提示患者可获得长久PFS和OS获益^[90-91]。

四、SCLC免疫治疗

免疫治疗在SCLC的应用中亦取得突破性进展, 下面将从广泛期一线、广泛期维持及后线治疗、局限期汇总目前SCLC免疫治疗证据(表8~9)。

(一)广泛期SCLC一线免疫治疗

指南推荐: 阿替利珠单抗、度伐利尤单抗、替雷利珠单抗、特瑞普利单抗、斯鲁利单

抗、阿得贝利单抗联合依托泊苷及铂类用于广泛期SCLC的一线治疗(均为证据级别: 1类; 推荐级别: 强); 贝莫苏拜单抗联合安罗替尼、卡铂和依托泊苷用于广泛期SCLC患者一线治疗(证据级别: 1类; 推荐级别: 强)。

证据: IMpower133是一项随机、双盲、多中心Ⅲ期临床试验, 旨在评估阿替利珠单抗联合化疗用于一线治疗广泛期SCLC的疗效和安全性。研究纳入403例患者, 随机给予阿替利珠单抗或安慰剂联合依托泊苷卡铂4个周期后继续予安慰剂或阿替利珠单抗维持治疗。结果显示, 阿替利珠单抗联合化疗显著提高中位OS(分别为12.3和10.3个月, $HR=0.70$, $P=0.007$)及中位PFS(分别为5.2和4.3个月, $HR=0.77$, $P=0.02$), 且无论PD-L1或血液肿瘤突变负荷(bTMB)状态如何, 均可从中获益。基于以上研究结果, FDA及NMPA批准阿替利珠单抗联合依托泊苷+卡铂用于广泛期SCLC患者一线治疗^[92-93]。

CASPIAN研究是一项开放、全球多中心Ⅲ期临床研究, 旨在评估度伐利尤单抗联合化疗用于一线治疗广泛期SCLC的疗效和安全性。研究纳入805例患者, 随机分配至度伐利尤单抗联合 tremelimumab 联合依托泊苷和铂类、度伐利尤单抗联合依托泊苷和铂类, 以及依托泊苷和铂类组。结果显示, 度伐利尤单抗联合化疗组相较单纯化疗组, 显著延长中位OS(分别为13.0和10.3个月, $HR=0.73$, $P=0.0047$), 其中亚裔人群中位OS达14.8个月。基于以上研究结果, FDA及NMPA批准度伐利尤单抗联合依托泊苷和铂类用于广泛期SCLC患者一线治疗^[94-98]。

ASTRUM-005研究是一项双盲、全球多中心Ⅲ期研究, 旨在评估PD-1抑制剂斯鲁利单抗联合化疗对比安慰剂联合化疗用于广泛期SCLC一线治疗的疗效和安全性。研究纳入585例患者, 2:1随机分配至斯鲁利单抗联合化疗或安慰剂联合化疗组。结果显示, 斯

鲁利单抗联合化疗显著延长患者中位 OS(分别为 15.8 和 11.1 个月, $HR=0.61$, $P<0.001$)。基于以上研究结果, NMPA 批准斯鲁利单抗联合化疗用于广泛期 SCLC 患者一线治疗^[99-100]。

CAPSTONE-1 研究是一项随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验,旨在评估 PD-L1 抑制剂阿得贝利单抗联合化疗对比安慰剂联合化疗用于广泛期 SCLC 一线治疗的疗效和安全性。研究纳入 462 例患者,1:1 随机分配至阿得贝利单抗联合化疗或安慰剂联合化疗

组。结果显示,阿得贝利单抗联合化疗显著延长患者中位 OS(分别为 15.3 和 12.8 个月, $HR=0.72$, $P=0.001$ 7)。基于以上研究结果, NMPA 批准阿得贝利单抗联合化疗用于广泛期 SCLC 患者一线治疗^[101]。

RATIONALE-312 研究是一项随机、双盲、安慰剂对照、多中心的 III 期临床试验,旨在评估替雷利珠单抗或安慰剂联合化疗治疗广泛期 SCLC 有效性和安全性。研究纳入 457 例患者,1:1 随机分配至替雷利珠单抗联合化疗或安慰剂联合化疗组。结果显示,替雷利

表 8 广泛期 SCLC III 期临床研究结果汇总

研究	例数	治疗组	mPFS (月)	mOS (月)	ORR (%)	随访时间 (月)
IMpower133 ^[161]	403	阿替利珠单抗联合依托泊苷+卡铂对比依托泊苷+卡铂	5.2 比 4.3 ($HR=0.77$, $P=0.02$)	12.3 比 10.3 ($HR=0.70$, $P=0.007$)	60.2 比 64.4	22.9
CASPIAN ^[95]	537	度伐利尤单抗联合依托泊苷+卡铂对比依托泊苷+卡铂	5.1 比 5.4 ($HR=0.78$)	13.0 比 10.3 ($HR=0.73$, $P=0.004$ 7)	68 比 58	14.2
KEYNOTE-604 ^[106]	453	帕博利珠单抗联合依托泊苷+卡铂对比依托泊苷+卡铂	4.5 比 4.3 ($HR=0.75$, $P=0.002$ 3)	10.8 比 9.7 ($HR=0.80$, $P=0.016$ 4)	70.6 比 61.8	21.6
ASTRUM-005 ^[99, 100]	585	斯鲁利单抗联合依托泊苷+卡铂对比依托泊苷+卡铂	5.8 比 4.3 ($HR=0.46$)	15.8 比 11.1 ($HR=0.61$, $P<0.001$)	80.2 比 70.4	31.6
CAPSTONE-1 ^[101]	462	阿得贝利单抗联合依托泊苷+卡铂对比依托泊苷+卡铂	5.8 比 5.6 ($HR=0.67$, $P=0.000$ 4)	15.3 比 12.8 ($HR=0.72$, $P=0.001$ 7)	70.4 比 65.9	13.5
RATIONALE-312 ^[102]	457	替雷利珠单抗联合依托泊苷+铂类对比依托泊苷+铂类	4.7 比 4.3 ($HR=0.64$, $P<0.000$ 1)	15.5 比 13.5 ($HR=0.75$, $P=0.004$)	68.3 比 61.7	14.2
Extentorch ^[103]	442	特瑞普利单抗联合依托泊苷+铂类对比依托泊苷+铂类	5.8 比 5.6 ($HR=0.67$, $P<0.001$)	14.6 比 13.3 ($HR=0.80$, $P=0.03$)	-	13.7
ETER701 ^[104]	738	贝莫苏拜单抗联合依托泊苷+卡铂+安罗替尼、依托泊苷+卡铂+安罗替尼对比依托泊苷+卡铂	6.9、5.6 比 4.2 ($HR=0.32$, $P<0.000$ 1; $HR=0.44$, $P<0.000$ 1)	19.3、13.3 比 11.9 ($HR=0.61$, $P=0.000$ 2; $HR=0.86$, $P=0.172$ 3)	81.2 比 66.8	14.0
NCT04878016 ^[105]	498	索卡佐利单抗联合依托泊苷+卡铂对比依托泊苷+卡铂	5.55 比 4.37 ($HR=0.569$, $P<0.000$ 1)	13.9 比 15.34 ($HR=0.799$, $P=0.031$ 6)	75.5 比 68.1	-

注: SCLC: 小细胞肺癌; mPFS: 中位无进展生存时间; mOS: 中位总生存时间; ORR: 客观缓解率; -: 无数据

表9 肺癌免疫治疗推荐级别

适应证	推荐强度		
	强	中	弱
围术期 NSCLC	纳武利尤单抗+化疗（新辅助） 替雷利珠单抗+化疗（新辅助+辅助） 特瑞普利单抗+化疗（新辅助+辅助）（ⅢA～ⅢB期） 阿替利珠单抗（辅助）（PD-L1 TC≥1）	帕博利珠单抗+化疗（新辅助+辅助）- 纳武利尤单抗+化疗（新辅助+辅助） 度伐利尤单抗+化疗（新辅助+辅助） 帕博利珠单抗（辅助）	
不可手术早期或局部晚期NSCLC	度伐利尤单抗（同步放化疗后巩固） 舒格利单抗（同步/序贯放化疗后巩固）	-	-
晚期一线非鳞癌 NSCLC	帕博利珠单抗（PD-L1 TPS≥50%） 阿替利珠单抗（PD-L1 TC3/IC3） 帕博利珠单抗+培美曲塞+铂类 替雷利珠单抗+培美曲塞+铂类 信迪利单抗+培美曲塞+铂类 卡瑞利珠单抗+培美曲塞+卡铂 特瑞普利单抗+培美曲塞+铂类 阿替利珠单抗+培美曲塞+铂类 舒格利单抗+培美曲塞+卡铂	帕博利珠单抗（PD-L1 TPS 1%~49%） 阿替利珠单抗（驱动基因阴性、PS 2） 阿替利珠单抗+贝伐单抗+紫杉醇+铂类 阿替利珠单抗+白蛋白紫杉醇+卡铂 纳武利尤单抗+伊匹单抗（PD-L1 TPS≥1%） 纳武利尤单抗+伊匹单抗+培美曲塞+铂类	西米普利单抗（PD-L1 TPS≥50%） 西米普利单抗+含铂化疗 度伐利尤单抗+Tremelimumab+化疗
鳞癌	帕博利珠单抗（PD-L1 TPS≥50%） 阿替利珠单抗（PD-L1 TC3/IC3） 帕博利珠单抗+紫杉类+铂类 替雷利珠单抗+紫杉类+铂类 信迪利单抗+吉西他滨+铂类 卡瑞利珠单抗+紫杉醇+卡铂 特瑞普利单抗+白蛋白紫杉醇+卡铂 舒格利单抗+紫杉醇+卡铂 斯鲁利单抗+白蛋白紫杉醇+卡铂 派安普利单抗+紫杉醇+卡铂	帕博利珠单抗（PD-L1 TPS 1%~49%） 纳武利尤单抗+伊匹单抗（PD-L1 TPS≥1%） 纳武利尤单抗+伊匹单抗+紫杉醇+铂类	西米普利单抗（PD-L1 TPS≥50%） 西米普利单抗+含铂化疗 度伐利尤单抗+Tremelimumab+化疗
晚期后线 NSCLC	纳武利尤单抗 替雷利珠单抗 信迪利单抗+贝伐单抗+培美曲塞+顺铂（EGFR-TKI失败后） 依沃西单抗+培美曲塞+顺铂（EGFR-TKI失败后）	阿替利珠单抗 帕博利珠单抗（PD-L1 TPS≥1%）	-
广泛期 SCLC	阿替利珠单抗+依托泊苷+卡铂 度伐利尤单抗+依托泊苷+铂类 替雷利珠单抗+依托泊苷+铂类 特瑞普利单抗+依托泊苷+铂类 斯鲁利单抗+依托泊苷+卡铂 阿得贝利单抗+依托泊苷+铂类 贝莫苏拜单抗+安罗替尼+依托泊苷+铂类	-	帕博利珠单抗
局限期 SCLC	-	度伐利尤单抗	-

注：NSCLC：非小细胞肺癌；SCLC：小细胞肺癌；PD-L1：程序性死亡配体 1；TC：肿瘤细胞阳性评分；TPS：肿瘤细胞阳性分数；EGFR-TKI：表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂；-：无数据

珠单抗联合化疗显著延长患者中位 OS(分别为 15.5 和 13.5 个月， $HR=0.75$ ， $P=0.004$)。基于以上研究结果，NMPA 批准替雷利珠单抗联合化疗用于广泛期 SCLC 患者一线治疗^[102]。

EXTENTORCH 研究是一项随机、双盲、

安慰剂对照的Ⅲ期临床试验,旨在评估特瑞普利单抗或安慰剂联合化疗治疗广泛期 SCLC 有效性和安全性。研究纳入 442 例患者,1:1 随机分配至特瑞普利单抗联合化疗或安慰剂联合化疗组。结果显示,特瑞普利单抗联合化疗显著延长患者中位 OS(分别为 14.6 和 13.3 个月, $HR=0.80, P=0.03$)。基于以上研究结果,NMPA 批准特瑞普利单抗联合化疗用于广泛期 SCLC 患者一线治疗^[103]。

ETER701 是一项随机、双盲、平行对照的Ⅲ期临床试验,旨在评估贝莫苏拜单抗联合或不联合安罗替尼单抗及化疗对比单纯化疗治疗广泛期 SCLC 的有效性和安全性。研究纳入 738 例患者,1:1:1 随机分为 3 组,分别接受贝莫苏拜单抗+安罗替尼+依托泊苷+卡铂后采用贝莫苏拜单抗+安罗替尼维持、安慰剂+安罗替尼+依托泊苷+卡铂后采用安慰剂+安罗替尼维持、安慰剂+依托泊苷+卡铂后采用安慰剂维持。结果显示,与化疗组相比,贝莫苏拜单抗+安罗替尼联合化疗以及安罗替尼联合化疗显著延长患者中位 PFS(分别为 6.9 和 4.2 个月, $HR=0.32, P<0.0001$; 5.6 和 4.2 个月, $HR=0.44, P<0.0001$);贝莫苏拜单抗+安罗替尼联合化疗显著延长患者中位 OS(分别为 19.3 和 11.9 个月, $HR=0.61, P=0.0002$;13.3 和 11.9 个月, $HR=0.86, P=0.1723$)。基于以上研究结果,NMPA 批准贝莫苏拜单抗联合安罗替尼、卡铂和依托泊苷用于广泛期 SCLC 患者一线治疗^[104]。

NCT04878016 是一项随机、双盲、安慰剂对照、多中心的Ⅲ期临床研究,旨在评估索卡佐利单抗或安慰剂联合卡铂和依托泊苷治疗广泛期 SCLC 的有效性和安全性。研究纳入 498 例患者,1:1 随机分配至索卡佐利单抗联合化疗或安慰剂联合化疗组。结果显示,索卡佐利单抗联合化疗可延长患者中位 OS(分别为 13.9 和 11.6 个月, $P=0.0316$)^[105]。

此外,旨在评估帕博利珠单抗联合化疗

的Ⅲ期临床研究 KEYNOTE-604、评估阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗联合化疗的Ⅲ期临床研究 BEAT-SC、评估纳武利尤单抗联合化疗的Ⅱ期临床研究 ECOG-ACRIN EA5161 均未能观察到 OS 获益^[106-107]。

(二)广泛期 SCLC 维持或后线免疫治疗

指南推荐:帕博利珠单抗用于接受铂类化疗和至少另一种治疗方案后仍出现疾病进展的广泛期 SCLC 的后线治疗(证据级别:3 类;推荐级别:弱)。

证据:在两项开放、非随机、多队列、篮子分组研究 KEYNOTE-028 和 KEYNOTE-158 临床研究的联合分析中,评估了帕博利珠单抗在复发广泛期 SCLC 患者中的有效性。研究共纳入 83 例至少接受 ≥ 2 线的广泛期 SCLC 患者,结果显示,帕博利珠单抗后线治疗 ORR 为 19.3%,中位 OS 为 7.7 个月。基于此项研究,FDA 批准帕博利珠单抗用于接受铂类为基础化疗和至少另一种的治疗方案后仍出现疾病进展的广泛期 SCLC 的后线治疗^[108-109]。

在 I ~ II 期 CheckMate 032 研究中的 SCLC 后线治疗队列中观察到纳武利尤单抗的疗效(ORR 为 11.6%)后,FDA 批准纳武利尤单抗用于治疗接受过铂类药物化疗以及至少接受过一种其他疗法后疾病进展的 SCLC 患者。但后续的Ⅲ期 CheckMate 331 研究结果提示,与化疗相比,纳武利尤单抗用于后线治疗并不能改善 SCLC 患者的生存。另一项Ⅲ期研究 CheckMate 451 也显示,纳武利尤单抗联合依匹木单抗、或纳武利尤单抗单药用于广泛期 SCLC 一线含铂化疗无进展后的维持治疗并未比安慰剂带来更长的 OS。故百时美施贵宝公司已宣布撤回纳武利尤单抗在美国获批的 SCLC 适应证^[110-114]。

目前,若干国产免疫治疗药物在广泛期 SCLC 后线治疗中亦有探索,其中Ⅱ期 PASSION 研究提示了卡瑞利珠单抗联合阿帕

替尼对铂类治疗复发的SCLC具有良好的抗肿瘤活性(ORR为34%,中位PFS为3.6个月,中位OS为8.4个月)^[115]。一项Ib期临床研究提示,安罗替尼联合国产新型PD-L1抗体TQB2450具有良好的抗肿瘤活性(ORR 31.8%),且安全性可耐受^[116]。以上研究均为进一步探索免疫联合抗血管治疗复发SCLC提供了依据。

DeLLphi-301研究是一项国际多中心、开放标签的II期临床试验,旨在探索DLL3/CD3双特异性T细胞衔接器免疫治疗药物Tarlataamab用于治疗既往接受过≥2线治疗的(接受过含铂治疗和至少一线其他治疗)复发或难治性广泛期SCLC患者。研究共纳入222例患者,其中73%的患者既往接受过PD-(L)1单抗治疗。在第1、2阶段中100例患者进入10 mg治疗组,88例患者进入100 mg Tarlataamab治疗组,两组ORR分别为40%和32%,且在既往接受过和未接受过PD-(L)1单抗的患者中ORR相似,中位PFS分别为4.9和3.9个月,9个月无进展生存率分别为28%和27%,OS数据尚未成熟,9个月总生存率分别为68%和66%。基于此项研究,FDA批准Tarlataamab用于治疗铂类化疗期间或之后疾病进展的广泛期SCLC^[117]。

(三)局限期SCLC免疫治疗

指南推荐:度伐利尤单抗用于同步放化疗后未进展的局限期SCLC的维持治疗(证据级别:1类;推荐级别:中)。

ADRIATIC是一项随机、双盲、安慰剂对照、全球多中心的III期临床研究,旨在评估度伐利尤单抗或度伐利尤单抗联合CTLA4抑制剂Tremelimumab对比安慰剂治疗铂类同步放化疗后未进展的局限期SCLC患者的疗效和安全性。研究纳入730例患者,随机分组至度伐利尤单抗维持治疗组、度伐利尤单抗联合Tremelimumab维持治疗组或安慰剂组。结果显示,度伐利尤单抗组生存显著优于安慰

剂组(中位PFS分别为16.6和9.2个月, $HR=0.76$, $P=0.02$;中位OS分别为55.9和33.4个月, $HR=0.73$, $P=0.01$)^[118]。

STIMULI研究是一项随机II期临床试验,旨在证明局限期SCLC放化疗及预防性全脑照射(prophylactic cranial irradiation, PCI)后应用纳武利尤单抗及依匹木单抗巩固治疗对比单纯观察的优势,结果显示,双免疫巩固治疗相较于单纯观察并未改善主要研究终点PFS^[119]。

其他尚有II~III期研究正在进行中或即将启动,包括ML41257, SHR-1316-III-302、KEYLYNK-013、NRG-LU005研究等,其研究结果有望改变免疫治疗在局限期SCLC患者中应用的格局^[120-121]。

五、免疫治疗疗效预测标志物

由于免疫治疗获益人群有限,故选择合适的疗效预测标志物则为临床实践以及转化研究的重点。以下为本指南推荐疗效预测标志物。

(一)PD-L1表达水平

指南推荐:PD-L1表达水平用于NSCLC帕博利珠单抗一线及后线单药治疗、阿替利珠单抗一线单药及术后辅助免疫维持治疗、西米普利单抗一线单药治疗、纳武利尤单抗联合伊匹单抗的一线治疗人群筛选(均为证据级别:1类;推荐级别:强)。

证据:PD-L1表达水平是最早用于免疫治疗疗效预测及目标人群筛选的指标,也是目前应用最广、证据最多的免疫治疗疗效预测生物标志物。在NSCLC中,PD-L1对于免疫单药治疗的指导意义已具明确循证医学证据,包括KEYNOTE-024、KEYNOTE-042及KEYNOTE-010, IMPOWER-110及IMPOWER-010,以及EMPOWER Lung 1。其他单药研究,尤其是后线单药研究中,虽然结果提示免疫治疗获益无需考虑PD-L1状态,但仍有研究表明,PD-L1表达水平越高,临床

获益就越大。对于免疫联合化疗,PD-L1表达水平并未表现出理想的疗效预测作用。KEYNOTE-189、KEYNOTE-407及IMpower130等研究均显示免疫联合化疗的临床获益不受PD-L1表达状态影响。对于双免疫治疗,CheckMate-227及CheckMate-227-9LA研究显示,无论PD-L1表达与否,均能从双免疫(或联合短程化疗)中获益,但根据CheckMate-227第一部分的主要研究终点,FDA批准双免疫的适应证仍限于PD-L1阳性患者。

在SCLC中,无论一线或后线,PD-L1均非理想的疗效预测标志物。IMPOWER 133研究中,阿替利珠单抗获益程度与PD-L1临界值($\geq 1\%$ 或 $\geq 5\%$)无相关性。KEYNOTE 604研究显示,PD-L1阳性和阴性的PFS和OS HR相似。

总之,PD-L1表达可以在一定程度上辅助临床选择更适宜免疫治疗的潜在人群,尤其是对于NSCLC晚期一线免疫单药治疗,现已广泛应用于NSCLC诊疗的临床实践。然而也具有一定局限性。约10% PD-L1阴性的NSCLC患者对PD-1或PD-L1治疗有治疗反应^[83, 122-124],亦存在部分PD-L1阳性者对治疗无效^[83, 122, 124-125]。这可能与PD-L1表达受多种机制调控、PD-L1表达存在异质性、PD-L1检测抗体及平台不同等原因相关。

(二) 肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)

指南推荐:TMB用于实体瘤免疫治疗的人群筛选(证据级别:3类;推荐级别:弱)

证据:TMB是指肿瘤基因组中去除胚系突变后的体细胞突变的数目,是免疫治疗疗效生物标志物的另一研究热点。KEYNOTE-158研究显示泛实体瘤患者中TMB高与更好的帕博利珠单抗疗效相关。大量研究及荟萃分析表明,TMB与PD-1、PD-L1抑制剂在多个瘤种中的疗效相关^[126-128]。2020年TMB已经被FDA批准成为泛实体瘤免疫治疗生物标志物^[129]。

在NSCLC中,TMB与部分免疫治疗疗效相关。在KEYNOTE-042和KEYNOTE-010研究中高TMB与帕博利珠单抗的疗效改善相关^[130]。CheckMate-227研究^[74]提示高TMB患者在双免疫治疗中PFS得到显著改善,且无需考虑PD-L1表达状态,但TMB高低两组间无统计学意义。CheckMate-9LA研究同样发现组织TMB和血液TMB更高的患者,ORR和PFS获益更多,但无统计学意义^[75]。镜像荟萃分析^[131]提示,在接受免疫治疗的NSCLC患者中,高TMB组的PFS显著优于低TMB组。而对于免疫联合化疗,KEYNOTE-021、KEYNOTE-189和KEYNOTE-407研究均未发现TMB与疗效的相关性^[132]。

在SCLC中,IMPOWER 133研究显示阿替利珠单抗获益程度与血液TMB水平无相关性。

总之,TMB在NSCLC免疫治疗人群筛选中具有一定潜力,但大规模研究表明,仍存在相当数量的TMB低但可获益、和TMB高却未能获益的患者^[133]。目前存在的问题主要在于肿瘤异质性、临界值选择、样本获取时间、检测平台和检测基因数不统一等因素影响TMB的准确性。

(三)微卫星高度不稳定型(microsatellite Instability high, MSI-H)或错配修复基因缺陷型(mismatch repair deficient, dMMR)

指南推荐:MSI及MMR状态用于实体瘤免疫治疗的人群筛选(证据级别:3类;推荐级别:弱)

证据:目前,MSI-H/dMMR已经广泛应用于结直肠癌患者的免疫治疗疗效预测。对于泛实体瘤来说,基于RATIONALE 209、HLX10-010-MSI201、NCT03667170、KEYNOTE-158、KEYNOTE-164和HX008-II-02研究,目前已有5种免疫治疗药物(替雷利珠单抗、斯鲁利单抗、恩沃利单抗、帕博利珠单抗、普特利单抗)经NMPA获批用于不可切除或转移性MSI-H

或 dMMR 的成人晚期实体瘤患者^[134-139]。但由于肺癌中 MSI-H/dMMR 非常罕见,故预测价值尚不明确,未来需要更多研究探索。

(四)其他

还有若干可能与免疫治疗疗效预测相关的生物标志物正在探索中,包括肿瘤浸润淋巴细胞、T 细胞炎症基因表达谱、肿瘤基因组特征、免疫抑制性标志物、患者胚系遗传因素如人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA) I 类多样性等、宿主肠道微生物菌群多样性、表观遗传因素等。目前尚

无充分证据,暂不作为常规推荐,有待未来进一步研究。

六、总结

目前免疫治疗策略已经基本实现肺癌全人群的覆盖,如何进一步做到精准免疫治疗仍是目前研究的重点。上述证据汇总为表 10,具体方案见表 11,推荐治疗路径图见图 1。此外,如何监测免疫相关不良反应、避免免疫耐药,以及新靶点药物、双克隆抗体和癌症疫苗等新型免疫药物的研发,将进一步助力免疫治疗在肺癌领域的发展。

表 10 肺癌免疫治疗具体方案

方案	用药方法	用药周期
帕博利珠单抗+培美曲塞+铂类(非鳞癌)	帕博利珠单抗 200 mg, 静脉滴注, 第 1 天; 培美曲塞 500 mg/m ² , 静脉滴注, 第 1 天; 卡铂 AUC=5, 静脉滴注, 第 1 天或顺铂 75 mg/m ² , 第 1 天	每 3 周重复 每 3 周重复, 4~6 个周期后培美曲塞维持治疗
帕博利珠单抗+紫杉类+卡铂(鳞癌)	帕博利珠单抗 200 mg, 静脉滴注, 第 1 天; 紫杉醇 175 mg/m ² , 静脉滴注, 第 1 天或白蛋白紫杉醇, 100 mg/m ² , 静脉滴注, 第 1、8、15 天; 卡铂 AUC=5, 静脉滴注, 第 1 天	每 3 周重复, 持续 4 个周期
阿替利珠单抗+培美曲塞+铂类(非鳞癌)	阿替利珠单抗 1 200 mg, 静脉滴注, 第 1 天; 培美曲塞, 500 mg/m ² , 静脉滴注, 第 1 天; 卡铂 AUC=5, 静脉滴注, 第 1 天或顺铂 75 mg/m ² , 第 1 天	每 3 周重复 每 3 周重复, 4~6 个周期后培美曲塞维持治疗
替雷利珠单抗+培美曲塞+铂类(非鳞癌)	替雷利珠单抗, 200 mg, 静脉滴注, 第 1 天; 培美曲塞, 500 mg/m ² , 静脉滴注, 第 1 天; 卡铂 AUC=5, 静脉滴注, 第 1 天或顺铂 75 mg/m ² , 第 1 天	每 3 周重复 每 3 周重复, 4~6 个周期后培美曲塞维持治疗
替雷利珠单抗+紫杉类+铂类(鳞癌)	替雷利珠单抗, 200 mg, 静脉滴注, 第 1 天; 紫杉醇 175 mg/m ² , 静脉滴注, 第 1 天或白蛋白紫杉醇 100 mg/m ² , 静脉滴注, 第 1、8、15 天; 卡铂 AUC=5, 静脉滴注, 第 1 天或顺铂, 75 mg/m ² , 第 1 天;	每 3 周重复
卡瑞利珠单抗+培美曲塞+铂类(非鳞癌)	卡瑞利珠单抗, 200 mg, 静脉滴注, 第 1 天; 培美曲塞, 500 mg/m ² , 静脉滴注, 第 1 天; 卡铂, AUC=5, 静脉滴注, 第 1 天或顺铂, 75 mg/m ² , 第 1 天;	每 3 周重复 每 3 周重复, 4~6 个周期后培美曲塞维持治疗
卡瑞利珠单抗+紫杉醇+卡铂(非鳞癌)	卡瑞利珠单抗, 200 mg, 静脉滴注, 第 1 天; 紫杉醇, 175 mg/m ² , 静脉滴注, 第 1 天; 卡铂, AUC=5, 静脉滴注, 第 1 天;	每 3 周重复, 持续 4 个周期

续表 10

信迪利单抗+培美曲塞+铂类 (非鳞癌)	信迪利单抗, 200 mg, 静脉滴注, 第1天; 培美曲塞, 500 mg/m ² , 静脉滴注, 第1天; 卡铂, AUC=5, 静脉滴注, 第1天或 顺铂, 75 mg/m ² , 第1天;	每3周重复 每3周重复, 4~6个周期后 培美曲塞维持治疗
信迪利单抗+吉西他滨+铂类 (鳞癌)	信迪利单抗, 200 mg, 静脉滴注, 第1天; 吉西他滨, 1 250 mg/m ² , 静脉滴注, 第1、8天; 卡铂, AUC=5, 静脉滴注, 第1天或 顺铂, 75 mg/m ² , 第1天;	每3周重复, 持续4个周期
舒格利单抗+培美曲塞+卡铂 (非鳞癌)	舒格利单抗, 1 200 mg, 静脉滴注, 第1天;	每3周重复
舒格利单抗+紫杉醇+卡铂 (鳞癌)	培美曲塞, 500 mg/m ² , 静脉滴注, 第1天; 卡铂, AUC=5, 静脉滴注, 第1天; 舒格利单抗, 1 200 mg, 静脉滴注, 第1天; 紫杉醇, 175 mg/m ² , 静脉滴注, 第1天; 卡铂, AUC=5, 静脉滴注, 第1天;	每3周重复, 4个周期后培美 曲塞维持治疗 每3周重复, 持续4个周期
特瑞普利单抗+培美曲塞+铂 类(非鳞癌)	特瑞普利单抗, 240 mg, 静脉滴注, 第1天; 培美曲塞, 500 mg/m ² , 静脉滴注, 第1天; 卡铂, AUC=5, 静脉滴注, 第1天或 顺铂, 75 mg/m ² , 第1天;	每3周重复 每3周重复, 4~6个周期后 培美曲塞维持治疗
特瑞普利单抗+白蛋白紫杉 醇+卡铂(鳞癌)	特瑞普利单抗, 240 mg, 静脉滴注, 第1天; 白蛋白紫杉醇, 100 mg/m ² , 静脉滴注, 第1、8、15天; 卡铂, AUC=5, 静脉滴注, 第1天;	每3周重复, 持续4~6个周 期
斯鲁利单抗+白蛋白紫杉醇+ 卡铂(鳞癌)	斯鲁利单抗, 4.5 mg/kg, 第1天; 白蛋白紫杉醇, 100 mg/m ² , 静脉滴注, 第1、8、15天; 卡铂, AUC=5, 静脉滴注, 第1天;	每3周重复 每3周重复, 持续4~6个周 期
帕博利珠单抗	帕博利珠单抗, 200 mg, 静脉滴注, 第1天;	每3周重复
纳武利尤单抗	纳武利尤单抗, 1 200 mg, 静脉滴注, 第1天;	每3周重复
替雷利珠单抗	替雷利珠单抗, 200 mg, 静脉滴注, 第1天;	每3周重复
替雷利珠单抗(用于可切除的 NSCLC辅助期治疗)	替雷利珠单抗, 400 mg, 静脉滴注, 第1天;	每6周重复
阿替利珠单抗	阿替利珠单抗, 1 200 mg, 静脉滴注, 第1天;	每3周重复
度伐利尤单抗	度伐利尤单抗, 10 mg/kg, 静脉滴注, 第1天;	每2周重复
信迪利单抗+贝伐珠单抗+培 美曲塞+顺铂(非鳞癌, EGFR突变)	信迪利单抗, 200 mg, 静脉滴注, 第1天; 贝伐珠单抗, 15 mg/kg, 静脉滴注, 第一天; 培美曲塞, 500 mg/m ² , 静脉滴注, 第1天; 顺铂, 75 mg/m ² , 第1天;	每3周重复, 4个周期后联合 贝伐珠单抗维持 每3周重复, 4个周期后联合 信迪利单抗维持 每3周重复, 持续4个周期

续表 10

依沃西单抗+培美曲塞+顺铂 (非鳞癌, EGFR 突变)	依沃西单抗, 20 mg/kg, 静脉滴注, 第 1 天; 培美曲塞, 500 mg/m ² , 静脉滴注, 第 1 天; 顺铂, 75 mg/m ² , 第 1 天;	每 3 周重复, 4 个周期后联合 培美曲塞维持 每 3 周重复, 4 个周期后培美 曲塞维持治疗
阿替利珠单抗+依托泊苷+卡铂 (SCLC)	阿替利珠单抗, 1 200 mg, 静脉滴注, 第 1 天; 依托泊苷, 100 mg/m ² , 静脉滴注, 第 1、2、3 天; 卡铂, AUC=5, 静脉滴注, 第 1 天;	每 3 周重复, 化疗 4 个周期后 单药维持 每 3 周重复, 持续 4 个周期
度伐利尤单抗+依托泊苷+铂类 (SCLC)	度伐利尤单抗, 1 500 mg, 静脉滴注, 第 1 天; 依托泊苷, 100 mg/m ² , 静脉滴注, 第 1、2、3 天; 卡铂, AUC=5, 静脉滴注, 第 1 天或 顺铂, 75 mg/m ² , 第 1 天;	每 3 周重复, 化疗 4 个周期后 单药维持每 4 个周重复 每 3 周重复, 持续 4 个周期
斯鲁利单抗+依托泊苷+卡铂 (SCLC)	斯鲁利单抗, 4.5 mg/kg, 静脉滴注, 第 1 天; 依托泊苷, 100 mg/m ² , 静脉滴注, 第 1、2、3 天; 卡铂, AUC=5, 静脉滴注, 第 1 天;	每 3 周重复, 化疗 4 个周期后 单药维持 每 3 周重复, 持续 4 个周期
阿得贝利单抗+依托泊苷+卡铂 (SCLC)	阿得贝利单抗, 20 mg/kg, 静脉滴注, 第 1 天; 依托泊苷, 100 mg/m ² , 静脉滴注, 第 1~3 天; 卡铂, AUC=5, 静脉滴注, 第 1 天;	每 3 周重复, 化疗 4 个周期后 单药维持 每 3 周重复, 持续 4 个周期
替雷利珠单抗+依托泊苷+铂类 (SCLC)	替雷利珠单抗, 200 mg, 静脉滴注, 第 1 天; 依托泊苷, 100 mg/m ² , 静脉滴注, 第 1~3 天; 卡铂, AUC=5, 静脉滴注, 第 1 天或 顺铂, 75mg/m ² , 第 1 天;	每 3 周重复, 化疗 4 个周期后 单药维持 每 3 周重复, 持续 4 个周期
特瑞普利单抗+依托泊苷+铂类 (SCLC)	特瑞普利单抗, 240 mg, 静脉滴注, 第 1 天; 依托泊苷, 100 mg/m ² , 静脉滴注, 第 1~3 天; 卡铂, AUC=5, 静脉滴注, 第 1 天或 顺铂, 75 mg/m ² , 第 1 天;	每 3 周重复, 化疗 4 个周期后 单药维持 每 3 周重复, 持续 4 个周期
贝莫苏拜单抗+安罗替尼+依托 泊苷+铂类 (SCLC)	贝莫苏拜单抗, 1 200 mg, 静脉滴注,第 1 天; 安罗替尼, 12 mg,口服, 每日一次, 第 1~14 天; 依托泊苷, 100 mg/m ² , 静脉滴注, 第 1~3 天; 卡铂, AUC=5, 静脉滴注, 第 1 天或 顺铂, 75 mg/m ² , 第 1 天	每 3 周重复, 化疗 4 个周期后 联合贝莫苏拜单抗维持 每 3 周重复, 化疗 4 个周期后 联合安罗替尼维持 每 3 周重复, 持续 4 个周期

注: NSCLC: 非小细胞肺癌; SCLC: 小细胞肺癌; AUC: 曲线下面积; EGFR: 表皮生长因子受体

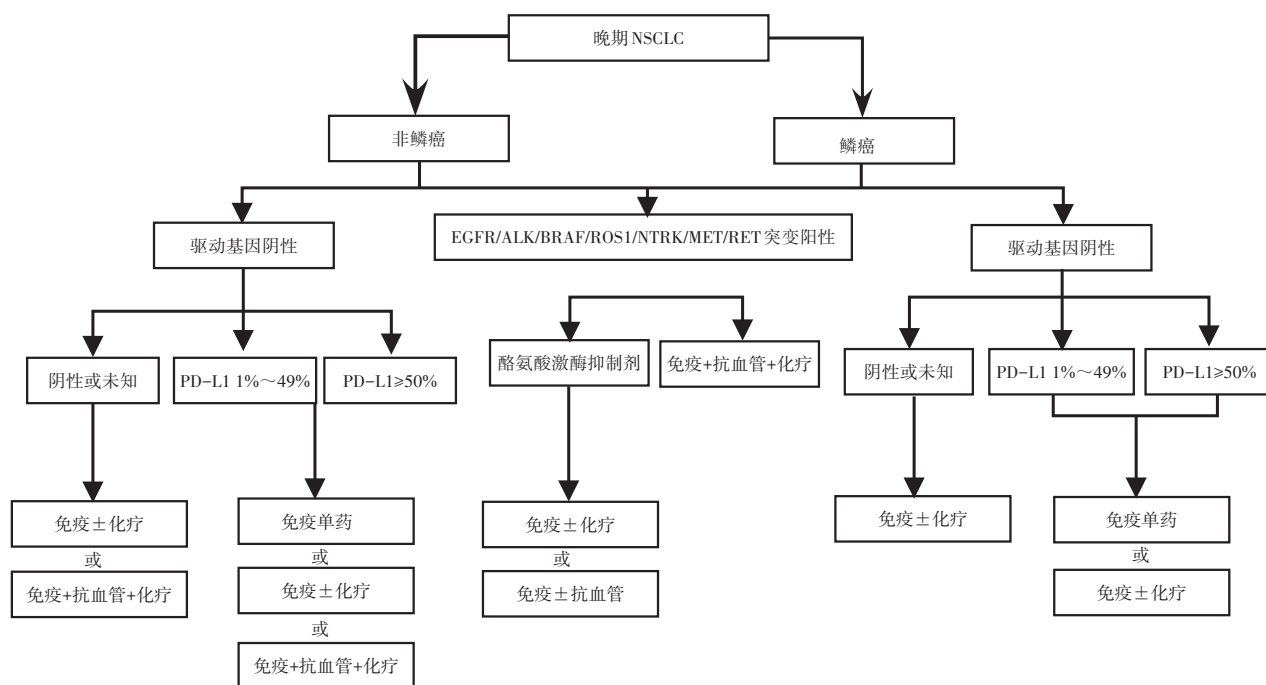


图1 晚期 NSCLC 免疫治疗路径图

注：NSCLC：非小细胞肺癌；EGFR：表皮生长因子受体；ALK：间变性淋巴瘤激酶；BRAF：鼠类肉瘤病毒癌基因同源物 B1；ROS-1：肉瘤致癌因子-受体酪氨酸激酶；NTRK：神经营养酪氨酸激酶；MET：间质表皮转化因子；RET：转染重排原癌基因；PD-L1：程序性死亡受体配体 1

专家组顾问 赫捷(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胸外科)、于金明(山东省肿瘤医院放疗科)、吴一龙(广东省人民医院肺外科 广东省肺癌研究所)

专家组组长 王洁(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科)

专家组成员 (按姓氏汉语拼音字母排序) 毕楠(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院放疗科)、陈昶(上海肺科医院胸外科)、陈椿(福建医科大学附属协和医院胸外科)、陈海泉(复旦大学附属肿瘤医院胸外科)、陈克能(北京大学肿瘤医院胸外科)、陈亮(江苏省人民医院胸外科)、陈明(中山大学肿瘤防治中心放疗科)、程颖(吉林省肿瘤医院肿瘤内科)、褚倩(华中科技大学同济医学

院附属同济医院胸部肿瘤科)、段建春(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科)、樊旻(复旦大学附属肿瘤医院放疗科)、范云(中国科学院大学附属肿瘤医院 浙江省肿瘤医院胸部肿瘤内科)、方文涛(上海交通大学附属胸科医院胸外科)、付向宁(华中科技大学同济医学院附属同济医院胸外科)、傅小龙(上海交通大学附属胸科医院放疗科)、高树庚(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胸外科)、葛红(郑州大学附属肿瘤医院 河南省肿瘤医院放疗科)、郭石平(中国医学科学院肿瘤医院山西医院 山西省肿瘤医院胸外科)、郭其森(山东省肿瘤医院 山东第一医科大学附属肿瘤医院呼吸内科)、韩宝惠(上海交通大学附属胸科医院 上海市胸科医院呼吸内科)、何建行(广州医科大学附属第一

医院胸外科)、胡坚(浙江大学医学院附属第一医院胸外科)、胡毅(解放军总医院肿瘤内科)、黄诚(福建省肿瘤医院胸部肿瘤内科)、黄鼎智(天津医科大学肿瘤医院肿瘤内科)、黄云超(云南省肿瘤医院 昆明医科大学第三附属医院胸外科)、惠周光(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院放疗科)、李国辉(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院药剂科)、李鹤成(上海交通大学医学院附属瑞金医院胸外科)、李建成(福建省肿瘤医院胸部放疗科)、李卫华(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院病理科)、林冬梅(北京大学肿瘤医院病理科)、林根(首都医科大学附属北京胸科医院肿瘤中心)、林劼(昆明医科大学第二附属医院肿瘤科)、刘安文(南昌大学第二附属医院肿瘤科)、刘宏旭(辽宁省肿瘤医院胸外科)、刘俊峰(河北医科大学第四医院胸外科)、刘伦旭(四川大学华西医院胸外科)、刘云鹏(中国医科大学附属第一医院肿瘤内科)、刘喆(首都医科大学附属北京胸科医院肿瘤内科)、陆舜(上海市胸科医院肿瘤科 上海市肺部临床医学中心)、马冬春(安徽省胸科医院胸外科)、马智勇(郑州大学附属肿瘤医院 河南省肿瘤医院 河南省肺癌诊疗中心)、牟巨伟(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胸外科)、沈波(江苏省肿瘤医院 南京医科大学附属肿瘤医院内科)、宋启斌(武汉大学人民医院肿瘤中心)、孙大强(天津市胸科医院胸外科)、孙伟(海南医学院第二附属医院胸外科)、谭锋维(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胸外科)、田辉(山东第一医科大学第一附属医院胸外科)、王长利(天津医科大学附属肿瘤医院肺部肿

瘤科)、王慧娟(郑州大学附属肿瘤医院 河南省肿瘤医院呼吸内科)、王建卫(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院影像诊断科)、王军(河北医科大学第四医院放疗科)、王丽萍(郑州大学第一附属医院肺癌中心)、王绿化(中国医学科学院肿瘤医院深圳医院放疗科)、王孟昭(中国医学科学院北京协和医院呼吸与危重症医学科)、王文祥(湖南省肿瘤医院胸部肿瘤外科中心)、王志杰(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科)、魏文强(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院全国肿瘤登记办公室)、邬麟(中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院 湖南省肿瘤医院胸部内科)、吴楠(北京大学肿瘤医院胸部肿瘤中心)、吴宁(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院影像诊断科)、吴永忠(重庆大学附属肿瘤医院放疗科)、谢聪颖(温州医科大学附属第一医院放化疗科)、辛华(吉林大学中日联谊医院胸外科)、徐世东(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院胸外科)、薛涛(东南大学附属中大医院胸心外科)、杨帆(北京大学人民医院胸外科)、杨农(中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院 湖南省肿瘤医院肺胃肠肿瘤内科)、姚文秀(四川省肿瘤医院内科)、姚煜(西安交通大学第一附属医院肿瘤内科)、应建明(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院病理科)、袁智勇(天津医科大学肿瘤医院放疗科)、张红梅(空军军医大学西京医院肿瘤科)、张兰军(中山大学肿瘤防治中心胸外科)、张力(中山大学肿瘤防治中心内科)、张毅(首都医科大学宣武医院胸外科)、赵军(北京大学肿瘤医院胸部肿瘤中心)、赵松(郑州大学第一附属医院胸外科)、赵心明(国家

癌中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院影像诊断科)、钟文昭(广东省人民医院肺外科 广东省肺癌研究所)、周彩存(同济大学附属东方医院肿瘤科)、周承志(广州医科大学附属第一医院呼吸与危重症学科)、朱波(陆军军医大学新桥医院肿瘤科)、朱正飞(复旦大学附属肿瘤医院放射治疗中心)

执笔人 徐佳晨、仲佳、王志杰(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科)

学术秘书 费凯伦、庄威(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科)、李思妮(中国科学院大学附属肿瘤医院 浙江省肿瘤医院胸部肿瘤内科)、杜欣阳(郑州大学附属肿瘤医院 河南省肿瘤医院呼吸内科)

参 考 文 献

- [1] Zhang S, Sun K, Zheng R, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2015[J]. J Natl Cancer Cent, 2021, 1(1): 2-11. DOI: 10.1016/j.jncc.2020.12.001.
- [2] Zugazagoitia J, Molina-Pinelo S, Lopez-Rios F, et al. Biological therapies in nonsmall cell lung cancer[J]. Eur Respir J, 2017, 49(3). DOI: 10.1183/13993003.01520-2016.
- [3] Jain P, Jain C, Velcheti V. Role of immune-checkpoint inhibitors in lung cancer[J]. Ther Adv Respir Dis, 2018, 12: 1753465817750075. DOI: 10.1177/1753465817750075.
- [4] Memon H, Patel BM. Immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: a bird's eye view[J]. Life Sci, 2019, 233: 116713. DOI: 10.1016/j.lfs. 2019. 116713.
- [5] Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation[J]. J Exp Med, 2000, 192(7): 1027-1034. DOI: 10.1084/jem.192.7.1027.
- [6] Carter L, Fouser L A, Jussif J, et al. PD-1: PD-L inhibitory pathway affects both CD4(+) and CD8(+) T cells and is overcome by IL-2[J]. Eur J Immunol, 2002, 32(3): 634-643. DOI: 10.1002/1521-4141(200203)32:3<634::AID-IMMU634>3.0.CO;2-9.
- [7] Latchman Y, Wood CR, Chernova T, et al. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation[J]. Nat Immunol, 2001, 2(3): 261-268. DOI: 10.1038/85330.
- [8] Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. Nat Rev Cancer, 2012, 12(4): 252-264. DOI: 10.1038/nrc3239.
- [9] Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle[J]. Immunity, 2013, 39(1): 1-10. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.07.012.
- [10] 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. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-10-S1-s05.
- [11] Inoue H, Okamoto I. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of unresectable stage III non-small cell lung cancer: emerging mechanisms and perspectives[J]. Lung Cancer (Auckl), 2019, 10: 161-170. DOI: 10.2147/LCTT.S184380.
- [12] Van De Ven R, Niemeijer AN, Stam AGM, et al. High PD-1 expression on regulatory and effector T-cells in lung cancer draining lymph nodes[J]. ERJ Open Res, 2017, 3(2). DOI: 10.1183/23120541.00110-2016.
- [13] Gan J, Huang Y, Fang W, et al. Research progress in immune checkpoint inhibitors for lung cancer in China[J]. Ther Adv Med Oncol, 2021, 13: 17588359211029826. DOI: 10.1177/17588359211029826.
- [14] Yang J, Chen J, Wei J, et al. Immune checkpoint blockade as a potential therapeutic target in non-small cell lung cancer[J]. Expert Opin Biol Ther, 2016, 16(10): 1209-1223. DOI: 10.1080/14712598.2016.1214265.
- [15] Tomasini P, Khobta N, Greillier L, et al. Ipilimumab: its potential in non-small cell lung cancer[J]. Ther Adv Med Oncol, 2012, 4(2): 43-50. DOI: 10.1177/1758834011431718.
- [16] Doroshow DB, Sanmamed MF, Hastings K, et al. Immunotherapy in non-small cell lung cancer: Facts and hopes[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(15): 4592-4602. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1538.
- [17] Chauvin JM, Zarour HM. TIGIT in cancer immunotherapy[J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(2). DOI: 10.1136/jitc-2020-000957.
- [18] Manieri NA, Chiang EY, Grogan JL. TIGIT: a key inhibitor of the cancer immunity cycle [J]. Trends

- Immunol, 2017, 38(1): 20–28. DOI: 10.1016/j.it. 2016. 10.002.
- [19] Han JH, Cai M, Grein J, et al. Effective Anti-tumor response by TIGIT blockade associated with FcγR3 engagement and myeloid cell activation [J]. Front Immunol, 2020, 11: 573405. DOI: 10.3389/fimmu. 2020. 573405.
- [20] Wang J, Yu X, Lu S, et al. Phase III study of tislelizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone as first-line (1L) treatment for advanced squamous non-small cell lung cancer (sq NSCLC) [M]. JCO, 2020, 38, 9554–9554. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9554.
- [21] Johnston RJ, Comps-Agrar L, Hackney J, et al. The immunoreceptor TIGIT regulates antitumor and antiviral CD8(+) T cell effector function [J]. Cancer Cell, 2014, 26(6): 923–937. DOI: 10.1016/j.ccell.2014.10.018.
- [22] Ge Z, Peppelenbosch MP, Sprengers D, et al. TIGIT, the next step towards successful combination immune checkpoint therapy in cancer [J]. Front Immunol, 2021, 12: 699895. DOI: 10.3389/fimmu.2021.699895.
- [23] Harjunpaa H, Guillerey C. TIGIT as an emerging immune checkpoint [J]. Clin Exp Immunol, 2020, 200(2): 108–119. DOI: 10.1111/cei.13407.
- [24] Rader C. Bispecific antibodies in cancer immunotherapy [J]. Curr Opin Biotechnol, 2020, 65: 9–16. DOI: 10.1016/j.copbio.2019.11.020.
- [25] Suurs FV, Lub-De Hooge MN, De Vries EGE, et al. A review of bispecific antibodies and antibody constructs in oncology and clinical challenges [J]. Pharmacol Ther, 2019, 201: 103–119. DOI: 10.1016/j.pharmthera. 2019. 04. 006.
- [26] Li H, Er Saw P, Song E. Challenges and strategies for next-generation bispecific antibody-based antitumor therapeutics [J]. Cell Mol Immunol, 2020, 17(5): 451–461. DOI: 10.1038/s41423-020-0417-8.
- [27] Forde P M, Spicer J, Lu S, et al. Nivolumab (NIVO) + platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs chemo as neoadjuvant treatment (tx) for resectable (I B ~ III A) non-small cell lung cancer (NSCLC) in the phase III CheckMate 816 trial [M]. Cancer Res, 2021, 81 (13_Supplement): CT003. DOI: 10.1158/1538-7445. AM2021-CT003AACR. 2021
- [28] Spicer J, Forde PM, Provencio M, et al. Clinical outcomes with neoadjuvant nivolumab (N) + chemotherapy (C) vs C by definitive surgery in patients (pts) with resectable NSCLC: 3-y results from the phase III CheckMate 816 trial [J]. J Clin Oncol, 2023, 41 (16): 8521. DOI: 10.1200/jco.2023.41.16_suppl.8521.
- [29] Spicer J, Girard N, Provencio M, et al. Neoadjuvant nivolumab (NIVO) + chemotherapy (chemo) vs chemo in patients (pts) with resectable NSCLC: 4-year update from CheckMate 816 [J]. J Clin Oncol, 2024, 42 (17_suppl): LBA8010. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA8010.
- [30] Yue D, Wang W, Liu H, et al. LBA58 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(S1299). DOI: 10.1016/j.annonc.2023.10.054.
- [31] 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]. JAMA, 2024, 331(3): 201–211. DOI: 10.1001/jama.2023.24735.
- [32] Spicer JD, Gao S, Liberman M, et al. LBA56 Overall survival in the KEYNOTE-671 study of perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer (NSCLC) [J]. Ann Oncol, 2023, 34: S1297–S1298. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.10.052.
- [33] Cascone T, Awad MM, Spicer JD, et al. LBA1 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 ~ III b NSCLC [J]. Ann Oncol, 2023, 34: S1295. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.10.050.
- [34] Heymach JV, 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. DOI: 10.1056/NEJMoa2304875.
- [35] Felip E, Altorki N, Zhou C, et al. Overall survival with adjuvant atezolizumab after chemotherapy in resected stage II ~ III A non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase III trial [J]. Ann Oncol, 2023, 34(10): 907–919. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.07.001.
- [36] O’brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage I B ~ III A non-small-cell lung

- cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase III trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23 (10): 1274-1286. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00518-6.
- [37] Goss G, Darling GE, Westeel V, et al. LBA48 CCTG BR. 31: a global, double-blind placebo-controlled, randomized phase III study of adjuvant durvalumab in completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC) [M]. *Ann Oncol*, 2024, 35, S1238. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.08.2289
- [38] Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, et al. Five-year survival outcomes with durvalumab after chemoradiotherapy in unresectable stage III NSCLC: An update from the PACIFIC trial[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39 (15_suppl): 8511-8511. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8511.
- [39] Zhou Q, Chen M, Jiang O, et al. Sugemalimab versus placebo after concurrent or sequential chemoradiotherapy in patients with locally advanced, unresectable, stage III non-small-cell lung cancer in China (GEMSTONE-301): interim results of a randomised, double-blind, multicentre, phase III trial [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23 (2): 209-219. DOI: 10.1016/s1470-2045(21)00630-6.
- [40] Bradley J D, Sugawara S, Lee KHH, et al. LBA1 Durvalumab in combination with chemoradiotherapy for patients with unresectable stage III NSCLC: final results from PACIFIC-2 [J]. *ESMO Open*, 2024, 9. DOI: 10.1016/j.esmoop.2024.102986.
- [41] Chang J Y, Lin SH, Dong W, et al. Stereotactic ablative radiotherapy with or without immunotherapy for early-stage or isolated lung parenchymal recurrent node-negative non-small-cell lung cancer: an open-label, randomised, phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2023, 402 (10405): 871-881. DOI: 10.1016/s0140-6736 (23) 01384-3.
- [42] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736 (18) 32409-7.
- [43] Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37 (7): 537-546. DOI: 10.1200/JCO.18.00149.
- [44] De Castro G, Kudaba I, Wu YL, et al. Five-year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy as first-line therapy in patients with non-small-cell lung cancer and programmed death ligand-1 tumor proportion score $\geq 1\%$ in the KEYNOTE-042 Study [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41 (11): 1986-1991. DOI: 10.1200/jco.21.02885.
- [45] Spigel D, De Marinis F, Giaccone G, et al. IMpower110: interim overall survival (OS) analysis of a phase III study of atezolizumab (atezo) vs platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line (1L) treatment (tx) in PD-L1 - selected NSCLC [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30: v915. DOI: 10.1093/annonc/mdz293.
- [46] Sezer A, Kilickap S, Gümtüş M, et al. LBA52 EMPOWER-Lung 1: Phase III first-line (1L) cemiplimab monotherapy vs platinum-doublet chemotherapy (chemo) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) $\geq 50\%$ [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31: S1182-S1183. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.2285.
- [47] Becerra CR, Hoof P, Paulson S, et al. Ligand-inducible, prostate stem cell antigen (PSCA)-directed GoCAR-T[™] cells in advanced solid tumors: preliminary results from a dose escalation study [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29: x24. DOI: 10.1093/annonc/mdy487.
- [48] Özgüroğlu M, Kilickap S, Sezer A, et al. First-line cemiplimab monotherapy and continued cemiplimab beyond progression plus chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 50% or more (EMPOWER-Lung 1): 35-month follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase III trial [J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24 (9): 989-1001. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00329-7.
- [49] Lee SM, Schulz C, Prabhash K, et al. First-line atezolizumab monotherapy versus single-agent chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer ineligible for treatment with a platinum-containing regimen (IPSOS): a phase III, global, multicentre, open-label, randomised controlled study [J]. *Lancet*, 2023, 402 (10400): 451-463. DOI: 10.1016/s0140-6736(23)00774-2.
- [50] Zhou C, Chen J, Wu L, et al. Phase 3 study of ivonescimab (AK112) vs. pembrolizumab as first-line

- treatment for PD-L1-positive advanced NSCLC: primary analysis of HARMONI-2 [M]. 2024: S1. DOI: 10.1016/j.jtho.2024.09.012
- [51] Rodriguez-Abreu D, Powell SF, Hochmair M, et al. Final analysis of KEYNOTE-189: pemetrexed-platinum chemotherapy (chemo) with or without pembrolizumab (pembro) in patients (pts) with previously untreated metastatic nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC) [M]. J Clin Oncol, 2020, 38:9582-9582. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9582
- [52] Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, et al. A randomized, placebo-controlled trial of pembrolizumab plus chemotherapy in patients with metastatic squamous NSCLC: protocol-specified final analysis of KEYNOTE-407 [J]. J Thorac Oncol, 2020, 15 (10): 1657-1669. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.06.015.
- [53] Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G, et al. Pembrolizumab plus pemetrexed and platinum in nonsquamous non-small-cell lung cancer: 5-year outcomes from the phase III KEYNOTE-189 study [J]. J Clin Oncol, 2023, 41 (11): 1992-1998. DOI: 10.1200/jco.22.01989.
- [54] Novello S, Kowalski DM, Luft A, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in squamous non-small-cell lung cancer: 5-year update of the phase III KEYNOTE-407 study [J]. J Clin Oncol, 2023, 41 (11): 1999-2006. DOI: 10.1200/jco.22.01990.
- [55] Lu S, Wang J, Yu Y, et al. Randomized phase III study of tislelizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone as first-line treatment for advanced non-squamous non-small cell lung cancer (nsq-NSCLC): RATIONALE-304 updated analysis [J]. Immuno-Oncol Technol, 2022, 16. DOI: 10.1016/j.iotech.2022.100250.
- [56] Wang J, Lu S, Yu X, et al. Randomized phase III study of tislelizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone as first-line treatment for advanced squamous non-small cell lung cancer (sq-NSCLC): RATIONALE-307 updated analysis [J]. Immuno-Oncol Technol, 2022, 16. DOI: 10.1016/j.iotech.2022.100244.
- [57] Lu S, Wang J, Yu Y, et al. Tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment for locally advanced or metastatic nonsquamous NSCLC (RATIONALE 304): a randomized phase III trial [J]. J Thorac Oncol, 2021, 16 (9): 1512-1522. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.05.005.
- [58] Wang J, Lu S, Yu X, et al. Tislelizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone as first-line treatment for advanced squamous non-small-cell lung cancer: a phase III randomized clinical trial [J]. JAMA Oncol, 2021, 7 (5): 709-717. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.0366.
- [59] Zhou C, Chen G, Huang Y, et al. Camrelizumab plus carboplatin and pemetrexed versus chemotherapy alone in chemotherapy-naïve patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (CameL): a randomised, open-label, multicentre, phase III trial [J]. Lancet Respir Med, 2021, 9 (3): 305-314. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30365-9.
- [60] Zhou C, Ren S, Chen J, et al. 960 Camrelizumab or placebo plus carboplatin and paclitaxel as first-line treatment for advanced squamous NSCLC (CameL-sq): a randomized, double-blind, multicenter, phase III trial [J]. J Thorac Oncol, 2021, 16 (4): S748. DOI: 10.1016/S1556-0864(21)01938-9.
- [61] Zhou C, Chen G, Huang Y, et al. Camrelizumab plus carboplatin and pemetrexed as first-line treatment for advanced nonsquamous NSCLC: extended follow-up of CameL phase III trial [J]. J Thorac Oncol, 2023, 18 (5): 628-639. DOI: 10.1016/j.jtho.2022.12.017.
- [62] Yang Y, Wang Z, Fang J, et al. Efficacy and safety of sintilimab plus pemetrexed and platinum as first-line treatment for locally advanced or metastatic nonsquamous NSCLC: a randomized, double-blind, phase III study (Oncology pProgram by InnovENT anti-PD-1-11) [J]. J Thorac Oncol, 2020, 15 (10): 1636-1646. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.07.014.
- [63] Zhou C, Wu L, Fan Y, et al. Sintilimab plus platinum and gemcitabine as first-line treatment for advanced or metastatic squamous NSCLC: results from a randomized, double-blind, phase III trial (ORIENT-12) [J]. J Thorac Oncol, 2021, 16 (9): 1501-1511. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.04.011.
- [64] Wang J, Wang Z, Wu L, et al. MA13.08 CHOICE-01: A phase III study of toripalimab versus placebo in combination with first-line chemotherapy for advanced NSCLC [J]. J Thorac Oncol, 2021, 16 (10): S927-S928. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.08.181.
- [65] Nishio M, Barlesi F, West H, et al. Atezolizumab plus chemotherapy for first-line treatment of nonsquamous NSCLC: results from the randomized phase III IMpower132 trial [J]. J Thorac Oncol, 2021, 16 (4):

- 653-664. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.11.025.
- [66] West H L, McCleod M, Hussein M, et al. Abstract CT200: IMpower130: progression-free survival (PFS) and safety analysis from a randomized phase III study of carboplatin + nab-paclitaxel (CnP) with or without atezolizumab as first-line (1L) therapy in advanced non-squamous NSCLC [J]. Cancer Res, 2019, 79 (13) : CT200. DOI: 10.1158/1538-7445.sabcs18-ct200.
- [67] Socinski MA, Nishio M, Jotte RM, et al. IMpower150 final overall survival analyses for atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in first-line metastatic nonsquamous NSCLC [J]. J Thorac Oncol, 2021, 16 (11): 1909-1924. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.07.009.
- [68] Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Overall survival (OS) analysis of IMpower150, a randomized Phase III study of atezolizumab (atezo) + chemotherapy (chemo) ± bevacizumab (bev) vs chemo + bev in 1L nonsquamous (NSQ) NSCLC [J]. J Clin Oncol, 2018, 36 (15). DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15-suppl.9002.
- [69] Zhou C, Wang Z, Sun Y, et al. Sugemalimab versus placebo, in combination with platinum-based chemotherapy, as first-line treatment of metastatic non-small-cell lung cancer (GEMSTONE-302): interim and final analyses of a double-blind, randomised, phase III clinical trial [J]. Lancet Oncol, 2022. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00650-1.
- [70] Zhou C, Hu Y, Arkania E, et al. A global phase III 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.e193. DOI: 10.1016/j.ccell.2023.12.004.
- [71] Zhong H, Sun S, Chen J, et al. First-line penpulimab combined with paclitaxel and carboplatin for metastatic squamous non-small-cell lung cancer in China (AK105-302) : a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase III clinical trial [J]. Lancet Respir Med, 2024, 12 (5) : 355-365. DOI: 10.1016/s2213-2600(23)00431-9.
- [72] Gogishvili M, Melkadze T, Makharadze T, et al. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase III trial [J]. Nat Med, 2022, 28(11): 2374-2380. DOI: 10.1038/s41591-022-01977-y.
- [73] Makharadze T, Gogishvili M, Melkadze T, et al. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in advanced NSCLC: 2-year follow-up from the phase III EMPOWER-Lung 3 Part 2 trial [J]. J Thorac Oncol, 2023, 18 (6) : 755-768. DOI: 10.1016/j.jtho.2023.03.008.
- [74] Reck M, Schenker M, Lee KH, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy as first-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with high tumour mutational burden: patient-reported outcomes results from the randomised, open-label, phase III CheckMate 227 trial [J]. Eur J Cancer, 2019, 116: 137-147. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.05.008.
- [75] Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase III trial [J]. Lancet Oncol, 2021, 22 (2) : 198-211. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30641-0.
- [76] Carbone DP, Ciuleanu TE, Schenker M, et al. First-line (1L) nivolumab (N) + ipilimumab (I) + chemotherapy (C) vs C alone in patients (pts) with metastatic NSCLC (mNSCLC) from CheckMate 9LA: 4-y clinical update and outcomes by tumor histologic subtype (THS) [J]. J Clin Oncol, 2023, 41, LBA9023-LBA9023.. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA9023.
- [77] Johnson ML, Cho BC, Luft A, et al. Durvalumab with or without tremelimumab in combination with chemotherapy as first-line therapy for metastatic non-small-cell lung cancer: The phase III POSEIDON study [J]. J Clin Oncol, 2023; 41 (6) : 1213-1227. DOI: 10.1200/JCO.22.00975.
- [78] Peters S, Cho BC, Luft A, et al. LBA3 Durvalumab (D) ± tremelimumab (T) + chemotherapy (CT) in first-line (1L) metastatic NSCLC (mNSCLC) : 5-year (y) overall survival (OS) update from the POSEIDON study [J]. Immuno-Oncol Technol, 2023, 5(20): 1. DOI: 10.1016/j.iotech.2023.100693.
- [79] Cho BC, Abreu DR, Hussein M, et al. Tiragolumab plus atezolizumab versus placebo plus atezolizumab as a first-line treatment for PD-L1-selected non-small-cell lung cancer (CITYSCAPE) : primary and follow-up analyses of a randomised, double-blind, phase II study [J]. Lancet Oncol, 2022, 23 (6) : 781-792. DOI: 10.1016/s1470-2045(22)00226-1.
- [80] Borghaei H, Gettinger S, Vokes EE, et al. Five-year

- outcomes from the randomized, phase III trials checkmate 017 and 057: nivolumab versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(7): 723-733. DOI: 10.1200/JCO.20.01605.
- [81] Zhou C, Huang D, Fan Y, et al. Tislelizumab versus docetaxel in patients with previously treated advanced NSCLC (RATIONALE-303): a phase III, open-label, randomized controlled trial [J]. *J Thorac Oncol*, 2023, 18(1): 93-105. DOI: 10.1016/j.jtho.2022.09.217.
- [82] Herbst RS, Garon EB, Kim DW, et al. Long-term outcomes and retreatment among patients with previously treated, programmed death-ligand 1-positive, advanced non-small-cell lung cancer in the KEYNOTE-010 study [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(14): 1580-1590. DOI: 10.1200/JCO.19.02446.
- [83] Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase III, open-label, multicentre randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2017, 389(10066): 255-265. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32517-X.
- [84] Gandara DR, Von Pawel J, Sullivan RN, et al. Atezolizumab treatment beyond disease progression in advanced NSCLC: results from the randomized Phase III OAK study [J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 35(15). DOI: 10.1016/j.jtho.2018.08.2027.
- [85] Lu S, Wu L, Jian H, et al. VP9-2021: ORIENT-31: phase III study of sintilimab with or without IBI305 plus chemotherapy in patients with EGFR mutated nonsquamous NSCLC who progressed after EGFR-TKI therapy [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(1): 112-113. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.10.007.
- [86] Han B, Tian P, Zhao Y, et al. 148P A phase II study of tislelizumab plus chemotherapy in EGFR mutated advanced non-squamous NSCLC patients failed to EGFR TKI therapies: first analysis [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32: S1443-S1444. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.10.167.
- [87] Lu S, Wu L, Jian H, et al. Sintilimab plus bevacizumab biosimilar IBI305 and chemotherapy for patients with EGFR-mutated non-squamous non-small-cell lung cancer who progressed on EGFR tyrosine-kinase inhibitor therapy (ORIENT-31): first interim results from a randomised, double-blind, multicentre, phase III trial [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(9): 1167-1179. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00382-5.
- [88] Lu S, Wu L, Jian H, et al. LBA58 Sintilimab with or without IBI305 plus chemotherapy in patients with EGFR mutated non-squamous non-small cell lung cancer (EGFRm nsqNSCLC) who progressed on EGFR tyrosine-kinase inhibitors (TKIs) therapy: second interim analysis of phase III ORIENT-31 study [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33: S1424. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.08.060.
- [89] Fang W, Zhao Y, Luo Y, et al. Ivonescimab plus chemotherapy in non-small cell lung cancer with EGFR variant: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2024, 332(7): 561-570. DOI: 10.1001/jama.2024.10613.
- [90] Han B, Zhong H, Tian P, et al. 136P Tislelizumab (TIS) plus chemotherapy (chemo) for EGFR-mutated non-squamous non-small cell lung cancer (nsq-NSCLC) failed to EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) therapies: the primary analysis [M]. *Immuno-Oncol Technol*, 2022, 16. DOI: 10.1016/j.iotech.2022.100248.
- [91] Han B, Zhong H, Guo Q, et al. 13P Tislelizumab (TIS) plus chemotherapy (chemo) with or without bevacizumab (beva) for patients with EGFR-mutated nonsquamous non-small cell lung cancer (nsq-NSCLC) after progression on EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy [M]. *ESMO Open*, 2024, 9, 103592. DOI: 10.1016/j.esmoop.2024.102592.
- [92] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1809064.
- [93] Liu S V, Reck M, Mansfield AS, et al. Updated overall survival and PD-L1 subgroup analysis of patients with extensive-stage small-cell lung cancer treated with atezolizumab, carboplatin, and etoposide (IMpower133) [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(6): 619-630. DOI: 10.1200/jco.20.01055.
- [94] Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase III trial [J]. *Lancet*, 2019, 394(10212): 1929-1939. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32222-6.
- [95] Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-

- label, phase III trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(1): 51–65. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30539-8.
- [96] Paz-Ares LG, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab ± tremelimumab + platinum-etoposide in first-line extensive-stage SCLC (ES-SCLC): updated results from the phase III CASPIAN study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15_suppl): 9002. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9002.
- [97] Nishio M, Ji JH, Hotta K, et al. LBA15 Overall survival with first-line durvalumab plus platinum-etoposide in patients with extensive-stage (ES)-SCLC in CASPIAN: subgroup findings from Asia[M]. *Ann Oncol*, 2019, 30(Supplement_9). DOI: 10.1093/annonc/mdz446.014.
- [98] Mathieu L, Shah S, Pai-Scherf L, et al. FDA approval summary: atezolizumab and durvalumab in combination with platinum-based chemotherapy in extensive stage small cell lung cancer[J]. *Oncologist*, 2021, 26(5): 433–438. DOI: 10.1002/onco.13752.
- [99] Cheng Y, Han L, Wu L, et al. Effect of first-line serplulimab vs placebo added to chemotherapy on survival in patients with extensive-stage small cell lung cancer: the ASTRUM-005 randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2022, 328(12): 1223–1232. DOI: 10.1001/jama.2022.16464.
- [100] Cheng Y, Han L, Wu L, et al. Serplulimab vs. placebo combined with chemotherapy as first-line treatment for extensive-stage small-cell lung cancer: extended follow-up results and patient-reported outcomes from the international phase III ASTRUM-005 study[M]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(16): 8100–8100. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.8100.
- [101] Wang J, Zhou C, Yao W, et al. Adebrelimab or placebo plus carboplatin and etoposide as first-line treatment for extensive-stage small-cell lung cancer (CAPSTONE-1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(6): 739–747. DOI: 10.1016/s1470-2045(22)00224-8.
- [102] Cheng Y, Fan Y, Zhao Y, et al. Tislelizumab plus platinum and etoposide versus placebo plus platinum and etoposide as first-line treatment for extensive-stage small cell lung cancer (RATIONALE-312): a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized, phase III clinical trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2024, 19(7): 1073–1085. DOI: 10.1016/j.jtho.2024.03.008.
- [103] Cheng Y, Liu Y, Zhang W, et al. LBA93 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 (ES-SCLC)[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34: S1334. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.10.096.
- [104] Cheng Y, Yang R, Chen J, et al. 196MO Anlotinib plus etoposide/carboplatin (EC) versus placebo plus EC in first-line therapy for extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC): a randomized, double-blind, parallel controlled, phase III trial (ETER 701)[J]. *ESMO Open*, 2024, 9. DOI: 10.1016/j.esmoop.2024.102769.
- [105] Lu S, Dai XR, Li BX, et al. Results of a phase III clinical trial with anti-PDL1 treatment in combination with chemotherapy for extensive stage small cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(16_suppl): 8095. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.8095.
- [106] Rudin CM, Awad MM, Navarro A, et al. Pembrolizumab or placebo plus etoposide and platinum as first-line therapy for extensive-stage small-cell lung cancer: randomized, double-blind, phase III KEYNOTE-604 study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(21): 2369–2379. DOI: 10.1200/JCO.20.00793.
- [107] Ohe Y, Han B, Nishio M, et al. BEAT-SC: a randomized phase III study of bevacizumab or placebo in combination with atezolizumab and platinum-based chemotherapy in patients with extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC)[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(16_suppl): 8001. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.8001.
- [108] Ott PA, Elez E, Hirt S, et al. Pembrolizumab in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: results from the phase I b KEYNOTE-028 study[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(34): 3823–3829. DOI: 10.1200/jco.2017.72.5069.
- [109] Chung HC, Piha-Paul SA, Lopez-Martin J, et al. Abstract CT073: Pembrolizumab after two or more lines of prior therapy in patients with advanced small-cell lung cancer (SCLC): results from the KEYNOTE-028 and KEYNOTE-158 studies[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(13 Supplement): CT073. DOI: 10.1158/1538-7445.am2019-ct073.
- [110] Ready NE, Ott PA, Hellmann MD, et al. Nivolumab

- monotherapy and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small cell lung cancer: results from the CheckMate 032 randomized cohort [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(3): 426–435. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.10.004.
- [111] Antonia SJ, López-Martin JA, Bendell J, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase I/II trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(7): 883–895. DOI: 10.1016/s1470-2045(16)30098-5.
- [112] Horn L, Reck M, Spigel DR. The future of immunotherapy in the treatment of small cell lung cancer [J]. *Oncologist*, 2016, 21(8): 910–921. DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0523.
- [113] Spigel DR, Vicente D, Ciuleanu TE, et al. Second-line nivolumab in relapsed small-cell lung cancer: CheckMate 331 [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(5): 631–641. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.01.071.
- [114] Reck M, Vicente D, Ciuleanu T, et al. Efficacy and safety of nivolumab (nivo) monotherapy versus chemotherapy (chemo) in recurrent small cell lung cancer (SCLC): results from CheckMate 331 [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29: x43. DOI: 10.1093/annonc/mdy511.004.
- [115] Fan Y, Zhao J, Wang Q, et al. Camrelizumab plus apatinib in extensive-stage SCLC (PASSION): a multicenter, two-stage, phase II trial [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(2): 299–309. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.10.002.
- [116] Cheng Y, Cui H, Wu C, et al. A phase I b study of TQ-B2450 plus anlotinib in patients with advanced solid tumor [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15_suppl): 3065. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.3065.
- [117] Ahn MJ, Cho BC, Felip E, et al. Tarlatamab for patients with previously treated small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(22): 2063–2075. DOI: 10.1056/NEJMoa2307980.
- [118] Spigel DR, Cheng Y, Cho BC, et al. ADRIATIC: durvalumab (D) as consolidation treatment (tx) for patients (pts) with limited-stage small-cell lung cancer (LS-SCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(17_suppl): LBA5. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA5.
- [119] Peters S, Pujol JL, Dafni U, et al. Consolidation nivolumab and ipilimumab versus observation in limited-disease small-cell lung cancer after chemo-radiotherapy – results from the randomised phase II ETOP/IFCT 4–12 STIMULI trial [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(1): 67–79. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.09.011.
- [120] Rimner A, Lai WV, Califano R, et al. KEYLYNK-013: a phase 3 study of pembrolizumab in combination with concurrent chemoradiation therapy followed by pembrolizumab with or without olaparib versus concurrent chemoradiation therapy in patients with newly diagnosed limited-stage SCLC [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_suppl): TPS8587. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.TPS8587.
- [121] Ross HJ, Hu C, Higgins KA, et al. NRG Oncology/Alliance LU005: a phase II/III randomized clinical trial of chemoradiation versus chemoradiation plus atezolizumab in limited stage small cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15_suppl): TPS9082. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.TPS9082.
- [122] Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(17): 1627–1639. DOI: 10.1056/NEJMoa1507643.
- [123] Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(2): 123–135. DOI: 10.1056/NEJMoa1504627.
- [124] Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(19): 3167–3175. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.7609.
- [125] Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2016, 387(10027): 1540–1550. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7.
- [126] Samstein RM, Lee CH, Shoushtari AN, et al. Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types [J]. *Nat Genet*, 2019, 51(2): 202–206. DOI: 10.1038/s41588-018-0312-8.
- [127] Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM. Tumor mutational burden and response rate to PD-1 inhibition [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(25): 2500–2501. DOI: 10.1056/NEJMc1713444.

- [128] Hellmann MD, Nathanson T, Rizvi H, et al. Genomic features of response to combination immunotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. *Cancer Cell*, 2018, 33 (5) : 843–852 e844. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.03.018.
- [129] Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase II KEYNOTE-158 study [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21 (10) : 1353–1365. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30445-9.
- [130] Herbst R S, Lopes G, Kowalski DM, et al. Association between tissue TMB (tTMB) and clinical outcomes with pembrolizumab monotherapy (pembro) in PD-L1-positive advanced NSCLC in the KEYNOTE-010 and -042 trials [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30: v916–v917. DOI: 10.1093/annonc/mdz394.077.
- [131] Duan J, Cui L, Zhao X, et al. Use of immunotherapy with programmed cell death 1 vs programmed cell death ligand 1 inhibitors in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6 (3) : 375–384. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.5367.
- [132] Paz-Ares L, Langer CJ, Novello S, et al. LBA80 Pembrolizumab (pembro) plus platinum-based chemotherapy (chemo) for metastatic NSCLC: tissue TMB (tTMB) and outcomes in KEYNOTE-021, 189, and 407 [MJ]. *Ann Oncol*, 2019, 30 (Supplement_5). DOI: 10.1093/annonc/mdz394.078.
- [133] Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, et al. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(25) : 2415–2426. DOI: 10.1056/NEJMoa1613493.
- [134] Li J, Xu Y, Zang A, et al. Updated analysis from a phase II study of tislelizumab (TIS) monotherapy in patients (pts) with previously treated, locally advanced, unresectable/metastatic microsatellite instability-high (MSI-H)/mismatch repair-deficient (dMMR) solid tumors [M]. *J Clin Oncol*, 2024, 40: 1–1. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.001.
- [135] Qin S, Li J, Zhong H, et al. Efficacy and safety of HLX10, a novel anti-PD-1 antibody, in patients with previously treated unresectable or metastatic microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient solid tumors: a single-arm, multicenter, phase 2 study [M]. *J Clin Oncol*, 2024, 39, 2566–2566. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.2566.
- [136] Li J, Deng Y, Zhang W, et al. Subcutaneous envafolelimab monotherapy in patients with advanced defective mismatch repair/microsatellite instability high solid tumors [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14 (1) : 95. DOI: 10.1186/s13045-021-01095-1.
- [137] Maio M, Ascierto PA, Manzyuk L, et al. Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33 (9) : 929–938. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.05.519.
- [138] Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, et al. Phase II open-label study of pembrolizumab in treatment-refractory, microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: KEYNOTE-164 [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (1) : 11–19. DOI: 10.1200/jco. 19. 02107.
- [139] Zhang B, Song Y, Luo S, et al. Pucotenlimab in patients with advanced mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high solid tumors: a multicenter phase II study [J]. *Cell Rep Med*, 2023, 4 (12) : 101301. DOI: 10.1016/j.xcrm.2023.101301.
- [140] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Five-year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score ≥ 50 [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39 (21) : 2339–2349. DOI: 10.1200/jco.21.00174.
- [141] Wu YL, Zhang L, Fan Y, et al. 42P Pembrolizumab vs chemotherapy in Chinese patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) and PD-L1 TPS $\geq 1\%$: 5-year update from KEYNOTE-042 [J]. *J Thorac Oncol*, 2023, 18 (4) : S65–S66. DOI: 10.1016/S1556-0864 (23) 00296-4.
- [142] Herbst RS, Giaccone G, De Marinis F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of PD-L1-selected patients with NSCLC [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383 (14) : 1328–1339. DOI: 10.1056/NEJMoa1917346.
- [143] 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 III trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20 (7) : 924–937. DOI: 10.1016/s1470-

- 2045(19)30167-6.
- [144] Zhou C, Chen G, Huang Y, et al. 61P First-line camrelizumab (Camre) plus carboplatin (Carbo) and pemetrexed (Pem) for advanced non-squamous NSCLC: 5-yr outcomes of CameL phase III study [J]. ESMO Open, 2024, 9: 102640. DOI: 10.1016/j.esmoop. 2024. 102640.
- [145] Zhang L, Wang Z, Fang J, et al. Final overall survival data of sintilimab plus pemetrexed and platinum as first-line treatment for locally advanced or metastatic nonsquamous NSCLC in the phase III ORIENT-11 study [J]. Lung Cancer, 2022, 171: 56-60. DOI: 10.1016/j.lungcan.2022.07.013.
- [146] Zhou C, Wang Z, Sun Y, et al. Sugemalimab versus placebo, in combination with platinum-based chemotherapy, as first-line treatment of metastatic non-small-cell lung cancer (GEMSTONE-302): interim and final analyses of a double-blind, randomised, phase III clinical trial[J]. Lancet Oncol, 2022, 23(2): 220-233. DOI: 10.1016/s1470-2045(21)00650-1.
- [147] Wang J, Wang Z, Wu L, et al. Final overall survival and biomarker analyses of CHOICE-01: a double-blind randomized phase III study of toripalimab versus placebo in combination chemotherapy for advanced NSCLC without EGFR/ALK mutations [J]. J Clin Oncol, 2023, 41(16): 9003. DOI: 10.1200/jco.2023.41.16_suppl. 9003.
- [148] Cheng Y, Zhang L, Hu J, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for Chinese patients with metastatic squamous NSCLC in KEYNOTE-407 [J]. JTO Clin Res Rep, 2021, 2(10): 100225. DOI: 10.1016/j.jtocrr.2021.100225.
- [149] Zhou C, Ren S, Chen J, et al. 62P First-line (1L) camrelizumab plus chemotherapy (chemo) for advanced squamous non-small cell lung cancer (sqNSCLC): 4-yr update from the phase III CameL-sq trial [J]. ESMO Open, 2024, 9: 102641. DOI: 10.1016/j.esmoop. 2024. 102641.
- [150] Brahmer JR, Lee JS, Ciuleanu TE, et al. Five-year survival outcomes with nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy as first-line treatment for metastatic non-small-cell lung cancer in CheckMate 227 [J]. J Clin Oncol, 2023, 41(6): 1200-1212. DOI: 10.1200/jco. 22. 01503.
- [151] Boyer M, Şendur MaN, Rodríguez-Abreu D, et al. Pembrolizumab plus ipilimumab or placebo for metastatic non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score≥50%: randomized, double-blind phase III KEYNOTE-598 study [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(21): 2327-2338. DOI: 10.1200/jco.20.03579.
- [152] Reck M, Ciuleanu TE, Schenker M, et al. Five-year outcomes with first-line (1L) nivolumab + ipilimumab + chemotherapy (N + I + C) vs C in patients (pts) with metastatic NSCLC (mNSCLC) in CheckMate 9LA [J]. J Clin Oncol, 2024, 42(16_suppl): 8560. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.8560.
- [153] Herbst RS, Garon EB, Kim DW, et al. Five year survival update from KEYNOTE-010: pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, programmed death-ligand 1-positive advanced NSCLC [J]. J Thorac Oncol, 2021, 16(10): 1718-1732. DOI: 10.1016/j.jtho. 2021. 05.001.
- [154] Chang J, Wu YL, Lu S, et al. Three-year follow-up and patient-reported outcomes from CheckMate 078: nivolumab versus docetaxel in a predominantly Chinese patient population with previously treated advanced non-small cell lung cancer [J]. Lung Cancer, 2022, 165: 71-81. DOI: 10.1016/j.lungcan.2021.12.009.
- [155] Leighl N, Paz-Ares L, Abreu DR, et al. 65O Phase III LEAP-008 study of lenvatinib plus pembrolizumab versus docetaxel for metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) that progressed on a PD-(L)1 inhibitor and platinum-containing chemotherapy [J]. Immuno-Oncol Technol, 2023, 20. DOI: 10.1016/j.iotech. 2023. 100537.
- [156] Neal J, Pavlakis N, Kim SW, et al. 60 CONTACT-01: efficacy and safety from a phase III study of atezolizumab (atezo) + cabozantinib (cabo) vs docetaxel (doc) monotherapy in patients (pts) with metastatic NSCLC (mNSCLC) previously treated with checkpoint inhibitors and chemotherapy [J]. J Thorac Oncol, 2023, 18(4): S39-S40. DOI: 10.1016/S1556-0864(23)00260-5.
- [157] Borghaei H, De Marinis F, Dumoulin D, et al. SAPPHERE: phase III study of sitravatinib plus nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer [J]. Ann Oncol, 2024, 35(1): 66-76. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.10.004.
- [158] Lu S, Wu L, Jian H, et al. Sintilimab plus chemotherapy for patients with EGFR-mutated non-squamous non-small-cell lung cancer with disease progression after

- EGFR tyrosine-kinase inhibitor therapy (ORIENT-31): second interim analysis from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase III trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2023, 11 (7) : 624-636. DOI: 10.1016/s2213-2600(23)00135-2.
- [159] Mok T, Nakagawa K, Park K, et al. Nivolumab plus chemotherapy in epidermal growth factor receptor-mutated metastatic non-small-cell lung cancer after disease progression on epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: final results of CheckMate 722 [J]. *J Clin Oncol*, 2024; 42 (11) : 1252-1264. DOI: 10.1200/jco.23.01017.
- [160] Yang JCH, Lee DH, Lee JS, et al. Pemetrexed and platinum with or without pembrolizumab for tyrosine kinase inhibitor (TKI)-resistant, EGFR-mutant, metastatic nonsquamous NSCLC: phase 3 KEYNOTE-789 study [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41 (17) : DOI: 10.1200/JCO.23.027.
- [161] Schütte W, Liu S, Dziadziuszko R, et al. Five-year survival in patients with ES-SCLC treated with atezolizumab in IMpower133: IMbrella A extension study results [J]. *Oncol Res Treat*, 2024, 47 (Suppl. 1) : 7 - 283. DOI: 10.1159/000535363

(收稿日期:2024-09-30)