

驱动基因阴性晚期非小细胞肺癌患者免疫跨线治疗的临床疗效分析



王远坤, 路佳豪, 胡 静, 谢丛华

武汉大学中南医院肺部肿瘤放化疗科 (武汉 430071)

【摘要】目的 探讨驱动基因阴性晚期非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 免疫跨线治疗的临床疗效及预后。方法 回顾性分析武汉大学中南医院 2019 年 6 月至 2023 年 12 月期间, 一线治疗采用程序性死亡受体 1 (programmed cell death receptor-1, PD-1) 单抗联合含铂双药化疗, 二线治疗使用 PD-1 单抗联合化疗的晚期 NSCLC 患者的临床资料。使用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 使用 Log-rank 检验评估生存差异, 采用 Cox 比例风险回归模型分析影响预后的危险因素, 并通过亚组分析探讨其对患者预后的影响。结果 共纳入 112 例驱动基因阴性的晚期 NSCLC 患者, 免疫跨线治疗组客观缓解率为 20.54%, 疾病控制率为 49.11%, 中位总生存期 (overall survival, OS) 为 26.6 个月, 中位一线治疗无进展生存期 (progression free survival-1, PFS-1) 为 7.3 个月, 中位二线治疗无进展生存期 (progression free survival-2, PFS-2) 是 5.4 个月。亚组分析显示, 与 PFS-1 \leq 10 个月的患者相比, PFS-1 $>$ 10 个月的患者有更好的中位 OS (44.3 个月 vs. 13.8 个月, $P < 0.001$) 和中位 PFS-2 (10.0 个月 vs. 3.5 个月, $P < 0.01$); 与 BMI \leq 25 kg/m² 的患者相比, BMI $>$ 25 kg/m² 的患者有更长的 PFS-2 (10.0 个月 vs. 4.2 个月, $P < 0.01$); 与低表达 PD-L1 (肿瘤细胞或组织中 PD-L1 表达 $<$ 1%) 的患者相比, 高表达 PD-L1 患者有更长的中位 PFS-2 (6.9 个月 vs. 2.5 个月, $P < 0.05$)。多因素 Cox 比例风险回归分析显示与 PFS-1 \leq 10 个月的患者相比, PFS-1 $>$ 10 个月的患者疾病进展风险下降 52% [HR=0.48, 95%CI (0.27, 0.87), $P < 0.05$]。结论 驱动基因阴性的晚期 NSCLC 患者一线免疫治疗进展后免疫跨线治疗的获益可能并不明显, 但 PFS-1 $>$ 10 个月的患者可能获得更好的预后。

【关键词】免疫跨线; 非小细胞肺癌; 免疫检查点抑制剂; 预后; 驱动基因阴性

【中图分类号】R 734.2; R 979.1 **【文献标识码】**A

Clinical efficacy analysis of cross-line immunotherapy in driver gene-negative advanced non-small cell lung cancer patients

WANG Yuankun, LU Jiahao, HU Jing, XIE Conghua

Department of Lung Cancer Radiation and Medical Oncology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

Corresponding author: XIE Conghua, Email: chxie_65@whu.edu.cn

【Abstract】Objective To investigate the clinical efficacy and prognosis of cross-line immunotherapy for driver gene-negative advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Methods Clinical data of patients with advanced NSCLC in Zhongnan Hospital of Wuhan University from

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202408043

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82473253)

通信作者: 谢丛华, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, Email: chxie_65@whu.edu.cn

June 2019 to December 2023 were retrospectively analyzed. For first-line treatment for the patients, programmed cell death receptor-1 (PD-1) monoclonal antibody combined with platinum-based doublet chemotherapy was adopted, and for second-line treatment, PD-1 monoclonal antibody combined with chemotherapy was used. The Kaplan-Meier method was employed to draw survival curves, and the Log-rank test was used to evaluate the differences in survival. The Cox proportional hazards regression model was used to analyze the risk factors that affect prognosis and subgroup analyses were conducted to explore the impact on patients' prognosis. **Results** A total of 112 advanced NSCLC patients with negative driver genes were included. The overall response rate (ORR) of cross-line immunotherapy was 20.54%, and the disease control rate (DCR) of cross-line immunotherapy reached 49.11%. The median overall survival (OS) was 26.6 months. The median progression free survival of first-line treatment (PFS-1) was 7.3 months, and that of second-line treatment (PFS-2) was 5.4 months. The subgroup analysis showed that, compared with patients with PFS-1 \leq 10 months, patients with PFS-1 $>$ 10 months had longer median OS [44.3 months vs. 13.8 months, $P<0.001$] and median PFS-2 [10.0 months vs. 3.5 months, $P<0.01$]. Patients with BMI $>$ 25 kg/m² had longer median PFS-2 than those with BMI \leq 25 kg/m² [10.0 months vs. 4.2 months, $P<0.05$]. Moreover, in contrast to patients with low expression of PD-L1 (<1% PD-L1 on tumor cells or tissues), patients with high expression of PD-L1 had a longer median PFS-2 [6.9 months vs. 2.5 months, $P<0.01$]. In the multivariate Cox proportional hazards regression analysis, compared with patients with PFS-1 \leq 10 months, patients with PFS-1 $>$ 10 months had a 52% reduction in the risk of progression [HR=0.48, 95%CI(0.27, 0.87), $P<0.05$]. **Conclusion** The benefits of cross-line immunotherapy might not be remarkable for advanced non-small cell lung cancer with negative driver genes. However, patients with PFS-1 $>$ 10 months may have a better prognosis.

【Keywords】 Cross-line immunotherapy; Non-small cell lung cancer; Immune checkpoint inhibitors; Prognosis; Driver gene-negative

2022 年全球癌症统计数据显示肺癌是全球发病率第一位的恶性肿瘤，也是癌症死亡的首要原因^[1]。非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）是肺恶性肿瘤中的主要病理类型，约占 80%~85%^[2]。超过 50% 的肺癌患者在初治时就处于晚期肿瘤阶段，五年生存率较低^[3]。尤其对于驱动基因阴性的晚期 NSCLC 患者，可选择治疗方案较少。而免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors, ICIs）可改善部分肺癌患者的预后，尤其对于驱动基因阴性的 NSCLC 患者，ICIs 单药或联合治疗已成为晚期 NSCLC 一线标准治疗方案^[4]。

对于一线免疫治疗失败的晚期 NSCLC 患者，目前指南推荐标准二线治疗为单药化疗，但疗效欠佳。《驱动基因阴性非小细胞肺癌二线治疗中国专家共识》推荐，对于一线治疗采用免疫联合化疗方案患者疾病进展后的二线治疗，单药化疗仍为首选方案，或考虑化疗联合抗血管生成治疗^[5]。对一线免疫治疗后进展的晚期 NSCLC 患者，二线治疗是否继续使用 ICIs 尚未形成共识。而这种一线使用含铂双药化疗联合 ICIs，进展后更换化疗方案，继续联合 ICIs 的治疗即为免疫跨

线治疗。在 KEYNOTE-010 研究的长期随访中，14 名接受免疫跨线治疗的患者中超过 50% 患者获得疾病控制，表明对于经治晚期 PD-L1 阳性 NSCLC 患者，与化疗相比，细胞程序性死亡受体 1（programmed cell death receptor-1, PD-1）单抗单药可持续提供长期生存获益^[6]。此外有研究显示，接受免疫跨线治疗的 NSCLC 患者具有更好的临床结局^[7-10]。但也有研究表明，接受免疫跨线治疗的 NSCLC 患者并未见显著的临床获益^[11-12]。鉴于免疫跨线治疗在 NSCLC 患者中的效果获益情况尚存争议，本研究通过回顾性分析接受免疫治疗跨线的晚期 NSCLC 患者的临床资料，探讨其治疗效果以及对患者预后的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2019 年 6 月至 2023 年 12 月在武汉大学中南医院就诊并且接受过免疫治疗的晚期 NSCLC 患者为研究对象。纳入标准：①病理学明确诊断为 NSCLC；②表皮生长因子受体、c-ros 原癌基因 1 酪氨酸激酶或间变性淋巴瘤激酶驱动基因阴

性；③不可切除局部晚期的 III B/III C 或 IV 期且至少有一个可测量病灶；④年龄 ≥ 18 岁；⑤未合并活动性第二原发肿瘤；⑥有完整可靠的临床病历信息及随访资料。排除标准：①一线治疗期间使用免疫治疗少于两周期；②随访期间一线免疫治疗始终未进展；③二线免疫治疗少于两周期；④孕妇或哺乳期妇女、合并严重其他系统疾病而无法接受免疫治疗、患有精神或心理疾病等。本研究通过武汉大学中南医院伦理委员会批准（批号：临研伦 [2022032K]），并豁免知情同意。

1.2 资料收集

所有患者均按照第 8 版 TNM 分类进行分期。通过回顾性查阅电子病历数据库，收集患者基线数据包括年龄、性别、体重指数（body mass index, BMI）、TNM 分期、病理组织类型、吸烟史、美国东部肿瘤协作组体力状态（Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG PS）评分、中性粒细胞-淋巴细胞比值（neutrophil to lymphocyte ratio, NLR）、脑转移、肝转移、肺转移、骨转移情况。

基因检测方法采用 PCR 法或二代测序技术。采用 Leica Bond max 平台、E1L3N 试剂盒（艾德生物），对肿瘤组织的细胞程序性死亡配体 1（programmed cell death-ligand 1, PD-L1）表达水平进行免疫组化检测。

1.3 治疗方案

一线治疗选择 PD-1 单抗联合含铂双药化疗，PD-1 单抗为国内可及且获得中国临床肿瘤学会（CSCO）诊疗指南推荐的药物（包括信迪利单抗、帕博利珠单抗、替雷利珠单抗、卡瑞利珠单抗），一线治疗过程中根据病情需要决定是否行局部放疗，一线治疗进展后，对未出现 III 级及以上不良反应的患者，给予二线化疗，同时保留 PD-1 单抗免疫治疗。在二线治疗中根据患者临床症状选择合适的姑息性放疗剂量和放疗技术：骨转移伴疼痛，立体定向体部放射治疗（SBRT）（Dt=30Gy/10F）；脑转移根据转移灶数量行全脑放射治疗（WBRT）或立体定向放射外科（SRS），脑转移灶 ≥ 5 个，WBRT（Dt=30Gy/10F）；脑转移灶 ≤ 4 个，SRS（Dt=30Gy/5F）；肝转移灶 ≤ 3 个且直径 < 5 cm，SBRT（Dt=24Gy/3F）。

1.4 疗效与不良事件

按照实体瘤的疗效评价标准（response

evaluation criteria in solid tumors, RECIST）1.1 版^[13]，将近期疗效分为进展（progressive disease, PD）、稳定（stable disease, SD）、部分缓解（partial response, PR）和完全缓解（complete response, CR）。疾病控制率（disease control rate, DCR）=（SD+PR+CR）/n，客观缓解率（overall response rate, ORR）=（PR+CR）/n。将一线免疫治疗后近期疗效评价为 CR 和 PR 的患者定义为对一线免疫治疗反应良好，而一线免疫治疗后近期疗效评价为 SD 和 PD 的患者定义为对一线免疫治疗反应不佳。

不良事件依据不良事件常用术语评价标准 5.0 版进行评估。不良事件由管床医生及时登记分级，记录与施行的医学治疗或程序有时间相关性的任何不利或者非预期的体征（包括异常的实验室检查发现）、症状、疾病，不论是否认为与医学治疗或者处理相关。

1.5 随访与指标定义

采用住院、电话和门诊等方式收集患者的生存随访信息。患者在接受初次一线治疗后开始接受随访，随访间隔时间为 6~8 周，2024 年 10 月为末次随访时间。结局采用无进展生存期（progression free survival, PFS）和总生存期（overall survival, OS）来评价。一线治疗无进展生存期（PFS-1）定义为患者在一线治疗后出现任何部位病情进展的时间减去一线治疗开始的时间。二线治疗无进展生存期（PFS-2）定义为患者在二线治疗后出现病情任何部位的进展或因任何原因死亡的时间减去二线治疗开始的时间。OS 定义为从患者一线治疗开始至患者死亡时间。

1.6 统计学分析

采用 R 4.0.5 软件进行统计学分析，符合正态分布的计量资料以均数和标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，不符合正态分布的计量资料以中位数和四分位数 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示，计数资料以例数和百分比（ $n, \%$ ）表示。使用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线，使用 Log-rank 检验评估生存差异，采用单因素和多因素 Cox 比例风险回归模型分析影响预后的危险因素，并进行亚组分析探讨其对患者预后的影响。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

本研究共纳入 112 名符合纳排标准的 NSCLC 患者，筛选流程如图 1 所示。112 例患者中，男性 93 例，女性 19 例；55 例患者年龄 < 61 岁；88 例

患者 BMI $\leq 25 \text{ kg/m}^2$ ；84 例患者 NLR ≤ 5.5 ；91 例患者 ECOG PS 评分为 1 分，患者基线资料见表 1。

2.2 治疗效果评价

一线治疗中，55 例 (49.11%) 患者疗效评价为 PR，34 例 (30.36%) 为 SD，23 例 (20.54%) 为 PD，一线治疗 ORR 为 49.11%，DCR 为 79.46%；

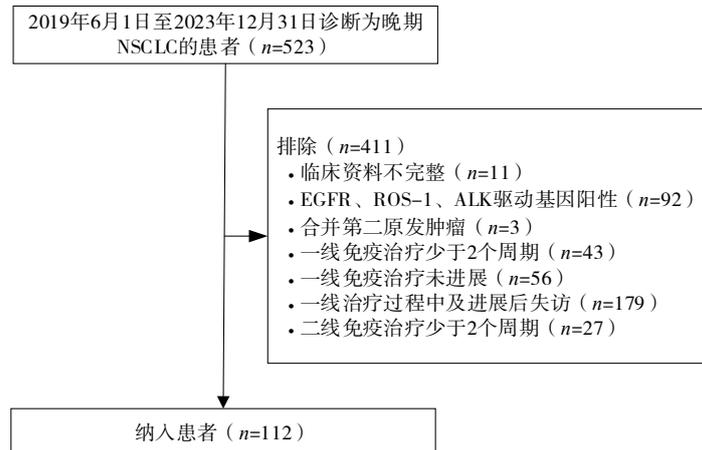


图1 筛选流程图

Figure 1. Flow chart of specific screening process

表1 患者基线资料 (n, %)

Table 1. Baseline characteristics of patients (n, %)

临床特征	例数	临床特征	例数
性别		二线治疗加入抗血管药	
男	93 (83.04)	是	23 (20.54)
女	19 (16.96)	否	89 (79.46)
年龄 (岁)		二线治疗更换免疫药物	
<61	55 (49.11)	是	21 (18.75)
≥ 61	57 (50.89)	否	91 (81.25)
BMI (kg/m ²)		二线治疗加入姑息放疗	
≤ 25	88 (78.57)	有	60 (53.57)
>25	24 (21.43)	无	52 (46.43)
NLR		PD-L1表达	
≤ 5.5	84 (75.00)	低表达 (TPS < 1%)	13 (11.61)
>5.5	28 (25.00)	高表达 (TPS $\geq 1\%$)	20 (17.86)
吸烟		未检测	79 (70.54)
是	47 (41.96)	脑转移	
否	65 (58.04)	是	26 (23.21)
ECOG PS评分 (分)		否	86 (76.79)
0	21 (18.75)	肝转移	
1	91 (81.25)	是	12 (10.71)
病理组织类型		否	100 (89.29)
鳞癌	33 (29.46)	肺转移	
非鳞癌	79 (70.54)	是	15 (13.39)
TNM分期 (期)		否	97 (86.61)
III B-III C	8 (7.14)	骨转移	
IV	104 (92.86)	是	43 (38.39)
		否	69 (61.61)

二线治疗中, 23 例 (20.54%) 为 PR, 32 例 (28.57%) 为 SD, 57 例 (50.89%) 为 PD, 二线治疗 ORR 为 20.54%, DCR 为 49.11% (表 2)。

2.3 预后分析

112 例患者中位 OS 为 26.6[95%CI (20.2, NA)]个月, 一线治疗的中位 PFS 为 7.3[95%CI (6.1, 8.4)]个月, 二线治疗的中位 PFS 为 5.4[95%CI (4.2, 7.7)]个月 (图 2)。

2.4 亚组生存分析

根据临床应用价值, 在 PFS-1、BMI、PD-L1 水平方面分为 3 个亚组。结果显示, 与 PFS-1 ≤ 10 个月的患者相比, PFS-1 > 10 个月患者的中位 OS [44.3 个月, 95%CI (32.5, NA) vs. 13.8 个月, 95%CI (12.8, 22.0), $P < 0.001$] 和中位 PFS-2 [10.0 个月, 95%CI (6.9, NA) vs. 3.5 个月, 95%CI (2.9, 5.4), $P=0.001$] 显著更长 (图 3-A、3-B)。与 BMI ≤ 25 kg/m² 患者相比, BMI > 25 kg/m² 的患者中位 PFS-2 显著更长 [10.0 个月, 95%CI (6.9, NA) vs. 4.2 个月, 95%CI (3.1, 5.8), $P=0.002$], 见图 3-C。与低表达 PD-L1 患者相比, 高表达 PD-L1 患者的中位 PFS-2 显著更长 [6.9 个月, 95%CI (5.1, 11.7) vs. 2.5 个月, 95%CI (1.4, NA), $P=0.010$], 见图 3-D。

2.5 Cox 比例风险回归分析

单因素 Cox 比例风险回归分析显示 PFS-1 > 10 个月、BMI > 25 kg/m²、高表达 PD-L1、存在肺转移可能与患者在跨线免疫治疗中的肿瘤进展风险降低相关, 而存在骨转移可能与患者在跨线免疫治疗中的进展风险增加相关。多因素 Cox 风险回归分析显示, 与 PFS-1 ≤ 10 个月的患者相比, PFS-1 > 10 个月的患者疾病进展风险下降 52%[HR=0.48, 95%CI (0.27, 0.87), $P=0.016$] (表 3)。

2.6 不良事件

共发生 48 例治疗相关不良事件, 不良事件总发生率为 42.86%, ≥ 3 级不良事件发生率为 11.61%, 5.36% 的患者因治疗相关不良事件暂时停药, 无患者因治疗相关不良事件死亡 (表 4)。

3 讨论

免疫治疗改变了晚期 NSCLC 的治疗模式, 目前 NCCN 指南及 CSCO 指南均推荐 PD-1 单抗作为常见驱动基因阴性的晚期 NSCLC 的一线治疗方

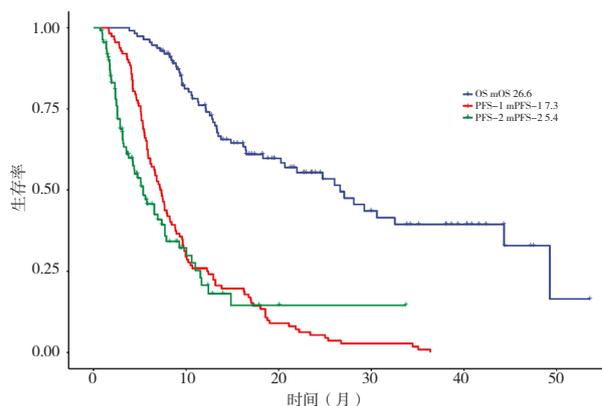


图 2 NSCLC 患者 OS、PFS-1、PFS-2 的 Kaplan-Meier 曲线

Figure 2. Kaplan-Meier curves of OS, PFS-1, and PFS-2 of NSCLC patients

表 2 一线治疗和二线治疗反应
Table 2. Data on responses of patients

治疗反应	病例数 (n)	百分比 (%)
一线治疗		
CR	0	0.00
PR	55	49.11
SD	34	30.36
PD	23	20.54
ORR	55	49.11
DCR	89	79.46
对一线免疫治疗反应良好	55	49.11
对一线免疫治疗反应不佳	57	50.90
二线治疗		
CR	0	0.00
PR	23	20.54
SD	32	28.57
PD	57	50.89
ORR	23	20.54
DCR	55	49.11

注: PD.进展; SD.稳定; PR.部分缓解; CR.完全缓解; DCR.疾病控制率, ORR.客观缓解率。

案^[14]。KEYNOTE-024 研究显示, 在 PD-L1TPS ≥ 50% 的人群中, 帕博利珠单抗对比化疗可以显著提高 ORR, 并延长 PFS^[15]。KEYNOTE-189 研究显示, 对驱动基因阴性 NSCLC, 一线给予帕博利珠单抗联合含铂双药化疗, 可以显著延长 PFS 和 OS, 且无需要考虑 PD-L1 表达水平, 总人群均可以从免疫治疗中获益^[16]。在 ICI 联合化疗一线治疗晚期 NSCLC 的临床研究中, 应用中国自主研发的 PD-1 抑制剂也获得了显著效果, 中位 PFS 为 6.4~11.0 个月^[17]。在本研究中, 一线治疗的中位 PFS 为 7.3 个月, ORR 为 49.1%, DCR 为 79.5%, 与多项 III 期临床研究披露的数据类似^[18-20]。

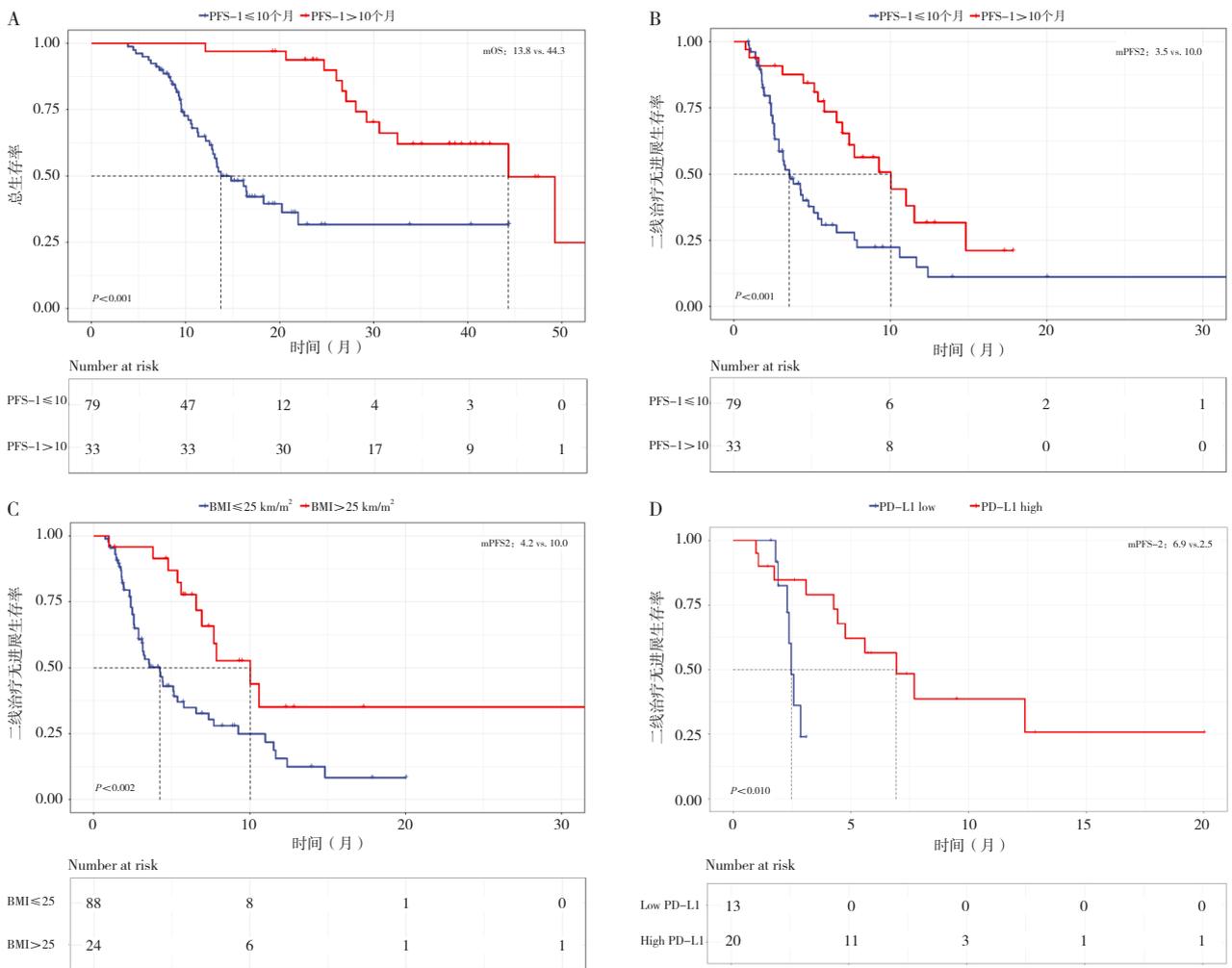


图3 不同亚组NSCLC患者Kaplan-Meier曲线

Figure 3. Kaplan-Meier curves of NSCLC patients in different subgroups

注：A.不同PFS-1亚组OS曲线；B.不同PFS-1亚组PFS-2曲线；C.不同BMI亚组PFS-2曲线；D.不同PD-L1水平亚组PFS-2曲线。

表3 单因素和多因素Cox比例风险回归分析

Table 3. Univariate and multivariate Cox proportional hazards regression analysis

变量	单因素		多因素	
	HR值 (95%CI)	P值	HR值 (95%CI)	P值
年龄 (岁)				
<61	Ref.			
≥61	0.40 (0.16, 1.04)	0.052	-	-
性别				
男	Ref.			
女	0.94 (0.47, 1.84)	0.851	-	-
吸烟				
否	Ref.			
是	1.25 (0.76, 2.06)	0.367	-	-
BMI (kg/m ²)				
≤25	Ref.		Ref.	
>25	0.37 (0.19, 0.71)	0.003	0.52 (0.26, 1.05)	0.067
NLR				
≤5.5	Ref.			
>5.5	1.62 (0.86, 3.06)	0.131	-	-

续表3

变量	单因素		多因素	
	HR值 (95%CI)	P值	HR值 (95%CI)	P值
PD-L1水平				
低表达	Ref.		Ref.	
高表达	0.45 (0.24, 0.72)	0.017	0.41 (0.14, 1.16)	0.096
ECOG PS评分 (分)				
1	Ref.			
0	0.75 (0.40, 1.37)	0.351	-	-
TNM分期 (期)				
IV	Ref.			
III B/III C	0.63 (0.36, 1.12)	0.422	-	-
二线治疗加入抗血管药				
否	Ref.			
是	0.76 (0.56, 2.50)	0.382	-	-
二线治疗更换免疫药物				
否	Ref.			
是	0.58 (0.28, 1.17)	0.129	-	-
二线治疗加入姑息放疗				
否	Ref.			
是	0.95 (0.64, 1.71)	0.831	-	-
脑转移				
否	Ref.			
是	0.69 (0.36, 1.32)	0.267	-	-
肝转移				
否	Ref.			
是	1.00 (0.46, 2.20)	0.098	-	-
肺转移				
否	Ref.		Ref.	
是	0.31 (0.11, 0.86)	0.024	0.45 (0.16, 1.29)	0.140
骨转移				
否	Ref.		Ref.	
是	1.69 (1.02, 2.80)	0.041	1.26 (0.74, 2.12)	0.395
一线治疗反应				
不佳	Ref.			
良好	0.52 (0.23, 1.06)	0.067	-	-
PFS-1 (月)				
≤10	Ref.		Ref.	
>10	0.40 (0.23, 0.70)	0.006	0.48 (0.27, 0.87)	0.016

表4 治疗相关不良事件发生率 (n, %)

Table 4. Incidence of treatment-related adverse events (n, %)

治疗相关不良事件	例数	治疗相关不良事件	例数
任何分级	48 (42.86)	肠炎	1 (0.89)
乏力	3 (2.68)	甲状腺功能减退	1 (0.89)
呕吐	2 (1.79)	垂体炎	1 (0.89)
腹泻	1 (0.89)	≥3级	13 (11.61)
皮疹	3 (2.68)	中性粒细胞减少	10 (8.93)
中性粒细胞减少	18 (16.07)	肺炎	2 (1.79)
贫血	7 (6.25)	垂体炎	1 (0.89)
低蛋白血症	2 (1.79)	停药	6 (5.36)
转氨酶升高	2 (1.79)	中性粒细胞减少	3 (2.68)
肺炎	5 (4.46)	肺炎	2 (1.79)
心肌炎	2 (1.79)	垂体炎	1 (0.89)

随着免疫治疗给驱动基因阴性晚期 NSCLC 患者的一线治疗模式带来的转变, 二线治疗方式仍然存在瓶颈, 由于二线单纯化疗疗效有限, 更多的后线治疗方式仍在探索。目前驱动基因阴性晚期 NSCLC 二线治疗没有确切标准, 主流方案为剔除、保留、换用 ICI 等^[5], 国内专家共识建议化疗或联合抗血管生成药物^[5]。免疫跨线与传统方案相比具有潜在长期疗效和毒性低的优势, 但在响应率有限和起效时间长等不足。本研究中, 免疫跨线人群的二线治疗中位 PFS 为 5.4 个月, 略长于单药免疫或单药化疗的二线治疗 PFS 数据, 尤其在 PFS-1 > 10 个月的人群中, 免疫跨线 PFS-2 的获益更大。亚组分析显示, PD-L1 高表达人群的 PFS 及 OS 获益更大, 与 KEYNOTE-010 研究^[6] 和 RATIONALE-303 研究^[21] 的结果一致。

本研究中, PFS-1 更长 (> 10 个月) 的患者, 可以通过免疫跨线治疗获得更长的 PFS-2。Xu 等^[22] 发现 PFS-1 较长的患者更有可能在免疫跨线治疗中获益, 与本研究结果一致。目前尚无关于 PFS-1 较长的患者在免疫跨线治疗生存获益上的更深入研究, 但一项新辅助免疫联合化疗治疗 NSCLC 的研究发现, 新辅助治疗促进了细胞毒性 T 细胞和 CD16⁺ 自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK 细胞) 的扩增和激活, 减少了免疫抑制性调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Tregs), 激活记忆 CD8⁺T 细胞为效应表型, 组织驻留巨噬细胞扩增; 肿瘤微环境转录组发生变化, 与治疗反应相关^[23]。而肿瘤相关的巨噬细胞可能从促进肿瘤生长的 M2 型向具有抗肿瘤作用的 M1 型转化, 从而抑制肿瘤的发展^[24]。同时, 细胞外基质的成分可能更有利于限制肿瘤细胞的侵袭和转移, 减少肿瘤细胞逃避免疫监视的机会^[25], 可能存在更多活化的 CD8⁺T 细胞浸润到肿瘤组织中, 这些细胞能够特异性地识别和杀伤肿瘤细胞^[26]。此外, NK 细胞的数量和活性可能也保持在较高水平, Tregs 的数量可能相对较少, 持续发挥抗肿瘤作用的同时减少了对免疫反应的抑制^[27-28]。

本研究结果显示, BMI > 25 kg/m² 的患者可能在免疫跨线治疗中有更好的生存获益, 与既往研究结果一致^[29-32]。在免疫跨线治疗晚期 NSCLC 的患者中, 超重或者肥胖作为一个积极的预后因素, 可能与该类患者分泌更多的瘦素和高突变肿瘤负荷有关^[33-36]。临床前研究表明, 荷瘤小鼠的

T 细胞耗竭部分受瘦素信号传导的控制, 上调了 PD-1 表达水平, 使肿瘤对 ICI 的治疗反应更灵敏。瘦素诱导的 JAK/STAT 通路的激活也可能导致干扰素- γ 对肿瘤细胞的 PD-L1 上调^[37]。超重或肥胖的患者因为慢性炎症有较高的肿瘤突变负荷通常意味着肿瘤细胞具有更多的异常蛋白质, 这些新抗原可以被免疫系统识别为外来物质, 从而激发更强的免疫反应^[38]。

对于晚期 NSCLC 患者, 放疗主要作为姑息治疗手段, 目的在于增加局控, 延缓疾病进展。近年已有多项研究显示, 晚期 NSCLC 患者的局部巩固治疗对预后有一定的帮助。PEMBRO-RT 研究评估了单病灶 SBRT 联合 ICI 治疗对 IV 期 NSCLC 患者的影响, 结果提示对比 ICI 治疗组, 联合放疗组的 ORR 明显提高 (36% vs. 18%, $P=0.07$), 中位 PFS (6.6 个月 vs. 1.9 个月, $P=0.19$) 和中位 OS (15.9 个月 vs. 7.6 个月, $P=0.16$) 也有所提高^[39]。COSINR 研究进一步探索了多病灶 SBRT 联合免疫治疗一线治疗晚期 NSCLC 的效果, 结果显示放疗联合免疫治疗的患者 ORR 为 54.2%, 中位 PFS 为 5.7 个月, 中位 OS 为 34 个月, 亚组分析提示在 PD-L1 $\geq 1\%$ 的患者中, 中位 PFS 和 ORR 均更有优势, 同时表现出良好的治疗耐受性^[40]。然而目前在 IV 期 NSCLC 患者中, 放疗的最佳剂量、分割方式及放疗靶区范围仍无明确的规范。CSCO 诊疗指南建议根据转移灶的部位、数量、大小及全身病灶控制情况等因素, 进行个体化治疗方案设计。

本研究存在一定的局限性。第一, 本研究为单中心的回顾性研究, 可能因回忆偏倚和选择偏倚而影响结果的可靠性; 第二, 免疫跨线治疗的晚期 NSCLC 患者有限, 纳入研究的样本例数少, 可能导致研究的结果出现偏差; 第三, 本研究中晚期 NSCLC 患者未使用统一的 ICI 可能干扰研究结果; 第四, 本研究只有部分患者检测过 PD-L1 表达水平, 无法准确预测患者接受 ICI 治疗产生的临床获益。未来有必要开展大样本多中心的研究, 以验证本研究结果。

综上所述, 对于驱动基因阴性的晚期 NSCLC 患者, 一线 ICI 联合含铂双药化疗进展后, 与标准的二线化疗相比, 二线化疗继续联合 PD-1 单抗的临床获益并不明显, 但 PFS-1 > 10 个月的患者可能获得更好的预后。

伦理声明: 本研究已获得武汉大学中南医院伦理委员会批准 (批号: 临研伦[2022032K])

作者贡献: 研究构思、研究设计、论文撰写: 王远坤; 数据采集与分析、论文修订: 路佳豪; 资金支持、论文修改与审阅: 谢丛华、胡静

数据获取: 本研究中使用和 (或) 分析的数据可联系通信作者获取

利益冲突声明: 无

致谢: 不适用

参考文献

- Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229–263. DOI: [10.3322/caac.21834](https://doi.org/10.3322/caac.21834).
- Bourreau C, Treps L, Faure S, et al. Therapeutic strategies for non-small cell lung cancer: experimental models and emerging biomarkers to monitor drug efficacies[J]. *Pharmacol Ther*, 2023, 242: 108347. DOI: [10.1016/j.pharmthera.2023.108347](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108347).
- Huang Z, Su W, Lu T, et al. First-line immune-checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: current landscape and future progress[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 578091. DOI: [10.3389/fphar.2020.578091](https://doi.org/10.3389/fphar.2020.578091).
- Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. NCCN guidelines® insights: non-small cell lung cancer, version 2.2023[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2023, 21(4): 340–350. DOI: [10.6004/jncn.2023.0020](https://doi.org/10.6004/jncn.2023.0020).
- 周彩存, 王洁, 程颖, 等. 基因驱动阴性非小细胞肺癌二线治疗中国专家共识 [J]. *中国肺癌杂志*, 2024, 27(2): 81–87. [Zhou CC, Wang J, Cheng Y, et al. Chinese expert consensus on second-line treatment for non-small cell lung cancer with negative driver gene mutations[J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2024, 27(2): 81–87.] DOI: [10.3779/j.issn.1009-3419.2024.102.10](https://doi.org/10.3779/j.issn.1009-3419.2024.102.10).
- 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](https://doi.org/10.1200/JCO.19.02446).
- Ricciuti B, Genova C, Bassanelli M, et al. Safety and efficacy of nivolumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated beyond progression[J]. *Clin Lung Cancer*, 2019, 20(3): 178–185. DOI: [10.1016/j.clc.2019.02.001](https://doi.org/10.1016/j.clc.2019.02.001).
- Stinchcombe TE, Miksad RA, Gossai A, et al. Real-world outcomes for advanced non-small cell lung cancer patients treated with a PD-L1 inhibitor beyond progression[J]. *Clin Lung Cancer*, 2020, 21(5): 389–394. e3. DOI: [10.1016/j.clc.2020.04.008](https://doi.org/10.1016/j.clc.2020.04.008).
- Jia W, Wang M, Zhu H, et al. Clinical outcomes for immunotherapy beyond progression in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16_suppl): e21222. DOI: [10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.e21222](https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.e21222).
- Won SE, Park HJ, Byun S, et al. Impact of pseudoprogression and treatment beyond progression on outcome in patients with non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors[J]. *Oncoimmunology*, 2020, 9(1): 1776058. DOI: [10.1080/2162402X.2020.1776058](https://doi.org/10.1080/2162402X.2020.1776058).
- Enomoto T, Tamiya A, Matsumoto K, et al. Nivolumab treatment beyond progressive disease in advanced non-small cell lung cancer[J]. *Clin Transl Oncol*, 2021, 23(3): 582–590. DOI: [10.1007/s12094-020-02452-1](https://doi.org/10.1007/s12094-020-02452-1).
- Metro G, Addeo A, Signorelli D, et al. Outcomes from salvage chemotherapy or pembrolizumab beyond progression with or without local ablative therapies for advanced non-small cell lung cancers with PD-L1 $\geq 50\%$ who progress on first-line immunotherapy: real-world data from a European cohort[J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(12): 4972–4981. DOI: [10.21037/JTD.2019.12.23](https://doi.org/10.21037/JTD.2019.12.23).
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228–247. DOI: [10.1016/j.ejca.2008.10.026](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026).
- Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(22): 2078–2092. DOI: [10.1056/NEJMoa1801005](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005).
- Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. KEYNOTE-024: Pembrolizumab (pembro) vs platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS) $\geq 50\%$ [J]. *Annals of Oncology*, 2016, 27(suppl_6). DOI: [10.1093/annonc/mdw435.40](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw435.40).
- 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. DOI: [10.1200/JCO.19.03136](https://doi.org/10.1200/JCO.19.03136).
- 王婧怡, 钟雨玲, 郭麟. 晚期非小细胞肺癌免疫治疗: 研究进展和展望 [J]. *肿瘤防治研究*, 2024, 51(6): 409–418. [Wang JY, Zhong YL, Wu L. Immunotherapy for advanced non-small cell lung cancer: research progress and prospects[J]. *Cancer Research on Prevention and Treatment*, 2024, 51(6): 409–418.] DOI: [10.3971/j.issn.1000-8578.2024.24.0090](https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2024.24.0090).
- Han B, Jiao S, Chen J, et al. 59MO Final analysis of AK105-302: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of penpulimab plus carboplatin and paclitaxel as first-line treatment for advanced squamous NSCLC[J]. *Immuno-Oncology and Technology*, 2022, 16. DOI: [10.1016/j.iotech.2022.100164](https://doi.org/10.1016/j.iotech.2022.100164).
- Wang Z, Wu L, Li B, et al. Toripalimab plus chemotherapy for patients with treatment-naive advanced non-small-cell lung cancer: a multicenter randomized phase III trial (CHOICE-01)[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(3): 651–663. DOI: [10.1200/JCO.22.00727](https://doi.org/10.1200/JCO.22.00727).
- 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 3 clinical trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(2): 220–233. DOI: [10.1016/S1470-2045\(21\)00650-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00650-1).
- 21 Zhou C, Huang D, Fan Y, et al. Tislelizumab versus docetaxel in patients with previously treated advanced NSCLC (rationale-303): a phase 3, open-label, randomized controlled trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2023, 18(1): 93–105. DOI: [10.1016/j.jtho.2022.09.217](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2022.09.217).
- 22 Xu M, Hao Y, Zeng X, et al. Immune checkpoint inhibitors beyond first-line progression with prior immunotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Dis*, 2023, 15(4): 1648–1657. DOI: [10.21037/jtd-22-1611](https://doi.org/10.21037/jtd-22-1611).
- 23 Hu J, Zhang L, Xia H, et al. Tumor microenvironment remodeling after neoadjuvant immunotherapy in non-small cell lung cancer revealed by single-cell RNA sequencing[J]. *Genome Med*, 2023, 15(1): 14. DOI: [10.1186/s13073-023-01164-9](https://doi.org/10.1186/s13073-023-01164-9).
- 24 Qian BZ, Pollard JW. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis[J]. *Cell*, 2010, 141(1): 39–51. DOI: [10.1016/j.cell.2010.03.014](https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.03.014).
- 25 de Visser KE, Joyce JA. The evolving tumor microenvironment: from cancer initiation to metastatic outgrowth[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(3): 374–403. DOI: [10.1016/j.ccell.2023.02.016](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2023.02.016).
- 26 van der Leun AM, Thommen DS, Schumacher TN. CD8⁺ T cell states in human cancer: insights from single-cell analysis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(4): 218–232. DOI: [10.1038/s41568-019-0235-4](https://doi.org/10.1038/s41568-019-0235-4).
- 27 Purdy AK, Campbell KS. Natural killer cells and cancer: regulation by the killer cell Ig-like receptors (KIR)[J]. *Cancer Biol Ther*, 2009, 8(23): 2211–2220. DOI: [10.4161/cbt.8.23.10455](https://doi.org/10.4161/cbt.8.23.10455).
- 28 Sugiyama D, Hinohara K, Nishikawa H. Significance of regulatory T cells in cancer immunology and immunotherapy[J]. *Exp Dermatol*, 2023, 32(3): 256–263. DOI: [10.1111/exd.14721](https://doi.org/10.1111/exd.14721).
- 29 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](https://doi.org/10.1056/NEJMc1713444).
- 30 Yu D, Zheng W, Johansson M, et al. Overall and central obesity and risk of lung cancer: a pooled analysis[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2018, 110(8): 831–842. DOI: [10.1093/jnci/djx286](https://doi.org/10.1093/jnci/djx286).
- 31 Shepshelovich D, Xu W, Lu L, et al. Body mass index (BMI), BMI change, and overall survival in patients with SCLC and NSCLC: a pooled analysis of the international lung cancer consortium[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(9): 1594–1607. DOI: [10.1016/j.jtho.2019.05.031](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.05.031).
- 32 张晓楠, 熊雅俊, 许爱国. 基于老年营养风险指数构建老年非小细胞肺癌患者的预后模型[J]. *中国肺癌杂志*, 2023, 26(7): 497–506. [Zhang XN, Xiong YJ, Xu AG. A prognostic model of elderly patients with non-small cell lung cancer based on geriatric nutritional risk index[J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2023, 26(7): 497–506.] DOI: [10.3779/j.issn.1009-3419.2023.106.14](https://doi.org/10.3779/j.issn.1009-3419.2023.106.14).
- 33 Lam VK, Bentzen SM, Mohindra P, et al. Obesity is associated with long-term improved survival in definitively treated locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *Lung Cancer*, 2017, 104: 52–57. DOI: [10.1016/j.lungcan.2016.11.017](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2016.11.017).
- 34 Petrelli F, Cortellini A, Indini A, et al. Obesity paradox in patients with cancer: a systematic review and Meta-analysis of 6,320,365 patients[J]. *medRxiv*, 2020: 2020–2024. DOI: [10.1101/2020.04.28.20082800](https://doi.org/10.1101/2020.04.28.20082800).
- 35 Massimo M, Foivos I, Peng HT. Complex interaction of adiponectin-mediated pathways on cancer treatment: a novel therapeutic target[J]. *Journal of Cancer Metastasis and Treatment*, 2019, 3: 108–130. DOI: [10.20517/2394-4722.2018.79](https://doi.org/10.20517/2394-4722.2018.79).
- 36 Gelibter A, Occhipinti M, Pisegna S, et al. Status of correlation between BMI and response to immunocheck-point inhibitor in advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Lung Cancer Manag*, 2020, 9(2): LMT26. DOI: [10.2217/lmt-2019-0016](https://doi.org/10.2217/lmt-2019-0016).
- 37 Wang Z, Aguilar EG, Luna JI, et al. Paradoxical effects of obesity on T cell function during tumor progression and PD-1 checkpoint blockade[J]. *Nat Med*, 2019, 25(1): 141–151. DOI: [10.1038/s41591-018-0221-5](https://doi.org/10.1038/s41591-018-0221-5).
- 38 Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer[J]. *Science*, 2015, 348(6230): 124–128. DOI: [10.1126/science.aaa1348](https://doi.org/10.1126/science.aaa1348).
- 39 Theelen WSME, Chen D, Verma V, et al. Pembrolizumab with or without radiotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials[J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(5): 467–475. DOI: [10.1016/S2213-2600\(20\)30391-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30391-X).
- 40 Juloori A, Bestvina CM, Pointer KB, et al. OA22.03 the addition of multisite SBRT to ipilimumab and nivolumab in first line metastatic NSCLC: the COSINR trial[J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2023, 18(11): S95–S96. DOI: [10.1016/j.jtho.2023.09.108](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.09.108).

收稿日期: 2024年08月14日 修回日期: 2024年10月17日
 本文编辑: 桂裕亮 曹越

引用本文: 王远坤, 路佳豪, 胡静, 等. 驱动基因阴性晚期非小细胞肺癌患者免疫跨线治疗的临床疗效分析[J]. *医学新知*, 2025, 35(2): 151–160. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202408043](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202408043).
 Wang YK, Lu JH, Hu J, et al. Clinical efficacy analysis of cross-line immunotherapy in driver gene-negative advanced non-small cell lung cancer patients[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2025, 35(2): 151–160. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202408043](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202408043).