

• 综 述 •

晚期非小细胞肺癌免疫治疗研究进展

顾士茹¹综述,刘瑞娟^{2△}审校

(1. 山东第一医科大学/山东省医学科学院, 山东 济南 250000; 2. 济宁市第一人民医院, 山东 济宁 272000)

[摘要] 免疫检查点抑制剂(ICIs)在非小细胞肺癌(NSCLC)的治疗中显示出巨大的益处,其单独或联合治疗已成为晚期 NSCLC 的标准治疗方案。该文对晚期 NSCLC 患者免疫治疗方案及疗效、安全性等研究进行综述,以期为患者选择获益更多的治疗方案提供理论支撑。

[关键词] 非小细胞肺癌; 免疫检查点抑制剂; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.08.027

中图法分类号:R734.2

文章编号:1009-5519(2024)08-1387-06

文献标识码:A

Research progress in immunotherapy for advanced non-small cell lung cancer

GU Shiru¹, LIU Ruijuan^{2△}

(1. Shandong First Medical University/Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan, Shandong 250000, China; 2. Jining First People's Hospital, Jining, Shandong 272000, China)

[Abstract] Immune checkpoint inhibitors(ICIs) have shown significant benefits in the treatment of non-small cell lung cancer(NSCLC), and their individual or combination therapy has become the standard treatment option for advanced NSCLC. The article reviews immunotherapy regimens, efficacy, and safety for advanced NSCLC patients, in order to provide theoretical support for patients to choose treatment options that benefit more.

[Key words] Non small cell lung cancer; Immune checkpoint inhibitors; Review

近几年来,非小细胞肺癌(NSCLC)的治疗取得了飞速进展,特别是晚期 NSCLC 患者生存期显著延长。针对程序性死亡受体(PD-1)、程序性死亡配体 1(PD-L1)和细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 受体(CTLA-4)的特异性抗体的开发,在一线或二线的 NSCLC 治疗策略中,使患者存活率有非常明显的提高。免疫检查点抑制剂(ICIs)已被批准应用于驱动基因阴性的 NSCLC 患者的一线治疗。大量临床研究探讨了一线单药免疫及免疫联合治疗的优劣。在无明显驱动基因的晚期 NSCLC 患者中,ICIs 也被证实有一定的作用。此外,一些新的天然产物,如水飞蓟宾,在 NSCLC 中的抗癌活性也被研究者们探讨。

1 驱动基因阴性 NSCLC 一线免疫治疗

转移性 NSCLC(mNSCLC)患者预后较差,5 年生存率仅为 7%。近十几年来,ICIs 改善了无明显驱动基因的 mNSCLC 患者生存结局。最近,PD-L1 抑制剂单独或联合其他方式被推荐为无驱动基因的 NSCLC 患者的一线治疗选择方案。

1.1 单药免疫 有研究结果显示,与化疗相比,派姆单抗作为肿瘤细胞阳性比例分数(TPS)大于或等于 50%的转移性 NSCLC 患者的一线治疗药物,提供了持久的、临床有意义的长期总生存期(OS)获益^[1]。KEYNOTE-042 试验扩大了派姆单抗的受益人群范围,在 TPS>1%、无致敏表皮生长因子受体(EGFR)

或间变性淋巴瘤激酶(ALK)改变的晚期 NSCLC 患者中,派姆单抗的 OS 优于化疗^[2]。然而,PD-L1 高表达的肿瘤患者生存获益最大(TPS 为 50%,HR = 0.69,95%CI:0.56~0.85)。在 5 年的随访中[中位随访时间为 61.1(50.0~76.3)个月]。与化疗相比,派姆单抗都有更好的 OS 获益,估计 5 年生存率分别为 21.9%、19.4%和 16.6%,且未发现新的不良反应^[3]。派姆单抗被美国食品和药物管理局(FDA)和欧洲药品管理局(EMA)批准为 PD-L1≥50%的肿瘤患者的一线治疗药物。有研究结果显示,无论是单药治疗还是联合化疗和(或)抗血管生成或抗 CTLA-4 药物治疗,晚期或转移性 NSCLC 患者 OS 均有改善(尽管随访时间比 KEYNOTE-024 试验短)。在 IMpower110 试验中,阿替丽珠单抗在先前未经治疗的 PD-L1 高表达的晚期 NSCLC 患者中显示出显著的生存益处^[4]。因此,阿替丽珠单抗被 FDA 批准用于这一适应证。在 EMPOWER-Lung 01 试验中,西米普利单抗显示出较低的 3~4 级治疗相关不良事件发生率^[5]。在一项探索性回顾性分析中,在 PD-L1 表达非常高(≥90%)的肿瘤组中观察到明显的生存获益,与其他抗 PD-1 抗体的回顾性分析相似。西米普利单抗已被 FDA 和 EMA 批准作为 PD-L1≥50%的 mNSCLC 患者的一线治疗药物。

1.2 免疫联合治疗 由于肿瘤的异质性和肿瘤微环

△ 通信作者, E-mail:mqb_6@163.com。

境的复杂性, ICI 治疗的总体反应率保持在较低水平。为了提高治疗效果, 联合策略已成为癌症免疫治疗的主要焦点。大量的临床试验正在测试免疫治疗与传统疗法如手术、化疗、放疗、靶向治疗等方法的结合。

1.2.1 双药免疫治疗 纳武单抗和伊匹单抗联合一线药物治疗多种晚期癌症(包括黑色素瘤、肾细胞癌、间皮瘤和 NSCLC) 的长期 OS 得到了改善。在 CheckMate227 试验中, 与化疗相比, 无论 PD-L1 表达如何, 纳武单抗联合伊匹单抗均显示出长期、持久的临床获益^[6]。欧洲肿瘤医学学会(ESMO) 和国家综合癌症网络(NCCN) 的相关指南均推荐, 纳武单抗加伊匹单抗作为 PD-L1 \geq 1% 肿瘤患者或 PD-L1 $<$ 1% 的晚期 NSCLC 患者的一线治疗选择方案, 不管组织学类型如何。CITYSCAPE 试验评估了替瑞利尤单抗+阿替丽珠单抗作为 NSCLC 患者一线治疗方案的初步疗效和安全性, 结果显示, 替瑞利尤单抗+阿替丽珠单抗的治疗耐受性良好, 在意向治疗人群中, 客观缓解率(ORR)、无进展生存期(PFS) 和 OS 均有改善, 且在 PD-L1 高表达亚组中观察到更大程度的改善^[7]。提示替瑞利尤单抗+阿替丽珠单抗可能是一种合适的一线治疗选择方案。其他相关的研究正在进行中(如 skyscraper01、NCT04294810)。双药免疫联合治疗可提高晚期 NSCLC 患者生存获益, 且安全可控, 更多免疫药物的两两组合也亟待进一步研究。

1.2.2 单药免疫+化疗 最近的研究表明, 抗 PD-1 抗体疗法可以安全有效地与细胞毒性化疗联合使用, 因此这种联合治疗已成为大多数 NSCLC 患者的常规治疗方法。KEYNOTE-189 试验证实, 无论肿瘤患者 PD-L1 表达如何, 一线派姆单抗加化疗对无 EGFR 或 ALK 改变的非鳞状转移性 NSCLC 患者 OS、PFS 均有改善^[8]。派姆单抗+铂-培美曲塞与安慰剂+铂-培美曲塞的 5 年 OS 率分别为 19.4% 和 11.3%, 57 例完成 35 个周期派姆单抗治疗患者的 ORR 为 86.0%, 3 年 OS 率为 71.9%^[9]。这些数据支持派姆单抗联合培美曲塞铂可作为既往未治疗且无 EGFR/ALK 改变的转移性 NSCLC 患者的标准治疗方案。IMpower-132 试验报道了阿替丽珠联合化疗的优越性, 阿替丽珠单抗联合化疗与化疗组相比表现出显著的 PFS 改善效果(中位 PFS 为 7.6 个月 *vs.* 5.2 个月, $HR = 0.60, 95\%CI: 0.49 \sim 0.72$)^[10]。ZHOU 等^[11] 报道了在我国 NSCLC 人群中, 卡瑞利珠单抗联合化疗组 PFS 长于单独化疗组(中位 PFS 为 11.3 个月 *vs.* 8.3 个月, $HR = 0.60, 95\%CI: 0.45 \sim 0.79, P = 0.0001$)。提示免疫治疗联合化疗在我国无 EGFR 和 ALK 改变的晚期非鳞 NSCLC 患者中的有效性, 卡瑞利珠单抗+卡铂+培美曲塞被批准为适用于我国患者的标准一线治疗选择方案。与化疗相比, 3 种新的抗 PD-1 抑制剂, 即 ORIENT-11 试验中的信迪利单抗、RATIONALE-304 试验中的替雷利珠单抗和 CamL32 试验中的卡瑞利珠单抗, 均改善了患者 PFS

($HR = 0.48, 0.65, 0.60$)^[11-13]。在鳞癌组织学方面, KEYNOTE-407 试验结果显示, 与化疗相比, 派姆单抗联合标准化疗改善了患者的 PFS 和 OS, 与 PD-L1 $<$ 1% 的肿瘤患者相比, PD-L1 \geq 1% 的肿瘤患者有明显的 OS 获益^[14]。其他 III 期试验(如 CamL-Sq、GEMSTONE-302、RATIONALE-307 和 ORIENT-12) 显示, 与化疗相比, 免疫联合化疗显著延长了我国鳞状小细胞肺癌患者的 PFS^[15-17]。总体而言, 单药免疫联合化疗可延缓晚期 NSCLC 患者疾病进展, 延长生存时间。在晚期鳞癌患者中, PD-L1 阳性者生存获益更明显。

1.2.3 双药免疫联合化疗 CheckMate 9LA 试验评估了纳武单抗+伊匹单抗联合化疗(2 个周期) 与单独化疗(4 个周期) 治疗晚期 NSCLC 患者的疗效。该研究在预先计划的中期分析(最短随访 8.1 个月) 中达到了主要和次要终点, 患者 OS、PFS 和 ORR 获得显著改善, 且纳武单抗+伊匹单抗联合化疗具有可管理的安全性^[18]。在至少 2 年的随访中, 无论 PD-L1 表达水平或组织学如何, 与单独化疗相比, 纳武单抗+伊匹单抗联合化疗可延长 OS(中位 OS 为 15.8 *vs.* 11.0 个月), 且 2 年生存率、PFS 优于前者(生存率: 38% *vs.* 26%, PFS: 20% *vs.* 8%)。这种持久的益处可能与伊匹单抗诱导新生抗肿瘤 T 细胞反应和记忆 T 细胞的能力有关。在亚洲人群中, 纳武单抗+伊匹单抗联合化疗疗效优于单独化疗, 并具有可管理的安全性^[19], 支持其作为亚洲晚期 NSCLC 患者的一线治疗方案。一项类似的研究 POSEIDON(NCT03164616) 将 1 013 例 mNSCLC 患者随机分为 3 组, 分别采用度伐利尤单抗+替西木单抗+化疗、度伐利尤单抗+化疗和单独标准化疗。与单独化疗组相比, 度伐利尤单抗+替西木单抗+化疗组 OS 和 PFS 的主要终点获得明显改善, 且没有显著的额外耐受性负担^[20]。这些研究结果显示了双药免疫联合化疗的优越性, 并为临床中双药免疫联合化疗方案的进一步应用提供了数据支持。

1.2.4 免疫联合抗血管因子 肿瘤微环境中的异常会对 PD-1/PD-L1 阻断的疗效产生负面影响。血管生成因子, 如血管内皮生长因子(VEGF), 通过诱导血管异常、抑制抗原呈递和免疫效应细胞, 或增强调节性 T 细胞、骨髓源性抑制细胞和肿瘤相关巨噬细胞的免疫抑制活性, 驱动 TME 中的免疫抑制。这种机制为 PD-1/PD-L1 抗体与抗 VEGF 药物联合治疗提供了治疗基础。初步数据表明, 免疫治疗联合抗血管治疗是治疗 NSCLC 的一种很有前景的方法。WU 等^[21] 研究评估了 PD-1 阻断剂和恩度在肺癌小鼠模型中的协同作用, 结果显示, 抗 PD-1 联合恩度通过改善肿瘤微环境、激活自噬等机制, 对抑制 Lewis 肺癌的生长具有显著的协同作用, 显示了 ICI 联合抗血管治疗在临床前研究中的优越性。有研究随机分配 136 例接受过 ICI 和铂基化疗后疾病进展的 NSCLC 患者到 RP 组(雷莫芦单抗+帕博利珠单抗) 和 SOC 组

(多西他赛/雷莫芦单抗、多西他赛、培美曲塞、吉西他滨),结果显示,RP 组中位 OS 为 14.5 个月,而 SOC 组为 11.6 个月,且 RP 组比 SOC 组显示出更好的生存获益,提示雷莫芦单抗联合帕博利珠单抗在免疫耐受后的 NSCLC 患者中展现出优势^[22]。另一项研究中,雷莫芦单抗联合杜瓦单抗在 PD-L1 高表达的 NSCLC 患者中表现出更长的生存期,且安全性可控^[23]。在 PD-L1 $\geq 50\%$ 且无 EGFR/ALK/肉瘤致瘤因子-受体酪氨酸激酶(ROS1)改变的晚期非鳞癌 NSCLC 患者中,将贝伐单抗 15 mg/kg 添加到阿替利珠单抗 1 200 mg 固定剂量中,研究达到了主要终点(ORR),12 个月 PFS、OS 和 DOR 结果与之前的研究一致^[24]。IMPower150 研究将 1 202 例患者随机分为阿替利珠单抗联合卡铂+紫杉醇(ACP 组)、阿替利珠单抗联合卡铂+紫杉醇+贝伐单抗(ABCP 组)、卡铂+紫杉醇+贝伐单抗(BCP 组),结果显示,与 BCP 组相比,ABCP 组 EGFR 突变或肝转移患者 PFS(6.8 个月 vs. 8.3 个月)和 OS(14.7 个月 vs. 19.2 个月)得到显著改善。该研究表明,ICIs 联合抗血管治疗联合化疗可延长患者生存期。根据这项研究,FDA 于 2018 年 12 月批准了 ABCP 联合治疗可作为转移性非鳞状 NSCLC 患者的一线治疗方案。总的来说,ICI 联合抗血管生成药物在治疗晚期 NSCLC 方面显示出令人鼓舞的结果。但其他 ICIs 联合抗血管生成药物的疗效及安全性需要大量的临床数据支撑。为了达到最大的治疗效果,在未来的试验中需要解决许多问题,包括不同抗血管生成抑制剂的作用、药物剂量等。

2 驱动基因阳性 NSCLC 二线免疫治疗

2.1 EGFR 基因突变

以往报道显示,ICIs 作为单药治疗 EGFR 突变或 ALK/ROS1 融合的 NSCLC 的疗效有限。单药 PD-1/PD-L1 抑制剂在 EGFR 突变 NSCLC 的二线或后期治疗中获益有限,部分原因可能是 PD-L1 表达水平较低^[25]。一项病例报道则显示出相反的结果,1 例有显著吸烟史和 EGFR 突变及 PD-L1 阳性的 NSCLC 患者,在酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗中进展时,通过帕博利珠单抗免疫治疗获得了持久的反应^[26]。表明了帕博利珠单抗在 EGFR 定向治疗无效的罕见 EGFR 突变患者中的潜力。这也为 EGFR 突变 NSCLC 患者使用单药免疫疗法提供了支持性数据。有研究表明,与 ICIs 单药治疗相比,免疫联合治疗能够提供更好的生存获益,对于 EGFR 突变、TPS $\geq 50\%$ 且既往无 T790M 突变的 EGFR-TKI 治疗失败的晚期 NSCLC 患者,基于 ICIs 的治疗可提供比传统化疗更有利的生存期。在 PD-L1 阳性患者中,ABCP 组(阿替利珠单抗+贝伐珠单抗+卡铂+紫杉醇)的中位 PFS 比化疗组长(6.9 个月 vs. 4.7 个月, $P=0.89$)^[27]。由此,PD-L1 阳性患者或许更能从 ICIs 联合抗血管治疗及化疗中受益。BAI 等^[28]的回顾性分析显示,免疫治疗+化疗+抗血管生成药物联合方案可能使 EGFR 突变 NSCLC 患者获得更长的生存期。总之,阿替利珠单抗联合贝伐

单抗和铂类、培美曲塞在 TKI 失效后的转移性 EGFR 突变或 ALK/ROS1 重排 NSCLC 患者中取得了有希望的活性,且安全性可接受。

2.2 Kirsten 大鼠肉瘤(KRAS)突变

KRAS 突变是晚期 NSCLC 中发现的最常见的分子改变。尽管靶向治疗取得了快速进展,但化疗仍然是 KRAS 突变 NSCLC 患者的标准治疗方法。目前,PD-1/PD-L1 抑制剂在 KRAS 突变患者中的疗效仍存在争议。一项研究回顾性收集并分析 2009 年 1 月至 2020 年 10 月北京大学肿瘤医院和研究所收治的 4 348 例 NSCLC 患者治疗数据,结果显示,在队列 2(包含 497 例 KRAS 突变患者)的分析中,接受 ICIs 治疗患者 ORR 为 26%,中位 PFS 为 9.6 个月(95% CI: 6.16~13.03)。接受 ICIs 联合化疗患者 PFS 明显长于单药治疗患者(13.9 个月 vs. 5.2 个月, $HR=0.59$,95% CI: 0.35~0.99, $P=0.049$)^[29]。该研究表明 KRAS 突变 NSCLC 患者可以从培美曲塞为基础的化疗和 ICIs 中获益。PADDA 等^[30]利用肿瘤基因组数据的计算生物学模型进行研究时发现,KRAS/TP53 共突变、KRAS/PIK3CA 共突变和 KRAS 突变亚群具有 PD-L1 免疫治疗敏感性,这些数据为 ICIs 治疗 KRAS 突变患者提供了证明。另一项研究也显示了免疫治疗对 KRAS G12C 联合 TP53 突变患者的良好疗效。然而,GAO 等^[31]研究得出了不同的结论,该研究结果显示,KRAS G12D/TP53 突变组 PD-L1 蛋白和免疫细胞浸润的表达水平均显著降低,提示 KRAS G12D/TP53 共突变驱动免疫抑制,其可能是肺腺癌患者抗 PD-1/PD-L1 抑制剂的阴性预测生物标志物。ICIs 治疗 KRAS 共突变患者的疗效及安全性仍需要大量的临床研究进一步探讨。

2.3 TP53 突变

TP53 基因突变与对 ICIs 的不同反应有关。一项回顾性研究显示,TP53 突变高表达患者,尤其是在 PD-L1 阴性腺癌亚组中,PFS 和 OS 对 ICIs 的反应有更大的趋势^[32]。TP53 突变高表达可能意味着免疫治疗中有更好的生存获益。有研究提出了相反的意见,TP53 突变型和野生型 NSCLC 患者接受 ICIs 治疗后 OS 无显著差异,TP53 和 ZFH3 共存突变是接受 ICIs 治疗的晚期 NSCLC 患者的独立预后因素^[33]。这些发现可以帮助识别 TP53 突变患者,从而从 ICIs 治疗中获益。此外,在接受 ICIs 治疗的 NSCLC 患者中,TP53/KMT2C 共突变患者 PFS 显著延长,临床获益更持久($HR=0.48$,95% CI: 0.24~0.94, $P=0.033$)。TP53 突变联合 KMT2C 或 KRAS 突变是一个更好的生物标志物,可以扩大人群受益于 ICIs 治疗,并能提高预测能力($HR=0.46$,95% CI: 0.26~0.81, $P=0.007$)^[34]。总体来说,TP53 突变在免疫治疗中的获益仍有争议,而 TP53 共突变患者接受 ICIs 治疗时可能有更好的生存获益。

2.4 其他突变

MET14 外显子跳跃是一种潜在的靶向性分子改变。一项回顾性研究显示,MET14 外显子跳跃在北美人群中的患病率为 2.1%,其可通过

克唑替尼、铂类化疗和免疫治疗实现疾病控制。TP53 的共突变常被发现,但在相关队列中尚未发现共突变与治疗疗效之间的相关性^[35]。此外,TTN 突变与更高的肿瘤突变负荷和预后结果相关。且 TTN 突变增强了抗肿瘤免疫反应^[36]。因此,TTN 可能对肺鳞癌的相关免疫治疗具有重要的临床意义。与 ERBB4 野生型患者及 TP53 突变患者相比,ERBB4 突变患者被证实 ICI 治疗中有更好的预后。ERBB4 突变或许可作为预测采用 ICI 治疗患者预后生物标志物。以上数据表明,ICI 在一些不常见基因突变的治疗中仍有很大的潜力。

3 其余免疫疗法

有研究发现,皂苷、多糖和黄酮类化合物是主要的三大类天然产物,其通过逆转肿瘤免疫抑制微环境,与癌症免疫治疗相结合,可体现出显著的治疗效果^[37]。水飞蓟宾是从水飞蓟中提取的一种天然化合物。水飞蓟宾在 NSCLC 中的抗癌活性也被证实,背后的分子信号结果表明,水飞蓟宾对 A549、H292 和 H460 细胞增殖具有浓度依赖性的抑制作用,可诱导 G0/G1 细胞周期阻滞和凋亡,抑制肿瘤血管生成、迁移和侵袭。该研究还评估了水飞蓟宾在抑制肿瘤球形成中的作用。水飞蓟宾通过与 EGFR 结合,下调磷酸化的 EGFR 表达,进而抑制其下游靶点 Janus 激酶 2/信号转导和转录激活子 5 (STAT 5) 和磷脂酰肌醇-3-激酶/丝苏氨酸蛋白激酶通路,从而降低基质金属蛋白酶、PD-L1 和血管内皮生长因子的表达^[38]。STAT 5 与细胞核中的 PD-L1 启动子区结合,水飞蓟宾抑制 STAT 5/PD-L1 复合物。综上所述,水飞蓟宾可作为肿瘤免疫治疗和肿瘤干细胞靶向治疗的候选药物。

4 小 结

NSCLC 的免疫治疗领域正在迅速扩展,ICI 已成为转移性、局部晚期和可切除的 PD-L1 高表达 NSCLC 患者的标准治疗方案。免疫联合治疗策略进一步扩大了患者人群,双免疫联合治疗、免疫联合化疗、免疫联合抗血管生成治疗及化疗,以及双免疫联合短期化疗均已成为无明显驱动基因晚期 NSCLC 患者新的一线治疗策略。ICI 在驱动基因阳性 NSCLC 患者中的二线治疗有一定成效,但仍需要进一步研究和探讨。此外,新的免疫抑制药物正在蓬勃发展,将进一步推动免疫治疗在 NSCLC 中的应用。

参考文献

- [1] RECK M, RODRÍGUEZ-ABREU D, ROBINSON A G, 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.
- [2] MOK T S K, WU Y L, 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.
- [3] DE CASTRO G J, KUDABA I, WU Y L, 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.
- [4] JASSEM J, DE MARINIS F, GIACCONE G, et al. Updated overall survival analysis from IMpower110: Atezolizumab versus platinum-based chemotherapy in treatment-naive programmed death-ligand 1-selected NSCLC [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(11):1872-1882.
- [5] GÜMÜŞ M, CHEN C I, IVANESCU C, et al. Patient-reported outcomes with cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer with PD-L1 of $\geq 50\%$: The EMPOWER-Lung 1 study [J]. *Cancer*, 2023, 129(1):118-129.
- [6] BRAHMER J R, LEE J S, CIULEANU T E, 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.
- [7] CHO B C, ABREU D R, 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 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(6):781-792.
- [8] GADGEEL S, RODRÍGUEZ-ABREU D, SPERANZA G, et al. Updated analysis from KEYNOTE-189: pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum for previously untreated metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(14):1505-1517.
- [9] GARASSINO M C, GADGEEL S, SPERANZA G, et al. Pembrolizumab plus pemetrexed and Platinum in nonsquamous non-small-cell lung cancer: 5-year outcomes from the phase 3 KEYNOTE-189 study [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(11):1992-1998.
- [10] NISHIO M, BARLESI F, WEST H, et al. Atezolizumab plus chemotherapy for First-Line

- treatment of nonsquamous NSCLC: Results from the randomized phase 3 IMpower132 trial [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(4):653-664.
- [11] ZHOU C C, CHEN G Y, HUANG Y C, et al. Camrelizumab plus carboplatin and pemetrexed versus chemotherapy alone in chemotherapy-naive patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (CameL): A randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(3):305-314.
- [12] YANG Y P, WANG Z H, 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 3 study (oncology Program by InnovENT anti-PD-1-11) [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(10):1636-1646.
- [13] LU S, WANG J, YU Y, et al. Tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment for locally advanced or metastatic nonsquamous non-small cell lung cancer. A randomized phase 3 trial [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16 (RATIONALE 304):1512-1522.
- [14] 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.
- [15] ZHOU C, REN S, CHEN J, et al. 96O 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:S748.
- [16] WANG J, LU S, YU X M, et al. Tislelizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone as first-line treatment for advanced squamous Non-Small-Cell lung cancer: A phase 3 randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(5):709-717.
- [17] ZHOU C, WU L, FAN Y, et al. LBA56 ORIENT-12: sintilimab plus gemcitabine and Platinum (GP) as first-line (1L) treatment for locally advanced or metastatic squamous non-small-cell lung cancer (sqNSCLC) [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(Suppl 4):S1186.
- [18] RECK M, CIULEANU T E, COBO M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy versus chemotherapy alone (four cycles) in advanced non-small-cell lung cancer: CheckMate 9LA 2-year update [J]. *ESMO Open*, 2021, 6(5):100273.
- [19] JOHN T, SAKAI H, IKEDA S, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: A subanalysis of Asian patients in CheckMate 9LA [J]. *Int J Clin Oncol*, 2022, 27(4):695-706.
- [20] JOHNSON M L, CHO B C, 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.
- [21] WU J, ZHAO X G, SUN Q F, et al. Synergic effect of PD-1 blockade and endostar on the PI3K/AKT/mTOR-mediated autophagy and angiogenesis in Lewis lung carcinoma mouse model [J]. *Biomed Pharmacoth*, 2020, 125:109746.
- [22] RECKAMP K L, REDMAN M W, DRAGNEV K H, et al. Phase II randomized study of ramucirumab and pembrolizumab versus standard of care in advanced non-small-cell lung cancer previously treated with immunotherapy-lung-MAP S1800A [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40 (21):2295-2306.
- [23] BANG Y J, GOLAN T, DAHAN L, et al. Ramucirumab and durvalumab for previously treated, advanced non-small-cell lung cancer, gastric/gastro-oesophageal junction adenocarcinoma, or hepatocellular carcinoma: An open-label, phase Ia/b study (JVDJ) [J]. *Eur J Cancer*, 2020, 137:272-284.
- [24] SETO T, NOSAKI K, SHIMOKAWA M, et al. Phase II study of atezolizumab with bevacizumab for non-squamous non-small cell lung cancer with high PD-L1 expression ([®]Be Study) [J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10 (2):e004025.
- [25] YANG H M, ZHU J X, XIAO R D, et al. EGFR mutation status in non-small cell lung cancer receiving PD-1/PD-L1 inhibitors and its correlation with PD-L1 expression: A meta-analysis [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2022, 71 (5):1001-1016.
- [26] HADFIELD M J, TURSHUDZHIAN A, SHALABY K, et al. Response with pembrolizumab in a patient with EGFR mutated non-small cell lung cancer harbouring insertion mutations in V834L and L858R [J]. *J Oncol Pharm Pract*,

2022,28(3):717-721.

- [27] HATA T E, SAKAGUCHI C, HIRANO K, et al. Exploratory analysis of immunochemotherapy compared to chemotherapy after EGFR-TKI in non-small cell lung cancer patients with EGFR mutation: A multicenter retrospective study [J]. *Thorac Cancer*, 2023, 14(11): 1004-1011.
- [28] BAI M L, WANG W Q, GAO X T, et al. Efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with EGFR mutated NSCLC and potential risk factors associated with prognosis: A single institution experience [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 832419.
- [29] CHEN H X, HUANG D Z, LIN G, et al. The prevalence and real-world therapeutic analysis of Chinese patients with KRAS-mutant non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Med*, 2022, 11(19): 3581-3592.
- [30] PADDA S K, AREDO J V, VALI S, et al. Computational biological modeling identifies PD-(L)1 immunotherapy sensitivity among molecular subgroups of KRAS-mutated non-small cell lung cancer [J]. *JCO Precis Oncol*, 2021, 5: 153-162.
- [31] GAO G, LIAO W T, MA Q Z, et al. KRAS G12D mutation predicts lower TMB and drives immune suppression in lung adenocarcinoma [J]. *Lung Cancer*, 2020, 149: 41-45.
- [32] OLIVARES-HERNÁNDEZ A, DEL BARCO MORILLO E, MIRAMONTES-GONZÁLEZ J P, et al. Immunohistochemical assessment of the P53 protein as a predictor of non-small cell lung cancer response to immunotherapy [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2022, 27(3): 88.
- [33] ZHANG L J, ZHANG T Y, SHANG B, et al. Prognostic effect of coexisting TP53 and ZFH3 mutations in non-small cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors [J]. *Scand J Immunol*, 2021, 94(3): e13087.
- [34] SHI Y F, LEI Y M, LIU L, et al. Integration of comprehensive genomic profiling, tumor mutational burden, and PD-L1 expression to identify novel biomarkers of immunotherapy in non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Med*, 2021, 10(7): 2216-2231.
- [35] WONG S K, ALEX D, BOSDET I, et al. Met exon 14 skipping mutation positive non-small cell lung cancer: Response to systemic therapy [J]. *Lung Cancer*, 2021, 154: 142-145.
- [36] XIE X N, TANG Y M, SHENG J Q, et al. Titin mutation is associated with tumor mutation burden and promotes antitumor immunity in lung squamous cell carcinoma [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 761758.
- [37] DONG S T, GUO X N, HAN F, et al. Emerging role of natural products in cancer immunotherapy [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(3): 1163-1185.
- [38] RUGAMBA A, KANG D Y, SP N, et al. Silibinin regulates tumor progression and tumor-sphere formation by suppressing PD-L1 expression in non-small cell lung cancer (NSCLC) cells [J]. *Cells*, 2021, 10(7): 1632.

(收稿日期: 2023-09-20 修回日期: 2024-01-17)

(上接第 1386 页)

- [27] STANWELL P, MOUNTFORD C. In vivo proton MR spectroscopy of the breast [J]. *Radiographics*, 2007, 27(Suppl 1): S253-S266.
- [28] STANWELL P, GLUCH L, CLARK D, et al. Specificity of choline metabolites for in vivo diagnosis of breast cancer using 1H MRS at 1.5 T [J]. *Eur Radiol*, 2005, 15(5): 1037-1043.
- [29] KATZ-BRULL R, MARGALIT R, BENDEL P, et al. Choline metabolism in breast cancer; 2H-, 13C- and 31P-NMR studies of cells and tumors [J]. *MAGMA*, 1998, 6(1): 44-52.
- [30] BARRINGTON S F. Advances in positron emission tomography and radiomics [J]. *Hematol Oncol*, 2023, 41 Suppl 1(Suppl 1): 11-19.
- [31] 李双双, 侯震, 刘娟, 等. 影像组学分析与建模工具综述 [J]. *中国医学物理学杂志*, 2018, 35(9): 1043-1049.
- [32] 高微波, 邓鹏飞, 杨全新, 等. 基于 DCE-MRI 影像组学鉴别乳腺良恶性肿瘤的可行性研究 [J]. *临床放射学杂志*, 2020, 39(4): 674-679.
- [33] 万宏燕, 徐井旭, 杨瑜, 等. 基于 X 线摄影影像组学特征鉴别乳腺良恶性肿瘤的价值 [J]. *医学影像学杂志*, 2023, 33(5): 773-776.

(收稿日期: 2023-09-25 修回日期: 2024-01-15)