

DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2023.066

· 指南解读 ·

2023 年 CSCO 指南更新解读:IV 期驱动基因阴性非小细胞肺癌诊疗

智欣欣^{1,2}, 任胜祥^{1,2}

1. 同济大学医学院, 上海 200092; 2. 同济大学附属上海市肺科医院肿瘤科, 上海 200433

通信作者: 任胜祥, E-mail: harry_ren@126.com

摘要: 驱动基因阴性非小细胞肺癌的既往标准治疗方案是以铂类药物为基础的双药化疗。抗血管药物和免疫抑制剂的发展给这类患者提供了更多精准化诊疗选择。《中国临床肿瘤学会 (CSCO) 非小细胞肺癌诊疗指南 2023》已于 4 月在广州更新发布。本文就新版指南对 IV 期驱动基因阴性非小细胞肺癌治疗部分的更新进行解读并对未来探索方向进行梳理, 为临床诊疗提供参考。

关键词: 非小细胞肺癌; 驱动基因阴性; 中国临床肿瘤学会; 指南解读

Interpretation of updated 2023 CSCO guidelines: diagnosis and treatment of stage IV driver-gene negative non-small-cell lung cancer

Zhi Xinxin^{1,2}, Ren Shengxiang^{1,2}

1. Tongji University School of Medicine, Shanghai 200092, China; 2. Department of Medical Oncology, Shanghai Pulmonary Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200433, China

Corresponding to: Ren Shengxiang, E-mail: harry_ren@126.com

Abstract: The standard of care for non-small-cell lung cancer (NSCLC) without driver mutation has been platinum-based chemotherapy, and the development of antiangiogenic therapy and immune checkpoint inhibitors has provided more precise treatment options for these patients. The 2023 edition of the Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) guidelines for the diagnosis and treatment of NSCLC has been updated and released in Guangzhou in April. This article interprets the updated guidelines on the treatment of stage IV driver-gene negative NSCLC and sorts out the direction of future exploration to provide recommendation options for clinical diagnosis and treatment.

Key words: non-small-cell lung cancer; driver-gene negative; Chinese Society of Clinical Oncology; guideline interpretation

非小细胞肺癌 (non-small-cell lung cancer, NSCLC) 是肺癌中最常见的病理类型, 其中约 66% 的患者在确诊时已处于晚期。由于肿瘤进展快和侵袭性强的特点, 晚期 NSCLC 患者的预后较差。肺癌靶向治疗的问世改善了驱动基因阳性晚期 NSCLC 患者的预后, 但其对于驱动基因阴性 NSCLC 患者的获益有限。自 2011 年免疫治疗问世以来, 以程序性死亡受体-1 (programmed death-1, PD-1) / 程序性死亡受体配体-1 (programmed death

ligand-1, PD-L1) 为靶点的免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 在驱动基因阴性 NSCLC 的治疗中取得了突破性的进展, 免疫单药、免疫联合化疗和双免疫联合用药临床试验取得的可观结果极大改变了驱动基因阴性 NSCLC 的治疗模式, 为患者带来了生存获益。《中国临床肿瘤学会 (CSCO) 非小细胞肺癌诊疗指南 2023》(后文简称 2023 年 CSCO 指南) 结合过去 1 年来国内外关于非小细胞肺癌诊断、分子分型和治疗手段等方

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82172869, 81972167); 上海市“科技创新行动计划”优秀学术/技术带头人计划项目 (21XD1423200)

面的进展以及国内专家对更新数据的临床推荐应用意见,体现了指南的科学性、公正性和实效性^[1]。2023年CSCO指南在IV期驱动基因阴性NSCLC部分主要在含铂双药化疗、免疫单药和免疫联合化疗等方面进行了更新。

1 化疗

含铂双药化疗为驱动基因阴性NSCLC患者的经典治疗方案。ECOG1594研究提示,第三代化疗药物疗效达到瓶颈,顺铂和紫杉醇、顺铂和吉西他滨、顺铂和多西他赛或卡铂和紫杉醇之间的疗效没有明显差异,患者中位总生存期(overall survival, OS)为7.9个月(95% CI: 7.3~8.5个月),2年OS率为11%(95% CI: 8%~12%)^[2]。维持治疗是随着培美曲塞这种较低毒性化疗药物的出现而发展出的治疗模式。PARAMOUNT研究证实,培美曲塞联合顺铂4个周期后,无进展患者继续接受培美曲塞维持治疗直到疾病进展或不可耐受,较安慰剂组能延长PS评分0~1分患者的中位无进展生存期(progression free survival, PFS; 4.1个月 vs 2.8个月)及中位OS(13.9个月 vs 11.0个月)^[3]。紫杉醇聚合物胶束(粒径18~20 nm)是由纳米粒子包裹的紫杉醇胶束构成的新型给药系统,相较于白蛋白结合型紫杉醇,具有高渗透滞留效应,可在肿瘤组织中形成更高的浓度,而正常组织低浓度不变,在提高疗效的同时降低不良反应发生率。一项关于紫杉醇聚合物胶束的国内III期随机对照临床试验,将448例III~IV期NSCLC患者随机分为试验组(紫杉醇聚合物胶束+顺铂组)300例和对照组(紫杉醇+顺铂组)148例^[4]。结果发现,试验组与对照组比较,OS虽无延长,但客观缓解率(objective response rate, ORR)有改善(50% vs 26%, $P<0.01$),中位PFS有获益(6.4个月 vs 5.3个月, $HR=0.63$, $P=0.0001$),与治疗相关的严重不良事件发生率降低(9% vs 18%, $P=0.0090$)。国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)于2021年10月批准紫杉醇聚合物胶束联合铂类用于驱动基因阴性晚期NSCLC患者的一线治疗。因此2023年CSCO指南新增该方案为一线治疗并作I级推荐。

2 抗血管生成药物治疗

肿瘤血管生成是肿瘤发生、生长、浸润与转

移的重要条件。抗血管生成药物贝伐珠单抗、重组人血管内皮抑制素和安罗替尼可改善NSCLC患者的生存和预后。抗血管药物最早开展的研究是与化疗联合。2006年发表的III期E4599研究对878例非鳞NSCLC患者分析显示,贝伐珠单抗联合卡铂+紫杉醇较单纯化疗可延长患者中位OS(12.3个月 vs 10.3个月, $HR=0.79$, $P=0.003$)^[5]。基于此研究,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准贝伐珠单抗联合标准化疗一线治疗晚期非鳞NSCLC。为了探索这一治疗模式在中国人群中的效果,BEYOND研究显示,贝伐珠单抗联合化疗较单纯化疗延长非鳞NSCLC患者PFS,中位OS延长至24.3个月,并提高了ORR和疾病控制率(disease control rate, DCR),不良反应可以接受^[6]。2018年NMPA批准贝伐珠单抗联合化疗作为一线治疗方案,2023年CSCO指南也将其作为I级推荐。重组人血管内皮抑制素是首个中国自主研发的抗肿瘤血管生成靶向药物,联合长春瑞滨和顺铂一线治疗晚期非鳞NSCLC患者能提高ORR并延长疾病进展时间。安罗替尼是一种口服的新型小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI),可强效抑制血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)、血小板源性生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)、成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)和c-Kit等多个靶点,具有抗肿瘤血管生成和抑制肿瘤生长的双重作用。III期临床研究ALTER0303纳入437例至少经二线治疗的III~IV期NSCLC患者,结果显示,与安慰剂组比较,安罗替尼能够延长中位PFS(5.4个月 vs 1.4个月, $HR=0.25$, $P<0.01$)和中位OS(9.6个月 vs 6.3个月, $HR=0.68$, $P=0.002$)^[7]。NMPA已于2018年5月批准安罗替尼的三线适应证,用于既往至少接受过2种系统化疗后出现进展或复发的局部晚期或转移性NSCLC患者的治疗。对于PS评分为0~2分的患者,积极的三线治疗或可带来获益,但需综合评估潜在的治疗风险与获益。

3 免疫治疗

3.1 单免疫治疗

在免疫单药治疗方面,阿替利珠单抗单药和帕博利珠单抗单药治疗已被2022年CSCO指南列为驱动基因阴性NSCLC一线治疗I级推荐。2023

年 CSCO 指南没有对免疫单药治疗部分进行更新。IMpower110 和 KEYNOTE-024 研究发现, 免疫单药可使 PD-L1 高表达 [PD-L1 在肿瘤细胞上表达 (PD-L1 expression on tumour cells, PD-L1 TC) $\geq 50\%$ 或 PD-L1 在免疫细胞上表达 (PD-L1 expression on immune cells, PD-L1 IC) $\geq 10\%$] 的表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) / 间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 阴性 NSCLC 患者明显获益^[8-9]。基于上述研究结果, KEYNOTE-042 研究进一步将入组人群标准扩大至 PD-L1 肿瘤细胞阳性比例分数 (tumor cell proportion score, TPS) $\geq 1\%$ 。结果显示, 与化疗比较, 帕博利珠单抗降低 19% 的死亡风险, 但亚组分析提示, 主要获益人群为 PD-L1 TPS $\geq 50\%$ 的患者^[10]。对于 EGFR/ALK 阴性的转移性 NSCLC, NMPA 分别于 2021 年和 2019 年批准阿替利珠单抗 (限 PD-L1 TC $\geq 50\%$ 或 IC $\geq 10\%$) 和帕博利珠单抗 (PD-L1 TPS $\geq 1\%$) 一线单药治疗适应证。2023 年 CSCO 指南推荐帕博利珠单抗 PD-L1 TPS $\geq 50\%$ 为 1A 类证据, PD-L1 TPS $\geq 1\%$ 为 2A 类证据。除单药化疗外, PD-1/PD-L1 抑制剂免疫治疗已成为驱动基因阴性 NSCLC 二线治疗新标准。中国人群开展的 CheckMate 078 研究和多中心的全球 III 期 RATIONALE 303 研究分别显示, 纳武利尤单抗、替雷利珠单抗对比多西他赛延长 OS, 这 2 种药物均为二线治疗 I 级推荐^[11-12]。此外, KEYNOTE-010 研究显示, 在 PD-L1 表达阳性 (PD-L1 TPS $\geq 1\%$) 晚期 NSCLC 中, 帕博利珠单抗较多西他赛具有更好的 OS 生存获益^[13]; OAK 研究亚组分析显示, 阿替利珠单抗二线治疗晚期 NSCLC 患者较多西他赛可以延长 OS^[14]。帕博利珠单抗和阿替利珠单抗均获得 FDA 批准, 但国内尚未批准肺癌二线治疗适应证, 被 2023 年 CSCO 指南列为二线治疗 II 级推荐方案。

3.2 免疫联合化疗

肿瘤细胞被化疗药物杀伤后可释放肿瘤抗原, 激活免疫系统, 诱导肿瘤细胞 PD-L1 表达, 化疗的基础上添加免疫治疗能取得更好的疗效^[15]。KEYNOTE-189、CAMEL、ORIENT-11、RATIONALE 304、IMpower132 和 GEMSTONE 302 研究分别证实, 化疗基础上联用帕博利珠单抗、卡瑞利珠单抗、信迪利单抗、替雷利珠单抗、阿替利珠或舒格利单抗给非鳞 NSCLC 患者带来生存获

益^[16-20]。CHOICE-01 研究在非鳞 NSCLC 患者中显示, 经研究者评估的特瑞普利单抗组中位 PFS 优于单纯标准化疗组 (9.7 个月 vs 5.5 个月, HR=0.48, $P<0.01$), 延长患者中位 OS (未达到 vs 17.0 个月, HR=0.48, $P=0.0002$), 且获益不受限于 PD-L1 表达状态^[21]。NMPA 于 2022 年 9 月批准特瑞普利单抗联合标准化疗用于 EGFR 基因突变阴性和 ALK 阴性、不可手术切除的局部晚期或转移性非鳞 NSCLC 的一线治疗, 2023 年 CSCO 指南将其上升为 I 级推荐。

KEYNOTE-407 和 RATIONALE 307 研究分别证实, 紫杉醇 / 白蛋白结合型紫杉醇联合帕博利珠单抗或替雷利珠单抗延长晚期 NSCLC 患者的 PFS^[22-23]。CameL-sq 研究结果显示, 卡瑞利珠单抗联合紫杉醇和卡铂与单纯化疗比较, PFS 获益 (中位 PFS: 8.5 个月 vs 4.9 个月, $P<0.01$)^[24]。2022 年欧洲肺癌大会 (European Lung Cancer Congress, ELCC) 公布的 CameL-sq 研究更新随访的结果显示, 卡瑞利珠单抗联合化疗组对比单纯化疗组中位 OS 延长接近 1 年 (27.4 个月 vs 15.5 个月, HR=0.57, $P<0.01$)。此外, 基于 GEMSTONE-302 研究结果, NMPA 于 2021 年 12 月批准舒格利单抗联合培美曲塞和卡铂用于 EGFR/ALK 阴性的转移性非鳞 NSCLC 的一线治疗, 联合紫杉醇和卡铂用于转移性鳞癌患者的一线治疗, 成为全球首个联合化疗同时获批鳞状和非鳞状 IV 期 NSCLC 一线治疗双适应证的 PD-L1 抑制剂, 也是国内首个联合化疗获批用于 IV 期鳞状 NSCLC 的 PD-L1 抑制剂^[25]。AK105-302 研究显示, 派安普利单抗联合紫杉醇和铂类治疗鳞状 NSCLC, 延长中位 PFS 2.8 个月 (7.0 个月 vs 4.2 个月, HR=0.40, $P<0.01$)^[26]。基于此研究结果, 2023 年 1 月 10 日 NMPA 批准派安普利单抗联合化疗用于一线治疗晚期肺鳞癌患者, 故 2023 年 CSCO 指南将其从 II 级推荐上升为 I 级推荐。另外一项国产 PD-1 单抗联合化疗的随机对照 III 期研究 ASTRUM-004 探索了斯鲁利单抗联合化疗在局部晚期转移性肺鳞癌患者中的疗效。研究发现, 与单纯化疗组比较, 联用斯鲁利单抗延长 PFS (8.28 个月 vs 5.72 个月, HR=0.55, $P<0.01$), 进展风险下降 45%^[1]。基于此研究结果, NMPA 于 2022 年 10 月批准斯鲁利单抗联合化疗用于局部晚期或转移性鳞状 NSCLC 的一线治疗适应证, 2023 年 CSCO 指南也将其列入一线治疗 I 级推荐。

免疫治疗主要用于可耐受标准铂类化疗的

NSCLC 患者, PS 较差 (≥ 2 分) 的患者通常接受非铂类单药化疗。2022 年欧洲肿瘤内科学会 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 大会公布了 IPSOS 研究结果, 旨在比较阿替利珠单抗和单药化疗在无驱动基因突变、PS 较差 (≥ 2 分) 或 >70 岁有并发症不适合接受含铂双药化疗局部晚期 / 转移性 NSCLC 中的疗效与安全性^[27]。结果显示, 与单药化疗比较, 阿替利珠单抗延长患者 OS (10.3 个月 vs 9.2 个月, $HR=0.78$, $P=0.028$), ORR 分别为 16.9% 和 7.9%, 两组中位缓解持续时间 (duration of response, DOR) 分别为 14.0 个月和 7.8 个月。目前 NMPA 及 FDA 均尚未批准阿替利珠单抗在此类人群中的应用, 故 2023 年 CSCO 指南暂时将其写入文字注释部分。

3.3 双免疫联合化疗

双免疫联合治疗 (PD-1 抑制剂联合 CTLA-4 抑制剂) 一线治疗也报道了阳性结果。CheckMate-9LA 研究探索了 2 个周期的化疗的基础上应用纳武利尤单抗和伊匹木单抗对比单纯化疗治疗未曾接受系统治疗的晚期 NSCLC 的疗效和安全性^[28]。结果显示, 双免疫联合化疗治疗组较化疗组延长中位 PFS (6.7 个月 vs 5.0 个月, $HR=0.68$) 和中位 OS (15.6 个月 vs 10.9 个月, $HR=0.66$), 与 PD-L1 表达水平无关。2020 年 FDA 据此研究批准纳武利尤单抗 + 伊匹木单抗 + 化疗 (2 个周期) 一线用于晚期或复发的 NSCLC, 但中国暂未批准其适应证, 该方案被 2023 年 CSCO 指南作为一线治疗 III 级推荐。CheckMate-227 研究也发现与化疗比较, 纳武利尤单抗联合伊匹木单抗治疗在 PD-L1 TPS $\geq 1\%$ 的患者中中位 DOR 获益 (24.5 个月 vs 6.7 个月), 在 PD-L1 TPS $< 1\%$ 的患者中中位 DOR 也获益 (19.4 个月 vs 4.8 个月)^[29]。但该研究在 2019 年时主要研究终点为 PD-L1 TPS $\geq 1\%$ 人群的 OS^[30], 因此 2020 年 FDA 仅批准纳武利尤单抗联合伊匹木单抗用于 PD-L1 TPS $\geq 1\%$ 的 EGFR/ALK 阴性的转移性 NSCLC 一线治疗, 未来需要更多证据支持 CheckMate-227 研究方案的疗效。

3.4 免疫联合抗血管和化疗

2023 年 CSCO 指南对此部分没有改动。ICIs 与抗血管生成药物具有协同作用。抗血管生成药物不仅能逆转 VEGF 导致的免疫抑制效应, 还可使肿瘤血管系统正常化, 增加免疫活性细胞的转运, 促进 CD8⁺ T 淋巴细胞的杀伤作用。ICIs 可以恢复免疫活性微环境, 通过激活效应 T 细胞、上调 γ 干

扰素 (interferon- γ , IFN- γ) 的分泌, 增加效应 T 细胞的浸润及杀伤功能, 并且有利于药物的传递, 减少 ICIs 的用药剂量, 降低不良事件的发生风险^[31]。IMpower150 研究是首个证实免疫治疗联合抗血管治疗和化疗一线治疗晚期 NSCLC 患者 PFS 及 OS 均获益的 III 期临床研究^[32]。该研究结果显示, 与化疗联合抗血管治疗比较, 阿替利珠单抗的加入延长中位 PFS 1.5 个月 (8.3 个月 vs 6.8 个月, $HR=0.62$, $P<0.01$), 延长中位 OS 4.5 个月 (19.2 个月 vs 14.7 个月, $HR=0.78$, $P=0.02$); ORR 提升至 63.5% (63.5% vs 48.0%)^[32]。此研究中的阿替利珠单抗 + 贝伐珠单抗 + 卡铂 + 紫杉醇的四药联合方案已分别于 2018 年 12 月和 2019 年 3 月获 FDA 和欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 批准用于晚期非鳞 NSCLC 的一线治疗。目前多个 III 期临床研究探索免疫联合抗血管新生治疗的疗效, 期待其研究结果能改变当前的临床实践。

4 展望

新型化疗药物的出现、新免疫靶点的探索及药物研发给驱动基因阴性 NSCLC 带来了更多有希望的治疗方式。目前抗血管生成药物的耐药机制仍然不明确, 需要基础研究和临床实践来探索细胞外基质改变等耐药因素, 减缓耐药的发生。抗肿瘤血管生成诱导的肿瘤血管正常化具有窗口期, 在与免疫联合应用的治疗中需进一步优化抗血管生成药物的剂量和频次, 避免过度抑制血管生成, 实现药物联合应用的最大效益。免疫治疗在驱动基因阴性的 NSCLC 中占据着越来越重要的地位, 在不断取得突破的同时, 目前尚需要对免疫治疗领域进行着更深层次的探索, 包括用药模式的优化、新靶点的探索、药物研发和克服耐药等方面。临床治疗模式的发展需要基础研究对新靶点的探索及转化研究的推动, 如多个研究表明, 新靶点 T 细胞免疫球蛋白和免疫受体酪氨酸抑制基序结构域 (T cell immunoglobulin and immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif domain, TIGIT) 在免疫细胞上高表达能够导致其功能障碍, 与肿瘤进展和预后不良相关, 通过阻断 TIGIT 可以逆转免疫细胞功能衰竭, 发挥抗肿瘤效应^[33]。目前对于 TIGIT 抑制剂的临床研究多处于 I~II 期临床研究阶段, 未来驱动基因阴性 NSCLC 的治疗前景值得期待。

参考文献：

- [1] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 非小细胞肺癌诊疗指南 2023[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023.
- [2] Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(2): 92-98.
- [3] Santana-Davila R, Szabo A, Arce-Lara C, et al. Cisplatin versus carboplatin-based regimens for the treatment of patients with metastatic lung cancer. An analysis of Veterans Health Administration data[J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(5): 702-709.
- [4] Shi M, Gu A, Tu H, et al. Comparing nanoparticle polymeric micellar paclitaxel and solvent-based paclitaxel as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an open-label, randomized, multicenter, phase III trial[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(1): 85-96.
- [5] Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(24): 2542-2550.
- [6] Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. BEYOND: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, phase III study of first-line carboplatin/paclitaxel plus bevacizumab or placebo in Chinese patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(19): 2197-2204.
- [7] Han B, Li K, Wang Q, et al. Effect of anlotinib as a third-line or further treatment on overall survival of patients with advanced non-small cell lung cancer: The ALTER 0303 phase 3 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(11): 1569-1575.
- [8] 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.
- [9] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1823-1833.
- [10] 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.
- [11] Wu YL, Lu S, Cheng Y, et al. Nivolumab versus docetaxel in a predominantly chinese patient population with previously treated advanced NSCLC: CheckMate 078 randomized phase III clinical trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(5): 867-875.
- [12] Zhou CC, Huang DZ, Yu XM, et al. Results from RATIONALE 303: A global phase 3 study of tislelizumab (TIS) vs docetaxel (TAX) as second- or third-line therapy for patients with locally advanced or metastatic NSCLC[J]. *Cancer Res*, 2021, 81 (13_suppl): Abstract nr CT039.
- [13] 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.
- [14] Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): A phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10066): 255-265.
- [15] Galluzzi L, Buqué A, Kepp O, et al. Immunological effects of conventional chemotherapy and targeted anticancer agents[J]. *Cancer Cell*, 2015, 28(6): 690-714.
- [16] 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.
- [17] Zhou CC, Chen GY, Huang YC, 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.
- [18] 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 3 study (Oncology pRogram by InnovENT anti-PD-1-11)[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(10): 1636-1646.
- [19] Lu S, Yu Y, Yu X, et al. 1263P Tislelizumab + chemotherapy vs chemotherapy alone as first-line treatment for locally advanced/metastatic nonsquamous NSCLC[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31: S816-817.
- [20] 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.
- [21] Wang J, Wang Z, Wu L, et al. MA13.08 CHOICE-01: A phase 3 study of toripalimab versus placebo in combination with first-line chemotherapy for advanced NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(10): S927-928.

- [22] Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(21): 2040-2051.
- [23] 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 3 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(5): 709-717.
- [24] Ren S, Chen J, Xu X, et al. Camrelizumab plus carboplatin and paclitaxel as first-line treatment for advanced squamous NSCLC (CameL-Sq): A phase 3 trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(4): 544-557.
- [25] Zhou CC, Wang ZP, Sun YP, 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.
- [26] Han B, Jiao S, Chen J, et al. 50MO-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 Oncol Technol*, 2022, 16(1_suppl): 100102.
- [27] Lee SM, Schulz C, Prabhash K, et al. LBA11 IPSOS: Results from a phase III study of first-line (1L) atezolizumab (atezo) vs single-agent chemotherapy (chemo) in patients (pts) with NSCLC not eligible for a platinum-containing regimen[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(7_suppl): S1418-1419.
- [28] 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 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(2): 198-211.
- [29] 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.
- [30] Hellmann MD, Paz-Ares L, Caro RB, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(21): 2020-2031.
- [31] Fukumura D, Kloepper J, Amoozgar Z, et al. Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: Opportunities and challenges[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(5): 325-340.
- [32] Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(24): 2288-2301.
- [33] Banta KL, Xu XZ, Chitre AS, et al. Mechanistic convergence of the TIGIT and PD-1 inhibitory pathways necessitates co-blockade to optimize anti-tumor CD8⁺ T cell responses[J]. *Immunity*, 2022, 55(3): 512-526.

(收稿日期: 2023-06-05)

读者·作者·编者

《实用肿瘤杂志》列为浙江大学国内一级刊物

《实用肿瘤杂志》是由中华人民共和国教育部主管、浙江大学主办的肿瘤专业学术性期刊，已被众多国内外知名数据库收录。目前《实用肿瘤杂志》已被作为浙江大学国内一级刊物统计。感谢大家一直以来对期刊的支持与厚爱！欢迎广大作者与读者继续踊跃投稿及订阅！

本刊编辑部