卓越医见：肿瘤和免疫治疗　DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003854



非小细胞肺癌免疫治疗热点问题解析

张志敏，章必成
（武汉大学人民医院肿瘤中心，武汉　430060）

【摘　要】以免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors，ICIs）为代表的免疫治疗已在非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）患者中广泛应用并取得了明显的治疗效果，获得国内外多个指南或专家共识的推荐。然目前的NSCLC免疫治疗中仍存在一些争议性的临床问题值得探讨，例如：围术期免疫治疗选择、免疫耐药机制及耐药后的治疗策略、免疫治疗疗效评估、免疫不良反应的管理、驱动基因阳性患者免疫治疗策略、特殊人群免疫治疗选择以及其他关注的免疫治疗临床问题等。本文列举了NSCLC免疫治疗中的7个热点问题并逐一进行解析，以期给肿瘤临床医师带来帮助。

【关键词】非小细胞肺癌；免疫治疗；解析
【中图分类号】R77　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2025-02-28

An analysis of hot issues in immunotherapy for non-small cell lung cancer

Zhang Zhimin，*Zhang Bicheng*
（*Cancer Center*，*Renmin Hospital of Wuhan University*）

【**Abstract**】Immunotherapy，represented by immune checkpoint inhibitors，has been widely used in patients with non-small cell lung cancer（NSCLC）. With remarkable therapeutic efficacy，immunotherapy has been recommended by multiple domestic and international guidelines and expert consensuses. However，there are still some controversial clinical issues worth discussing in the current immunotherapy of NSCLC，such as perioperative immunotherapy selection，immune resistance mechanisms and treatment strategies after drug resistance，the evaluation of immunotherapy efficacy，the management of adverse immune reactions，immunotherapy strategies for driver gene-positive patients，immunotherapy selection in special populations，and other immunotherapy-related clinical issues of concern. This article presents and discusses seven hot issues in NSCLC immunotherapy，aiming to provide a reference for tumor clinicians.

【**Key words**】non-small cell lung cancer；immunotherapy；analysis

作者介绍：张志敏，Email：zzm7908@hotmail.com，
研究方向：肿瘤免疫治疗基础和临床。

通信作者：章必成，武汉大学人民医院首义院区肿瘤科主任，主任医师，副教授，医学博士，博士生导师。首批武汉市中青年医学骨干人才。两次享受军队优秀专业技术人才岗位津贴。湖北省卫健委优秀共产党员。武汉大学人民医院“人民抗疫英模”“医疗名家”，武汉大学第一临床学院“匠心名师”。荣立三等功2次。从事肿瘤临床工作30余年，擅长恶性肿瘤（如肺癌、消化道肿瘤、淋巴瘤、乳腺癌等）的靶向及免疫治疗，尤其擅长免疫相关不良反应的处理。科研方向为肺癌免疫治疗。累计以第一或通讯作者发表统计源论文85篇、SCI论文35篇。承担国家自然科学基金面上项目1项、省市级科研课题14项。获得国家专利2项。荣获湖北省科技进步奖二等奖1项，军队医疗成果奖二、三等奖各1项。参编专著及国家指南23部、国家专家共识12部。现任国家卫生健康委能力建设和继续教育肿瘤学专家委员会副主任委员，中国临床肿瘤学会（CSCO）理事，CSCO免疫治疗专家委员会常务委员，CSCO患者教育专家委员会常务委员，中国抗癌协会黑色素瘤专业委员会常务委员，中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会委员，中国老年医学学会肿瘤学分会委员，湖北省临床肿瘤学会免疫治疗专家委员会主任委员，《医药导报》常务编委，《CSCO免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南》及《CSCO免疫检查点抑制剂临床应用指南》编写组专家等学术职务。Email：bichengzhang@hotmail.com。

基金项目：国家自然科学基金面上资助项目（编号：82272928）；武汉市科技局知识创新资助项目（编号：2022020801010475）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250509.1414.004（2025-05-12）

非小细胞肺癌是我国最常见的恶性肿瘤[1]，发病率和死亡率均高居前列。近十年来，以免疫检查点抑制剂为代表的免疫治疗已成为NSCLC的主要治疗手段，深刻改变了NSCLC治疗的临床实践。然而，在为NSCLC患者带来生存获益的同时，很多治疗中的相关临床问题仍未取得高级别循证学证据或形成确定性的结论。因此，本文梳理了NSCLC中免疫治疗的相关7个热点问题并逐一进行解析，期望给临床医生带来一定帮助。

1　NSCLC围术期免疫治疗选择

近几年，围绕围术期免疫治疗的探索越来越多，而随着多项国内外Ⅲ期临床研究结果的披露，新辅助免疫、辅助免疫，以及“新辅助免疫-手术-辅助免疫治疗”的夹心饼式治疗模式正成为当下NSCLC围术期治疗的新标准，围术期免疫治疗进入了新时代[2]。目前已取得阳性结果的围术期免疫治疗重要的Ⅲ期临床实验包括：Checkmate-816[3]、IMpower010[4-5]、KEYNOTE-091[6]、KEYNOTE-671[7]、

AEGEAN[8]、CheckMate-77T[9]、NEOTORACH[10]、RATIONALE-315[11]等（表1）。而基于现有循证医学证据已达成了相应的共识，但仍存在许多争议问题值得探讨。

1.1 新辅助治疗阶段的免疫治疗策略

基于多项针对Ⅱ~Ⅲ期NSCLC患者（第8版AJCC分期）新辅助免疫治疗或围手术期免疫治疗的Ⅲ期临床试验结果，对于不同分层患者的治疗具有以下推荐：①可手术切除的Ⅱ~ⅢB期NSCLC是新辅助免疫联合化疗的主要适用人群，尤其对于可切除的Ⅲ期患者疗效明确。②对于潜在不可切的Ⅲ期NSCLC患者（包括ⅢB和N2），新辅助免疫联合化疗可显著提高病理学显著缓解（major pathological response，MPR）率和病理完全缓解（pathological complete response，pCR）率，致使这一部分患者有机会在新辅助免疫联合化疗后获得手术治疗机会。③对于Ⅱ期患者是否获益，不同研究的结果有所差异，需要更多的相关研究来筛选获益。④在充分评估患者基线情况（包括肿瘤大小、部位、患者生命体征及安全性等因素）后，对于可切除的Ⅱ~Ⅲ期NSCLC患者术前可行3~4个周期的免疫联合化疗再决定是否手术。

表1 NSCLC围术期免疫治疗Ⅲ期临床研究结果

研究名称/注册号	研究分期	样本量	分期	分期版本	新辅助方案	辅助方案	MPR率	pCR率	EFS/DFS	OS
CheckMate-816[3]	Ⅲ	358	ⅠB（≥4 cm）~ⅢA	7th	Nivolumab+含铂化疗 vs. 含铂化疗Q3W*3周期	/	36.9% vs. 8.9%	24.0% vs. 2.2%	EFS：*HR*=0.68 95%CI=0.49~0.93	OS：*HR*=0.62 95%CI=0.36~1.05 *P*=0.012
Impower-010[4-5]	Ⅲ	1 280	ⅠB（≥4 cm）~ⅢA	7th	/	Atezolizumab vs. 最佳支持治疗Q3W*16周期	/	/	DFS：*HR*=0.66 95%CI=0.50~0.88 *P*=0.004	OS：*HR*=0.71 95%CI=0.49~1.03 *P*=0.067
KEYNOTE-091[6]	Ⅲ	1 177	ⅠB（≥4 cm）~ⅢA	7th	/	Pembrolizumab vs. 安慰剂Q3W*18周期	/	/	DFS：*HR*=0.76 95%CI=0.63~0.91 *P*=0.001	OS：*HR*=0.87 95%CI=0.67~1.15 *P*=0.17
KEYNOTE-671[7]	Ⅲ	797	Ⅱ~ⅢB	8th	Pembrolizumab+含铂化疗 vs. 含铂化疗 Q3W*4 周期	Pembrolizumab vs. 安慰剂Q3W*13周期	30.2% vs. 11.0%	18.1% vs. 4.0%	EFS：mEFS 47.2 months vs. 18.3 months *HR*=0.59 95%CI=0.48~0.72	OS：not reached vs. 52.4 months *HR*=0.72 95%CI=0.56~0.93 *P*=0.005
AEGEAN[8]	Ⅲ	802	Ⅱ~ⅢB（N2）	8th	Durvalumab+含铂化疗 vs. 含铂化疗 Q3W*4周期	Durvalumab vs 安慰剂Q4W*12周期	33.3% vs. 12.3%	17.2% vs. 4.3%	EFS：mEFS not reached vs. 30 months *HR*=0.69 95%CI=0.55~0.88	OS：mOS not reached vs. 53.2 months *HR*=0.89 95%CI=0.7~1.14
CheckMate-77T[9]	Ⅲ	461	ⅡA（>4 cm）~ⅢB（N2）	8th	Nivolumab（360 mg）+含铂化疗 vs. 含铂化疗Q3W*4周期	Nivolumab（480 mg）Q4W*1 year	35.4% vs. 12.1%	25.3% vs. 4.7%	EFS：not reached vs. 18.4 months *HR*=0.58 95%CI=0.42~0.81 *P*<0.001	/
NEOTORCH[10]	Ⅲ	501	Ⅱ~ⅢB	8th	Toripalimab+含铂化疗 vs. 含铂化疗Q3W*3周期	Toripalimab vs. 安慰剂Q3W*13周期	48.5% vs. 8.4%	24.8% vs. 1.0%	EFS：mEFS not reached vs. 15.1 months *HR*=0.40 95%CI=0.28~0.57	OS：not reached vs. 30.4 months *HR*=0.62 95%CI=0.38~1 *P*=0.050
RATIONALE-315[11]	Ⅲ	453	Ⅱ~ⅢA	8th	Tislelizumab 200 mg+含铂化疗 vs. 含铂化疗Q3W*3~4周期	Tislelizumab 400 mg vs. 安慰剂Q3W*8周期	56.2% vs. 15.0%	40.7% vs. 5.7%	EFS：*HR*=0.56 95%CI=0.40~0.79	OS：not reached vs. not reached *HR*=0.62，95%CI=0.39~0.98 *P*=0.019

1.2 辅助治疗期间的免疫治疗策略

对于术后辅助治疗期间的免疫治疗策略，目前有以下推荐：①对于术前新辅助治疗未使用免疫的患者来说，术后采用化疗后序贯免疫治疗的方案是有获益的。IMpower-010研究[4-5]和KEYNOTE-091[6]研究等多项研究均证实术后含铂化疗后序贯免疫辅助治疗可促进无病生存期（disease-free survival，DFS）明显延长，但KEYNOTE-091研究亚组分析提示程序性细胞死亡受体1（programmed cell death-1，PD-1）高表达（PD-1≥50%）患者获益趋势不明确[6]。因此，需要通过探索新的生物标志物来进一步筛选辅助免疫治疗的优势人群。②对于术前已接受过新辅助免疫治疗的患者，术后继续免疫单药维持治疗能够降低复发风险，明显改善术后总生存期（overall survival，OS）和无事件生存期（event-free survival，EFS）。③目前对于新辅助免疫治疗手术后已达到pCR的患者是否还需要继续辅助免疫治疗尚存在争议，特别是CheckMate-816[3]随访4年的数据结果和CheckMate-77T[9]亚组分析结果不完全一致，因此，对于这一部分患者需要平衡辅助免疫治疗带来的安全性风险和经济负担来慎重抉择。若患者术后辅助治疗意愿强烈，建议进行微小残留病变（minimal residual disease，MRD）检测，根据MRD结果判断是否需要术后辅助治疗。同时也要明确目前MRD检测仍处于临床探索阶段，临床应用有限，未来期望更多关于MRD检测临床应用数据的更新。④至于术后辅助免疫治疗的时长，多个临床研究设计都将术后免疫辅助治疗时间定为最长至1年[4-11]，因此，对于这部分患者来说，术后应再行1年的辅助免疫治疗。

综上，目前NSCLC围术期免疫治疗的研究包括3种模式：术前新辅助免疫联合化疗+手术、手术+术后辅助免疫治疗和新辅助免疫联合化疗+手术+辅助免疫治疗，但目前为止尚未有这3种治疗模式的头对头临床研究来比较哪种方式更优，因此临床上还是要综合评估临床获益风险，安全性风险和经济风险等因素，个体化选择治疗模式。当然，也期待未来会有更具说服力的围术期免疫治疗临床试验结果来解决问题。

2 NSCLC免疫治疗的耐药机制及耐药后的治疗策略

2.1 免疫耐药的定义

无论何种抗肿瘤药物最后都会出现不同程度的耐药或者严重不可耐受的毒副反应，而不同文献和研究对于免疫耐药也有不同的描述和定义。目前相关研究将PD-1/程序性细胞死亡受体配体1（programmed cell deathligand 1，PD-L1）治疗耐药分为3种类型：原发性耐药、继发性耐药和治疗中断后的进展[12]。中国临床肿瘤学会（Chinese Society of Clinical Oncology，CSCO）NSCLC专委会于2024年进一步对免疫耐药的定义与分类进行了规范和推荐[13]，在治疗模式上细分为：免疫单药，免疫-免疫联合，免疫-化疗联合以及免疫-靶向联合治疗的耐药。而这4种治疗模式中的原发性耐药指药物暴露时间≥6周（2周期）的治疗后，对初始治疗缺乏反应，6个月内出现疾病进展（progressive disease，PD）或者疾病稳定（stable disease，SD）时间<6个月。

对于继发性耐药，目前临床实践中还存在争议，不同治疗模式定义也不同。①免疫单药和免疫-免疫联合治疗的继发性耐药定义为药物暴露时间≥6周（2周期）或者超过6个月，疗效评估为完全缓解（complete response，CR）、部分缓解（partial response，PR）或SD超过6个月，此后按照实体瘤疗效评价标准1.1（response evaluation criteria in solid tumors，RECIST）评估为PD，并建议行影像学再次确认，确证时间为PD至少4周后。②免疫-化疗联合治疗的继发性耐药或迟发性耐药指初始治疗6个月以上出现的PD，进展后不需要再次确认。③免疫-靶向联合治疗的继发性耐药定义中药物暴露时间和PD时间限制同免疫-免疫联合治疗，但评估进展后不需要再次确认。④目前多数专家推荐：一线免疫治疗缓解的患者，继发性耐药中药物暴露时间设为至少2个周期，且没有持续缓解时间的要求；而疗效评估为SD的患者，药物暴露时间和病情稳定持续时间设为超过6个月[13]。

2.2 免疫耐药的机制

免疫耐药的机制复杂，与传统化疗和靶向等治疗的耐药机制不完全相同，其更多涉及肿瘤自身、肿瘤外和机体免疫等多方面因素。目前研究明确的机制包括：肿瘤内源性、肿瘤外源性和宿主相关机制[13-14]。

肿瘤内源性机制主要涵盖：①基因突变及信号转导通路的异常，涉及通路有TP53基因突变、PTEN/PI3K/AKT/mTOR、JAK-STAT和MAPK、抗原递呈（antigen-presenting，AP）信号通路、干扰素-γ信号通路等；②肿瘤抗原缺失或减少、肿瘤抗原呈递受阻；③表观遗传学改变，例如：DNA高甲基化等。当然其他相关机制还包括了PD-L1低表达的影响等。至于肿瘤外源性机制多与免疫抑制性肿瘤微环境（tumor microenvironment，TME）密切相关，涉及免疫抑制和效应细胞、免疫抑制因子、替代免疫检查点、血管内皮生长因子以及TME代谢重编程等。最后，宿主相关机制也是免疫耐药的重要影响因素，目前研究发现患者的性别、年龄、遗传史、基础疾病、生活习惯等[15-16]都与NSCLC免疫耐药相关，而肠道微生物、抗生素和激素的应用等都可影响免疫治疗疗效。

2.3 耐药后的治疗策略

目前PD-1/PD-L1已经成为NSCLC治疗中不可或缺的一环，如何克服耐药仍是值得进一步探讨的问题。基于目前免疫治疗耐药机制的研究进展，仍有以下的治疗策略可供选择。

2.3.1 针对免疫治疗寡进展的治疗选择 免疫治疗寡进展的定义目前还有争议。多数专家认为接受系统治疗的患者≤3个[17-19]或有限数量的复发灶或转移灶可定义为寡进展，同时还要评估进展的部位、数目及是否适用于局部治疗等相关因素综合判定。对于寡进展且体力状态评分较好的患者可以继续原方案免疫跨线治疗或免疫联合化疗和（或）靶向治疗，同时配合寡进展部位的局部治疗，如手术、消融、热疗、介入以及放疗等。如患者一般状态快速恶化，建议按照免疫治疗广泛进展后的治疗选择。

2.3.2 针对免疫治疗广泛进展的治疗选择 免疫治疗后广泛进展定义相对明确，其治疗策略涵盖：全身化疗、化疗联合抗血管生成治疗、免疫再挑战并联合疗法以及其他新型治疗方案[13-14,20]。

目前相关研究显示一线免疫耐药或免疫联合化疗耐药的患者，二线选择全身化疗[21]或化疗联合抗血管生成治疗[22]等仍能带来一定的生存获益，但是否可以重启免疫再挑战存在争议。

免疫再挑战是指既往接受免疫治疗但是因为免疫相关不良反应（immune-related adverse events，irAE）、免疫耐药或临床试验完成既定计划等任何因素导致的免疫治疗终止，经过评估后再次重新接受免疫治疗的用药模式[13,23]，包括同种或者另一种免疫药物。目前对于免疫再挑战的推荐包括：①对于首次免疫治疗获益的晚期NSCLC患者如因临床试验设计而中止的免疫治疗，免疫再挑战后仍可以带来生存获益；②对于irAE中断的免疫治疗患者免疫再挑战并不会带来比停药更多的疾病缓解和PFS/OS获益，并且需要防范irAE的复发和加重[24-25]。③继发性免疫耐药由于缺乏足够的免疫再挑战相关证据，因此还是优先推荐行化疗、靶向或放疗等穿插治疗后再酌情考虑。④相较于单药免疫，免疫再挑战联合疗法包括免疫联合化疗、双免治疗、免疫联合放疗、免疫联合靶向、免疫联合抗血管生成等具有更好的疗效[13]。

2.3.3 其他新型治疗 目前还有很多针对NSCLC免疫耐药的新型治疗方案正在进行临床或临床前研究，包括抗体偶联药物（antibody-drug conjugate，ADC）、靶向其他抑制性免疫检查点分子或抗体（LAG-3、TIM-3、腺苷A2A受体、B7-H3、CD39及CD73）、组蛋白去乙酰化酶抑制剂（histone deacetylase inhibitors，HDACi）、新型肿瘤疫苗、自体肿瘤浸润淋巴细胞（tumor infiltrating lymphocyte，TIL）疗法、微生物移植疗法、靶向DNA损伤修复基因（DNA damage repair gene，DDR）、纳米技术等[13-14]。虽然目前临床研究结果多数尚不成熟，但是未来可期。

3 免疫治疗疗效评估--假进展与超进展

免疫治疗的应答模式和传统细胞毒性治疗不同，它存在2种特殊进展：假进展和超进展（hyperprogressive disease，HPD）。

3.1 假进展

假进展指免疫治疗期间淋巴细胞和（或）炎性细胞浸润等导致的肿瘤体积增大或者出现新病灶，根据RECIST1.1的标准可判定为进展，但随着免疫治疗时间延长其发展最终演变为增大-缩小，亦或是稳定-持续缩小的情况。由于假进展并不是真正的肿瘤细胞增殖引起，因此诊断上容易出现偏差，临床多依靠组织活检明确诊断。整体肿瘤免疫治疗中的假进展发生率为8%~10%，而NSCLC免疫治疗出现假进展的比例约5.0%[26]。

3.2 超进展

HPD指免疫治疗期间出现快速的肿瘤负荷增加和病情恶化的现象。目前HPD定义并没有完全统一，多数专家认为HPD需要满足3个条件：肿瘤动力学（进展速度>2倍），RECIST百分比（ICIs治疗期间肿瘤负荷增加>50%）和持续治疗时间（治疗失败的时间<2个月）。不同瘤种出现HPD的比例在4%~29%[27]，其中NSCLC免疫治疗不同定义下HPD的发生率为5.4%~18.5%[28]。

3.3 免疫治疗疗效评估

由于传统RECIST标准不能准确评价免疫治疗的疗效和生存获益情况，因此，目前临床多采用实体瘤免疫治疗疗效评估标准（immune response evaluation criteria in solid tumors，iRECIST）作为晚期NSCLC一线免疫治疗疗效的评估标准。iRECIST标准是将RECIST 1.1标准疗效评定为PD的患者先判定为疑似疾病进展（unconfirmed progressive disease，iUPD），根据具体临床情况综合判断是否继续用药，同时需要在一定时间内观察并再次评定确认是否为确定疾病进展（confirmed progressive disease，iCPD）[13]。其中，iUPD患者可继续使用免疫治疗，iCPD和HPD需要考虑更换其他治疗方案。此外，实体肿瘤PET/CT免疫治疗疗效评价标准（immune PET response criteria in solid tumors，iPERCIST）[29]和外周血中的循环肿瘤DNA（circulating tumor DNA，ctDNA）[30]也可以辅助区分免疫治疗的假进展、HPD和真实进展。

4 免疫治疗不良反应管理策略

随着免疫治疗在NSCLC中的大量应用，出现免疫相关不良事件（immune-related adverse events，irAEs）的情况也逐年增加[31]。自2017年起，国内外出版了并更新了多版指南或共识用于指导irAEs的识别和管理；其中，CSCO自2019年起隔年出版《ICIs相关的毒性管理指南》[32]，不断更新最新研究进展，为临床irAEs管理提供了可靠保证。与传统化疗和靶向治疗等不同，irAEs是免疫系统激活后对机体正常组织器官的过度免疫所致的免疫系统疾病，具有独特的临床特点

且临床表现多样化，几乎所有器官都可累及。最常见irAEs包括了皮肤反应（如皮疹、瘙痒）、消化道反应（如腹泻、结肠炎）、内分泌反应（如甲状腺功能亢进或减退、肾上腺功能不全）、肺炎（免疫介导性肺炎）、肝炎（免疫介导性肝炎）、心肌炎、神经系统毒性（重症肌无力）等，而NSCLC患者更易发生免疫治疗相关性肺炎。

4.1 irAEs的诊断

在irAEs的诊断上目前主要以排他性诊断为主，遵循疑罪从“有”的原则，即在免疫治疗联合疗法中，如果免疫与其他治疗具有相似的不良反应（adverse effects，AEs）特征时，经充分医学评价仍无法确定所发生的AEs是否irAEs，临床上需用保守方法，将AEs视为irAEs，不应仅依据两者特征相似而轻易排除irAEs[33]。

4.2 irAEs的发生时间

irAEs的发生时间多在治疗2~16周内出现，也有数天内和治疗结束超过1年后发生，而治疗前4周内首次出现irAEs的风险比4周至治疗结束期间高3倍[34]。目前研究发现细胞毒性T淋巴细胞相关抗原-4（Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4，CTLA-4）单抗的irAEs呈剂量依赖性，而PD-1或PD-L1单抗的irAEs既无剂量依赖性，也非周期依赖性[35]。同时，免疫联合治疗中irAEs的发生率和严重程度有一定增加，出现时间可能会提前。当然大部分irAEs为可逆性，能在短期内恢复，而仅有少数发生致命性的irAEs，依次是心肌炎、肌无力、严重皮肤AEs、肌炎和肺炎等[32-33]。

4.3 irAEs的治疗

irAEs的治疗国内外多项指南或共识推荐以糖皮质激素为主，根据情况酌情加用麦考酚酯（mycophenolate mofetil，MMF）、静注免疫球蛋白（intravenous immunoglobulin，IVIG）等免疫抑制剂以及血浆置换等治疗方式。对于确定或可疑irAEs，早期、足量激素干预可明显改善预后，首选甲基强的松龙或强的松等中效制剂。激素减量应逐步进行，一般需要至少4周，有时需6~8周或更长时间，特别是在治疗免疫性肺炎和肝炎时，减量太快，容易出现病情反弹。减量遵循的一般原则包括：①选择irAEs恢复至G1级或基线水平之时开始减量；②若症状明显改善，可视具体情况按每周5~10 mg递减；③对于激素初始剂量较大且症状改善较快，需要视具体情况灵活减量；④如果在激素正常减量过程中出现病情反弹，可酌情加用其他免疫抑制剂[33]。对于重症型、难治性和多重irAEs，强调多学科综合治疗（multidisciplinarytreatment，MDT）模式，发挥各学科优势综合治疗。

5 驱动基因阳性NSCLC患者的免疫治疗

以表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）基因突变为代表的驱动基因阳性NSCLC一直被认为不适合行免疫治疗，特别是免疫和靶向同步治疗，其主要原因是疗效不明确且易发生严重irAEs。但是随着近几年对靶向药物免疫调节机制研究的深入和临床循证学证据的出现，免疫治疗逐渐成为驱动基因阳性NSCLC患者的治疗可选择的策略之一。

5.1 不同驱动基因阳性NSCLC的免疫治疗选择

目前，参考最新的《晚期驱动基因阳性非小细胞肺癌免疫治疗专家共识（2023版）》[36]意见，对于驱动基因阳性NSCLC的免疫治疗有如下推荐：①晚期初治的EGFR敏感突变NSCLC患者不推荐使用免疫治疗。②对于表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂（epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors，EGFR-TKI）耐药后进展的患者建议再次组织活检，并优选涵盖肿瘤相关和免疫微环境相关的生物标志物的高通量基因检测。这部分患者根据具体情况可推荐使用以免疫治疗为基础的综合治疗策略，包括：免疫联合化疗±抗血管生成治疗、双免治疗、免疫联合局部放疗等。③晚期初治的间变性淋巴瘤激酶（anaplastic lymphoma kinase，ALK）融合和ALK-TKIs发生耐药后的NSCLC治疗不推荐免疫治疗。④晚期Kirsten大鼠肉瘤病毒癌基因同源物（Kirsten rats arcoma viral oncogene homolog，KRAS）突变的NSCLC患者可一线推荐免疫治疗为基础的治疗策略，包括：KRAS G12C以及伴有耐药突变的KEAP1或STK11。⑤B-Raf原癌基因，丝氨酸/苏氨酸激酶（B-Raf proto-oncogene，serine/threonine kinase Gene，BRAF）非V600突变患者推荐一线使用以免疫治疗为基础的治疗策略；对于BRAF V600突变患者，推荐在靶向治疗不可及或耐药后发生广泛进展时考虑使用以免疫治疗为基础的治疗策略。⑥人类表皮生长因子受体2（human epidermal growth factor receptor 2，HER-2）突变患者推荐使用以免疫治疗为基础的治疗策略；间质-上皮细胞转化因子（mesenchymal-epithelial transition factor，MET）14外显子跳跃突变患者在靶向治疗耐药或不可及时可使用以免疫治疗为基础的治疗策略。⑦c-ros肉瘤致癌因子-受体酪氨酸激酶（ROS proto-oncogene 1，receptor tyrosine kinase，ROS1）融合和RET（Rearranged during transfection）重排患者靶向药物可及应优先使用，是否推荐使用免疫治疗未达成一致性结论，有待更多临床研究提供依据。

5.2 驱动基因阳性NSCLC的免疫治疗安全性评价

相关临床研究和循证学证据提示ICIs与靶向药物联用存在安全风险，但是也存在一定的差异[36]：①多数专家认为EGFR-TKIs或ALK-TKIs与ICIs联用存在很高的安全性风险，故不推荐同时使用。②MET-TKI和KRAS G12C抑制剂与免疫联合治疗的部分早期研究观察到安全性风险，有待进一步验证。③关注靶向药物和免疫药物序贯使用过程中的“洗脱期”（Washout period）。这里提到的“洗脱期”是指在从靶向治疗转换到免疫治疗时，需设置一段无治疗的时间段以

清除靶向药物的残留，通常情况下是间隔2周左右，但具体时间需参考前序药物的半衰期、临床研究经验、综合患者情况进行个体化的调整，平衡治疗疗效和安全性。

6 特殊人群免疫治疗选择

免疫治疗作为现代医学领域极具突破性的治疗手段，在肿瘤治疗方面展现出巨大潜力。然而，对于特殊人群而言，其临床应用存在诸多特殊性与复杂性，需要更多的研究论证。根据《ICIs特殊人群应用专家共识》中、英文版以及最新版《ICIs相关的毒性管理指南》，将特殊人群定义为三大类（并存病、伴随用药、特殊临床条件等）十余小类[37-38]。对于这部分特殊人群的免疫治疗需要谨慎选择和密切关注。

目前多个研究证实接受免疫治疗的老年NSCLC患者队列中，年龄≥65岁和<65岁具有相同的疗效，且安全性良好[39]。而课题组前期研究发现[33,40]：①≥75岁患者的治疗获益低于75岁以下患者，且治疗相关不良事件（treatment-related adverse event，TRAEs）发生率更高；②≥80岁患者接受免疫治疗的疗效有限且irAEs发生率高，因此应谨慎使用ICIs；③相对于年龄而言，PS评分或合并症与免疫治疗疗效更为相关。

有研究显示，肺纤维化、慢性阻塞性肺疾病等慢性肺病的患者是免疫相关性肺炎的高危人群，这提示免疫治疗可能不适用于伴有慢性肺病的肿瘤患者[41]。同时孕妇也是一个特殊人群，当前，绝大多数免疫治疗药物缺乏充足的针对孕妇群体应用的安全性评估数据，因此，只有在全面权衡母体疾病严重程度对孕妇生命构成的威胁以及对胎儿潜在影响等多方面复杂因素后，才可能在极为特殊的情况下考虑使用[42]。此外，与正常人相比，有自身免疫性疾病的患者，其免疫系统处于异常激活状态，在此基础上应用免疫治疗时，一方面或许能增强对原发病灶（如肿瘤等）的治疗作用，但另一方面，也极大地提高了免疫相关不良事件发生的概率，因此，对于这一部分患者应根据具体情况慎用免疫治疗。

总之，许多特殊人群因为入组条件限制，常常被排除在临床试验以外，缺乏临床疗效及安全性数据，因此，对于特殊人群免疫治疗的研究需要更加深入和全面，进一步了解不同特殊群体中各类免疫治疗的最佳适应证、禁忌证以及规范的治疗流程，为临床实践提供更充实的依据。

7 其他临床问题

7.1 免疫联合化疗周期选择，4周期还是6周期

对于免疫治疗联合化疗的周期选择需要根据治疗目的来决定。目前研究显示，新辅助免疫联合化疗3~4个周期比2个周期的MPR率更高，但是超过5个周期的增加与更高的MPR率无关[43]，这提示对于免疫联合化疗的周期可能并不是越长越好。此外，其他研究也显示，与晚期NSCLC患者的3或4个周期免疫联合一线铂类药物的化疗相比，6个周期的免疫联合化疗并没有提高总生存期[44]。但是，对于这方面的研究依然很少，相关结论还需要未来大量临床数据来佐证。

7.2 晚期NSCLC免疫维持治疗时间的争议

对于一线使用PD-1/PD-L1抑制剂满2年的晚期NSCLC患者是否继续免疫治疗目前尚无定论。NCCN指南建议免疫维持治疗2年，但也有其他观点认为在患者有意向、没有严重并发症和持续临床获益的前提下维持治疗可以持续3年甚至更长时间。而目前的相关研究发现接受固定持续时间2年的ICI治疗患者与接受无限期ICI治疗患者在总体生存率方面并没有存在差异，而在调整了吸烟、PD-L1状态和组织学类型等协变量的多变量分析中，这一发现仍然稳健[45]。因此，对于大多数患者，2年ICI治疗后可以考虑停止治疗并密切监视。但对于一些特殊人群，2年可能并不是最佳方案，可根据具体情况决定。

此外，完成2年ICI治疗后停药，如果后续疾病进展是否可以再次重启免疫？NCCN指南不推荐后线免疫治疗用于前线免疫治疗中进展的患者，但并未对非因疾病进展停药的患者提供相关建议。从KEYNOTE系列研究结果来看似乎非因疾病进展停药的患者重启免疫治疗后仍有一定的临床获益。因此，对于2年后非因疾病进展停药的患者，后续疾病进展时可考虑重启免疫治疗。

8 结 语

综上所述，本文结合目前相关临床研究进展和循证学证据，就NSCLC免疫治疗常见的7个临床问题进行了梳理和解析，并提出了相应的应对策略。由于篇幅有限，还有其他很多相关的临床问题没有囊括其中，包括：NSCLC免疫与放疗的临床策略、NSCLC免疫不良反应与预后关系探讨、免疫治疗耐药和不良事件监测生物标志物的研究进展、NSCLC新的免疫治疗药物治疗失败的原因等等。此外，本篇所提出的临床问题和解决思路只是基于当前的临床研究和临床经验获得，部分结论并没有标准答案，而部分结论未来还有很大的讨论空间。因此，本课题组也期待未来有更多相关临床和基础研究展开，为构建系统和规范化的NSCLC免疫治疗新模式提供更有力保证。

参 考 文 献

[1] 国家卫生健康委办公厅. 原发性肺癌诊疗指南（2022年版）[J]. 协和医学杂志，2022，13（4）：549-570.
General Office of National Health Commission of the People's Republic of China. Clinical Practice Guideline for Primary Lung Cancer（2022

Version)[J]. Med J PUMCH,2022,13(4):549-570.

[2] 金 莉,周彩存.肺癌围手术期免疫治疗的进展、争议与共识[J].中国肿瘤临床,2024,51(16):817-821.
Jin L, Zhou CC. Advances, controversies, and consensus in perioperative immunotherapy for lung cancer[J]. Chin J Clin Oncol, 2024, 51(16):817-821.

[3] Forde PM, Spicer J, Lu S, et al. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer[J]. N Engl J Med, 2022, 386(21): 1973-1985.

[4] Felip E, Altorki N, Zhou CC, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage ⅠB-ⅢA non-small-cell lung cancer(IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet, 2021, 398(10308): 1344-1357.

[5] Felip E, Altorki N, Zhou C, et al. Overall survival with adjuvant atezolizumab after chemotherapy in resected stage Ⅱ-ⅢA non-small-cell lung cancer(IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase Ⅲ trial[J]. Ann Oncol, 2023, 34(10): 907-919.

[6] Oselin K, Shim BY, Okada M, et al. Pembrolizumab vs placebo for early-stage non-small-cell lung cancer after resection and adjuvant therapy: subgroup analysis of patients who received adjuvant chemotherapy in the phase 3 PEARLS/KEYNOTE-091 study[J]. J Clin Oncol, 2023, 41: 8520.

[7] Wakelee HA, Liberman M, Kato T, et al. KEYNOTE-671:Randomized, double-blind, phase 3 study of pembrolizumab or placebo plus platinum-based chemotherapy followed by resection and pembrolizumab or placebo for early stage NSCLC[J]. J Clin Oncol, 2023, 41: LBA100.

[8] Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T, et al. Abstract CT005: AEGEAN:a phase 3 trial of neoadjuvant durvalumab+chemotherapy followed by adjuvant durvalumab in patients with resectable NSCLC[J]. Cancer Res, 2023, 83: CT005.

[9] CasconeT, 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-ⅢB NSCLC[J]. AnnOncol, 2023, 34: S1295.

[10] 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.

[11] Yue D, Tan L, Xu S, et al. 108O surgical outcomes from RATIONALE-315: randomized, double-blind, phase Ⅲ study of perioperative tislelizumab with neoadjuvant chemotherapy in resectable NSCLC[J]. ESMO Open, 2024, 9: 102687.

[12] Kluger HM, Tawbi HA, Ascierto ML, et al. Defining tumor resistance to PD-1 pathway blockade: recommendations from the first meeting of the SITC Immunotherapy Resistance Taskforce[J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(1): e000398.

[13] 中国临床肿瘤学会非小细胞肺癌专业委员会.驱动基因阴性晚期非小细胞肺癌一线免疫治疗耐药评估及治疗策略中国专家共识(2024版)[J].中华医学杂志,2024,104(6):411-426.
Committee of Non-Small Cell Lung Cancer of Chinese Society of Clinical Oncology. Chinese expert consensus on evaluation and treatment of advanced non-small cell lung cancer with negative driver genes after first-line immunotherapy resistance(2024 edition)[J]. Natl Med J China, 2024, 104(6): 411-426.

[14] 许 帆,刘 瑶,杨 蕴,等.肺癌免疫治疗耐药的临床现状与研究进展[J].中国肿瘤临床,2024,51(12):628-634.
Xu F, Liu Y, Yang Y, et al. Clinical status and research progress of immunotherapy resistance in lung cancer[J]. Chin J Clin Oncol, 2024, 51(12):628-634.

[15] Zhou J, Lu X, Zhu H, et al. Resistance to immune checkpoint inhibitors in advanced lung cancer: Clinical characteristics, potential prognostic factors and next strategy[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1089026.

[16] Nakagawa N, Kawakami M. Choosing the optimal immunotherapeutic strategies for non-small cell lung cancer based on clinical factors [J]. Front Oncol, 2022, 12: 952393.

[17] Schoenfeld AJ, Rizvi H, Bandlamudi C, et al. Clinical and molecular correlates of PD-L1 expression in patients with lung adenocarcinomas [J]. Ann Oncol, 2020, 31(5): 599-608.

[18] Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of oligometastatic cancers: long-term results of the SABR-COMET phase Ⅱ randomized trial[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(25): 2830-2838.

[19] Chalkidou A, Macmillan T, Grzeda MT, et al. Stereotactic ablative body radiotherapy in patients with oligometastatic cancers: a prospective, registry-based, single-arm, observational, evaluation study[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(1): 98-106.

[20] Bell HN, Zou W. Beyond the barrier: unraveling the mechanisms of immunotherapy resistance[J]. Annu Rev Immunol, 2024, 42(1): 521-550.

[21] Auclin E, Benitez-Montanez J, Gorria T, et al. OA07.06 second line treatment outcomes after progression on immunotherapy plus chemotherapy(IO-CT) in advanced non-small cell lung cancer(aNSCLC) [J]. J Thorac Oncol, 2022, 17(9): S22.

[22] Bilger G, Toffart AC, Darrason M, et al. Paclitaxel-bevacizumab combination in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NSCLC): AVATAX, a retrospective multicentric study[J]. Ther Adv Med Oncol, 2022, 14: 17588359221099399.

[23] Gobbini E, Toffart AC, Pérol M, et al. Immune checkpoint inhibitors rechallenge efficacy in non-small-cell lung cancer patients[J]. Clin Lung Cancer, 2020, 21(5): 497-510.

[24] 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.

[25] Sheth S, Gao C, Mueller N, et al. Durvalumab activity in previously treated patients who stopped durvalumab without disease progression[J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(2): e000650.

[26] Park HJ, Kim KW, Pyo J, et al. Incidence of pseudoprogression during immune checkpoint inhibitor therapy for solid tumors: a systematic review and meta-analysis[J]. Radiology, 2020, 297(1): 87-96.

[27] Frelaut M, du Rusquec P, de Moura A, et al. Pseudoprogression and hyperprogression as new forms of response to immunotherapy[J]. BioDrugs, 2020, 34(4): 463-476.

[28] Kas B, Talbot H, Ferrara R, et al. Clarification of definitions of hyperprogressive disease during immunotherapy for non-small cell lung cancer[J]. JAMA Oncol, 2020, 6(7): 1039-1046.

[29] 中华医学会核医学分会PET学组. 免疫检查点抑制剂治疗恶性肿瘤的PET/CT评价专家共识(2020版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(9): 697-705.

PET Group, Chinese Society of Nuclear Medicine. Expert consensus on assessing tumor response to immune checkpoint inhibitors by PET/CT (2020 edition) [J]. Chin J Oncol, 2020, 42(9): 697-705.

[30] Stadler JC, Belloum Y, Deitert B, et al. Current and future clinical applications of ctDNA in immuno-oncology[J]. Cancer Res, 2022, 82(3): 349-358.

[31] Yan T, Long M, Liu C, et al. Immune-related adverse events with PD-1/PD-L1 inhibitors: insights from a real-world cohort of 2523 patients[J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1519082.

[32] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织. 中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南-2023[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023.

Guidelines of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) management of immune checkpoint inhibitor-related toxicity[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2023.

[33] 付 烨, 王 俊, 章必成. 免疫相关不良事件热点问题解析[J]. 肿瘤防治研究 2024, 51(9): 718-726.

Fu Y, Wang J, Zhang BC. Clarification of Hot Issues of Immune-Related Adverse Events[J]. Tumor Prev Treat, 2024, 51(9): 718-726.

[34] Tang SQ, Tang LL, Mao YP, et al. The pattern of time to onset and resolution of immune-related adverse events caused by immune checkpoint inhibitors in cancer: a pooled analysis of 23 clinical trials and 8, 436 patients[J]. Cancer Res Treat, 2021, 53(2): 339-354.

[35] Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(17): 1714-1768.

[36] 中国抗癌协会肿瘤精准治疗专业委员会, 中华医学会杂志社肺癌研究协作组. 驱动基因阳性晚期非小细胞肺癌免疫治疗专家共识(2023版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2023, 45(9): 717-740.

Society of Cancer Precision Medicine of Chinese Anti-Cancer Association, The Lung Cancer Expert Group of Chinese Medical Association Publishing House. Chinese expert consensus on immunotherapy for advanced non-small lung cancer with oncogenic driver mutations (2023 edition)[J]. Chin Med J, 2023, 45(9): 717-740.

[37] 中国临床肿瘤学会免疫治疗专家委员会. 免疫检查点抑制剂特殊人群应用专家共识[J]. 临床肿瘤学杂志, 2022, 27(5): 442-454.

Immunotherapy expert committee of Chinese society of clinical oncology. Expert consensus on the use of immune checkpoint inhibitors in special populations[J]. Chin J Clin Oncol, 2022, 27(5): 442-454.

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

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

Chen X, Sun JG. Tumor immunotherapy for special populations[J]. Herald of Medicine, 2022, 41(3): 303-309.

[40] Yin J, Song Y, Fu Y, et al. The efficacy of immune checkpoint inhibitors is limited in elderly NSCLC: a retrospective efficacy study and meta-analysis[J]. Aging (Albany NY), 2023, 15(24): 15025-15049.

[41] Cho JY, Kim J, Lee JS, et al. Characteristics, incidence, and risk factors of immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2018, 125: 150-156.

[42] Mittra A, Naqash AR, Murray JH, et al. Outcomes of pregnancy during immunotherapy treatment for cancer: analysis of clinical trials sponsored by the national cancer institute[J]. Oncologist, 2021, 26(10): 1883-1886.

[43] Deng H, Liang H, Chen J, et al. Preoperative immunochemotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer: an analysis of the clinical outcomes, optimal number of cycles, and peripheral immune markers[J]. Transl Lung Cancer Res, 2022, 11(12): 2364-2381.

[44] Rossi A, Chiodini P, Sun JM, et al. Six versus fewer planned cycles of first-line platinum-based chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(11): 1254-1262.

[45] Sun L, Bleiberg B, Hwang WT, et al. Association between duration of immunotherapy and overall survival in advanced non-small cell lung cancer[J]. JAMA Oncol, 2023, 9(8): 1075-1082.

（责任编辑：李青颖）

本文引用格式：

张志敏, 章必成. 非小细胞肺癌免疫治疗热点问题解析[J]. 重庆医科大学学报, 2025, 50(6): 726-733.