



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.01.02

文章编号: 2095-1264(2023)01-0011-06

免疫靶向药物治疗非小细胞肺癌的最新研究进展

陈 景¹, 李斯妮², 李健和³, 李顺祥⁴, 彭六保³, 彭词艳^{3*}

(¹湖南省中医药大学附属第一医院, 湖南 长沙, 410000; ²中南大学湘雅医学院, 湖南 长沙, 410013;

³中南大学湘雅二医院 药学部, 湖南 长沙, 410011; ⁴湖南中医药大学, 湖南 长沙, 410208)

摘要: 随着精准医学和生物技术的发展,除了 EGFR 基因,非小细胞肺癌中 ALK、BRAF、HER2、KRAS、MEK1、MET、NRAS、PIK3CA、RET、ROS1 等多个基因突变的研究也逐渐取得更大突破。相比化疗时代,靶向和免疫治疗显著延长了晚期非小细胞肺癌患者的生存时间,使晚期转移性肺癌患者的中位生存期延长至 23~27 个月,5 年生存率达 14.6% 以上。2020 年,非小细胞肺癌新药的进展和获批均呈现井喷状态,特别是靶向和免疫治疗领域产生了范式转变,每一项成功的数据都为晚期非小细胞肺癌患者的生存带来了更多的选择和希望。本文拟对 2020 年新上市和获批一线治疗非小细胞肺癌的免疫靶向新药进行介绍和总结,以期临床用药提供一定的理论基础。

关键词: 非小细胞肺癌; 晚期; 一线治疗; 靶向治疗; 免疫治疗

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A

Recent advances in immune-targeted therapy for non-small cell lung cancer

CHEN Jing¹, LI Sini², LI Jianhe³, LI Shunxiang⁴, PENG Liubao³, PENG Ciyang^{3*}

(¹The First Affiliated Hospital of Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha, 410000, Hunan, China;

²Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha, 410013, Hunan, China; ³Department of Pharmacology, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, 410011, Hunan, China; ⁴Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha, 410208, Hunan, China)

Abstract: With the development of precision medicine and biological technology, in addition to the EGFR, studies on ALK, BRAF, HER2, KRAS, MEK1, MET, NRAS, PIK3CA, RET, ROS1 and other gene mutations in non-small cell lung cancer have gradually made greater breakthroughs. Compared with chemotherapy, targeted and immune treatment increased the survival time of advanced non-small cell lung cancer patients significantly, prolonged the median survival time of advanced metastatic lung cancer patients up to 23~27 months, and raised the 5-year survival rate beyond 14.6%. In 2020, the development and approval of new drugs for non-small cell lung cancer was in a spurt, especially in the field of targeted drugs and immunotherapy. Each successful data brought more choices and hopes for the survival of patients with advanced non-small cell lung cancer. To sum up, this paper intended to introduce and summarize the newly marketed and approved biotargeted new drugs for the first-line treatment of non-small cell lung cancer in 2020, so as to provide a theoretical basis for clinical medication.

Keywords: Non-small cell lung cancer; Advanced stage; First-line treatment; Targeted therapy; Immunotherapy

作者简介:陈景,女,药师,研究方向:临床药物治疗。

*通信作者:彭词艳,男,硕士,主管药师,研究方向:临床药物治疗和药物经济学。

前言

肺癌是全球发病率和死亡率最高的癌症^[1-2],非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占所有肺癌总数的85%~90%^[3],患者5年生存率仅约16%^[4]。由于多数NSCLC患者就诊时已处于局部晚期或发生远处器官转移,因此,全身治疗(药物治疗)是这部分患者的首选治疗方式。随着“精准医学”时代的到来,研究者们通过不断揭示肿瘤细胞存在的各种独有特征,针对这些特征研发出特药,实施对肿瘤细胞的精准杀灭,在大幅提升治疗效果的同时,还可避免或减轻传统化疗和放疗带来的严重不良反应。许多NSCLC患者已经靠着一代代升级的靶向药物和免疫治疗创造了生存奇迹,部分达到了临床“治愈”,甚至转向“慢病管理”的理想状态,得以长期生存。本文拟对2020年新上市和获批一线治疗NSCLC的免疫靶向新药进行综述,旨在为临床用药提供理论基础支持。

1 MET 抑制剂

间质-上皮细胞转化因子(mesenchymal-epithelial transition factor, MET)被认为是继EGFR、ALK和ROS1之后另一个重要的肿瘤驱动基因,针对MET基因突变的靶向药物也受到了越来越多的关注^[5]。有研究发现,在新诊断的晚期NSCLC中,MET 14外显子(METex14)突变率为3%~4%^[6-7],且患者预后极差。卡马替尼作为一种口服高选择性小分子MET抑制剂,于2020年5月6日被美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准上市,成为针对局部晚期或转移性METex14跳跃突变NSCLC的首款靶向药,适应证为携带METex14跳跃突变的转移性NSCLC,包括一线治疗(初治)患者和既往接受过治疗(经治)的患者。临床数据显示,不管是初治者还是经治者,卡马替尼的疗效均非常显著。一项II期临床研究GEOMETRY Mono-1^[8-9]纳入97例患者,其中28例初治者总缓解率(objective response rate, ORR)67.9%、疾病控制率(disease control rate, DCR)96.4%、中位缓解持续时间(duration of response, DOR)11.14个月、中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)9.69个月;69例经治者(88.4%含铂化疗)ORR 40.6%、DCR 78.3%、中位DOR 9.72个月、中位PFS 5.42个月;此外,约54%的脑转移患者对卡马替尼应答(7/13),其中4例脑部病

变完全消除(31%),DCR达92.3%(12/13)。

2 RET 抑制剂

在中国,仅有1%~2%的NSCLC患者存在RET基因融合^[10],多为与KIF5B基因的融合,即RET基因和KIF5B基因融合在一起,形成了一个新的基因,这种基因的出现会让肿瘤细胞呈不受控制的恶性增殖^[11-14]。2020年5月8日,FDA加速批准了selpercatinib的上市^[15],使其成为全球首款应用于携带RET基因变异肿瘤患者的精准治疗药物。其适应证为转移性RET融合阳性NSCLC成人患者;年龄≥12岁并患有全身性或复发性RET突变型甲状腺髓样癌,且需全身治疗者;年龄≥12岁并患有晚期或转移性RET融合阳性甲状腺癌,且需全身治疗并对放射性碘具有难治性的患者。在I/II期临床试验LIBRETTO-001中^[16-17],共纳入105例经重度治疗的RET融合患者以及39例未经治疗的RET融合患者,平均年龄61岁,其中59%为女性,35%发生脑转移,ORR为64%(95% CI: 54%~73%),疾病稳定(stable disease, SD)率26%,DCR 94%,63%的中位随访时间为12.1个月;试验结果显示,受试者对selpercatinib耐受性良好,但有9例(8.5%)因治疗中出现相关毒性而终止治疗,最常见的全身不良反应包括口干(32%)、腹泻(31%)、高血压(29%)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)升高(28%)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)升高(26%)、疲劳(24%)、便秘(22%)、头痛(20%)、恶心(19%)、外周水肿(19%)和肌酐升高(18%)。

普拉替尼(pralsetinib)代号BLU-667,是全球第二款疗效卓越的RET抑制剂,2020年9月4日获得FDA批准正式上市,是目前唯一一款每日仅需口服一次的RET抑制剂^[18],其适应证为RET融合阳性转移性NSCLC成人患者。ARROW研究^[19-20]是关于普拉替尼治疗晚期RET阳性实体瘤的一项全球性I/II期临床试验,主要入组患者为RET基因突变NSCLC。2019年,美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)公布了132例RET融合NSCLC患者的数据,其中初治者29例,既往含铂治疗者92例,共116例可评估缓解结果。普拉替尼在RET融合NSCLC患者中表现出非常强的抗肿瘤活性,ORR高达65%,初治及既往含铂治疗患者的ORR分别为73%和61%,DCR为93%,临床获益率(CR或PR或SD≥16周)为72%。此外,研究还显

示,无论既往治疗与否(既往治疗主要为含铂化疗方案),普拉替尼均可有效缩小肿瘤,96%的可评估者病灶均明显缩小,其中初治者肿瘤缩小率更是高达100%。普拉替尼使RET融合NSCLC患者获得了快速且持久的疾病缓解,获得缓解者中有75%仍在继续治疗,中位DOR也仍在观察中。目前认为,普拉替尼治疗RET融合NSCLC的安全性良好,仅有4%的使用者因出现治疗相关不良反应而停药。

3 免疫检查点抑制剂

程序性死亡配体1(programmed death ligand 1, PD-L1)与程序性死亡因子1(programmed death 1, PD-1)是最具代表性的免疫检查点。阿特珠单抗(atezolizumab)是一种单克隆抗体,可靶向PD-L1,阻断其与PD-1和B7.1受体的相互作用,通过抑制PD-L1,可以激活T细胞消灭肿瘤细胞^[21-22]。2020年5月18日,FDA加速批准阿特珠单抗一线治疗转移性NSCLC成人患者。IMpower110(ClinicalTrials.gov number NCT02409342)研究^[23-25]将患者按照1:1的比例随机分配,分别接受阿特珠单抗(1 200 mg静脉注射)或铂类化疗(4~6个周期),每3周一次。化疗组非鳞NSCLC患者除静脉注射培美曲塞($500\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$)外,还接受顺铂($75\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$)化疗;NSCLC鳞癌患者接受顺铂($75\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$)+吉西他滨($1\,250\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$)或卡铂+吉西他滨($1\,000\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$)化疗。虽然在总体人群(TC1/2/3或IC1/2/3)中未观察到总生存期(overall survival, OS)获益,但对于PD-L1高表达者(TC3或IC3),阿特珠单抗的生存获益更为显著,其中中位OS(20.2个月 vs. 13.1个月, $HR=0.59$, $P=0.0106$)、中位PFS(8.1个月 vs. 5.0个月, $HR=0.63$, $P=0.007$)。研究者对所有患者进行了安全性分析,包括接受阿特珠单抗治疗者(286例)和仅接受化疗者(263例)。阿特珠单抗的中位治疗时间为5.3个月,化疗组顺铂的中位治疗时间为2.1个月、卡铂的中位治疗时间为2.3个月、吉西他滨的中位治疗时间为2.6个月、培美曲塞的中位治疗时间为3.5个月。阿特珠单抗组不良事件发生率为90.2%,化疗组为94.7%,最常见不良反应($\geq 5\%$)包括贫血、中性粒细胞减少和血小板减少,其中阿特珠单抗组发生5级不良事件共11例(其中死亡2例、其它严重不良事件9例),化疗组为11例(其中死亡3例、肺炎1例、其它严重不良事件7例)。

4 ALK抑制剂

间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)基因是一种跨膜受体酪氨酸激酶,可在多种恶性肿瘤中发生变异或与其它肿瘤基因融合,是一种致癌驱动基因。研究发现,ALK融合在不同分期的NSCLC患者中并不一致,早期NSCLC患者中的阳性率仅为2.4%~8.6%^[26-28],而在晚期NSCLC患者中的阳性率可达8.7%~9.0%^[26-28]。布加替尼(brigatinib)是新一代口服高选择性小分子ALK抑制剂,对ALK耐药突变具有广泛活性,于2020年5月22日获得FDA批准,作为ALK阳性转移性NSCLC患者的一线治疗药物。在克唑替尼难治的晚期ALK阳性NSCLC患者中,布加替尼在I/II期和II期临床试验中均表现出较高的全身和中枢神经系统(central nervous system, CNS)应答率,中位PFS分别为16.3个月和16.7个月。ALTA-1L是一项多中心、开放、随机III期临床研究^[29-30],旨在头对头比较布加替尼与第一代ALK抑制剂克唑替尼用于未经ALK抑制剂治疗的ALK阳性晚期NSCLC的疗效和安全性。研究共入组275例患者,其中布加替尼组137例,克唑替尼组138例,中位随访时间24.9个月,布加替尼与克唑替尼组患者的PFS分别为24.0个月和11.0个月($HR=0.49$, 95% CI : 0.35~0.68)。275例患者中,108例为亚洲患者(布加替尼/克唑替尼, $n=59/49$),167例为非亚洲患者($n=78/89$)。2019年,ASCO报道了ALTA-1L研究中布加替尼在亚洲和非亚洲人群中的疗效和安全性数据以及健康相关生活质量(health related quality of life, HRQOL)。其中,布加替尼在亚洲和非亚洲人群中的疗效无明显差异。亚洲人群中布加替尼组患者的中位PFS尚未达到(NR; 95% CI : 11.2~NR),克唑替尼组中位PFS为11.1个月($HR=0.41$; 95% CI : 11.2~NR);非亚洲人群中布加替尼组与克唑替尼组的中位PFS分别为NR和9.4个月($HR=0.54$; 95% CI : 7.3~NR)。在获益趋势方面,亚洲组PFS比非亚洲组更好(HR : 0.41 vs. 0.54);在副作用方面也有类似趋势,亚洲人群布加替尼组因不良事件而中断治疗者比例(8.5%)低于非亚洲人群(14.3%),尽管差异不具有统计学意义。布加替尼最常见的任何级别的治疗相关不良事件包括胃肠道反应、咳嗽、血肌酸磷酸激酶和氨基转移酶升高。总的来说,布加替尼在亚洲和非亚洲人群中的疗效和安全性无明显差异,但在具体数

据方面,亚洲人群的疗效和耐受性略好。

5 联合治疗

5.1 纳武单抗+伊匹单抗 2020 年 5 月 26 日,美国 FDA 批准将纳武单抗[nivolumab(OPDIVO, Bristol-Myers Squibb Co.)]+伊匹单抗[ipilimumab(YERVOY, Bristol-Myers Squibb Co.)]与 2 个周期的铂类双联化疗联合用于一线转移或复发 NSCLC 患者。在一项 III 期临床试验(CheckMate227)中^[31], 583 例患者被随机分为 nivolumab+ipilimumab 组和普通化疗组,最低随访时间为 13.0 个月。其中,nivolumab+ipilimumab 组中有 139 例(其中 135 例接受治疗)、化疗组中有 160 例(其中 159 例接受治疗)患者均具有高肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)(≥ 10 个突变/megabase),两组高 TMB 患者中分别有 83%(116/139)和 88%(141/160)对肺癌症状量表(lung cancer symptom scale, LCSS)有基线和至少一个基线后的 PRO 评估。此外,nivolumab+ipilimumab 组患者从第 6 周开始观察到明显改善,第 12 周达到有临床意义的改变。然而,化疗组患者 LCSSASBI 和 LCSS3-IGI 评分随时间的推移与基线相比变化不大。再者,在 PD-L1 $\geq 1\%$ 的患者中,nivolumab+ipilimumab 组患者中位 OS(17.1 个月)明显优于化疗组(14.9 个月);PD-L1 $< 1\%$ 的患者中,nivolumab+ipilimumab 组中位 OS(17.2 个月)也优于化疗组(12.2 个月)。进一步亚组分析显示,无论 PD-L1 表达水平及 TMB 的高低,nivolumab+ipilimumab 组患者的 OS 均优于化疗组。在另一项随机 III 期 CheckMate 9LA 研究(NCT03215706)中^[32],对于未接受过治疗、组织学证实为 IV 期/复发性 NSCLC、美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体能状态评分为 0~1 分、无已知敏感 EGFR/ALK 突变的 58 例亚洲成人受试者,其中 28 例被随机分配至 NIVO(360 mg/3 周)+IPI(1 mg/kg/6 周)+基于组织学的 2 个周期化疗组(观察组),30 例被随机分配至 4 个周期的单独化疗组。根据 PD-L1 表达($< 1\%$ vs. $\geq 1\%$)、性别和组织学(鳞癌/非鳞癌)对受试者进行分层,对于单独化疗组的非鳞 NSCLC,选择培美曲塞维持治疗;观察组患者接受免疫治疗,直至疾病进展或出现不可耐受的毒性,主要终点指标是 OS 和 PFS。在 2020 年 3 月 9 日数据库锁定时,OS 的最低随访时间为 12.7 个月,观察组 OS 更优($HR=0.33$, 95% CI: 0.14~0.80),中位 PFS 更长(8.4 个月 vs. 5.4 个月)(HR

$=0.47$, 95% CI: 0.42~0.69, $P<0.01$)。安全性方面,观察组 3~4 级治疗相关不良事件(treatment-related adverse event, TRAE)发生率为 57.1%,单独化疗组为 60.0%,两组分别有 21.4% 和 16.7% 的患者因任何级别 TRAEs 导致停药;TRAEs 中最常见的是贫血(观察组 vs. 单独化疗组:28.6% vs. 50.0%)、脱发(21.4% vs. 26.7%)和中性粒细胞减少(7.1% vs. 13.3%)。尽管 CheckMate 9LA 研究中亚洲人群样本量较小,且单独化疗组后续免疫治疗率较高,但与单独化疗相比,观察组一线治疗的疗效包括 OS 均有所提高,且安全性可控。

5.2 雷莫芦单抗+厄洛替尼 雷莫芦单抗(ramucirumab)是一种抗血管内皮生长因子受体 2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR 2)单抗,厄洛替尼(erlotinib)是一种酪氨酸激酶抑制剂,可靶向抑制 EGFR 激酶活性,两药联合可将 VEGFR 和 EGFR 通路结合,为转移性 EGFR 突变 NSCLC 患者提供了一种新的一线治疗选择方案。2020 年 5 月 29 日,FDA 批准雷莫芦单抗与厄洛替尼联合用于伴 EGFR 19 外显子缺失或 21 外显子突变(L858R)的转移性 NSCLC 的一线治疗。此联合方案的获批是基于一项名为 RELAY 的研究^[33],这是一项全球性、随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床研究,旨在评估雷莫芦单抗+厄洛替尼与安慰剂+厄洛替尼一线治疗转移性 NSCLC 的疗效。该研究共入组来自北美、亚洲、欧洲的 449 例患者,均为 EGFR 19 外显子缺失或 21 外显子突变(L858R)。研究结果显示,联合治疗可明显降低 41% 的疾病进展或死亡风险($HR=0.59$, 95% CI: 0.46~0.76, $P<0.0001$),且联合组中位 PFS(19.4 个月)明显长于对照组(12.4 个月)($HR=0.59$, 95% CI: 0.46~0.79, $P<0.0001$)。安全性方面,联合组最常见(发生率 $> 5\%$)的 3 级及以上不良事件包括高血压、痤疮样皮疹和腹泻的发生率更高(差异 $\geq 5\%$)。与此前 III 期临床试验中观察到的雷莫芦单抗的安全性及已确定的厄洛替尼的安全性相一致。

6 总结

随着基因检测技术的进步和新药研发速度的提升,靶向和免疫治疗已全面覆盖晚期 NSCLC 的一线治疗,并显著改善了患者的预后^[34],尤其是携带 EGFR 和 ALK 基因突变的患者。除此之外,肺癌的治疗出现了更多的黄金靶点及众多值得期待的重磅新药,例如针对 EGFR 罕见突变 20 ins 插入的

JMT101、针对 ROS-1 的 TQ-B3101 等。综上,对于驱动基因(*EGFR*、*ALK*、*ROS1*、*BRAF*、*NTRK*、*MET*、*RET*)阳性的患者,一线治疗首选靶向抑制剂;对于驱动基因阴性的患者,若 PD-L1 高表达,一线治疗可选免疫检查点抑制剂单药治疗;若不限定 PD-L1 表达,免疫联合化疗或双免疫治疗均可作为一线使用。然而,尽管靶向和免疫治疗可显著改善 NSCLC 患者的预后,但由于其价格昂贵,部分药品尚未纳入医保;其次,国内各地基因检测技术发展不平衡,这些都严重影响着患者对靶向和免疫治疗的依从性和可及性。此外,值得注意的是,目前大部分研究均集中在 NSCLC 领域,对于晚期 NSCLC 鳞癌患者而言,目前所用的一线免疫靶向治疗仅限于免疫检查点抑制剂。因此,多通道改善晚期 NSCLC 患者的生存和预后仍然有很长的路要走。

参考文献

- [1] SIEGEL R, MILLER K, JEMAL A. Cancer statistics, 2019 [J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34.
- [2] FENG R M, ZONG Y N, CAO S M, et al. Current cancer situation in China: good or bad news from the 2018 Global Cancer Statistics? [J]. Cancer Commun (Lond), 2019, 39(1): 22. DOI: 10.1186/s40880-019-0368-6.
- [3] 彭词艳, 彭六保. 治疗非小细胞肺癌新药纳武单抗的研发和临床转化[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019, 26(7): 798-801. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.07.013.
- [4] ROSELL R, KARACHALIOU N. Large-scale screening for somatic mutations in lung cancer [J]. Lancet, 2016, 387(10026): 1354-1356. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01125-3.
- [5] 韩森, 马旭, 方便. 非小细胞肺癌中 MET 抑制剂的耐药机制及应对策略研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2020, 47(10): 535-540. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2020.10.441.
- [6] GOW C H, HSIEH M S, WU S G, et al. A comprehensive analysis of clinical outcomes in lung cancer patients harboring a MET exon 14 skipping mutation compared to other driver mutations in an East Asian population [J]. Lung Cancer, 2017, 103: 82-89. DOI: 10.1016/j.lungcan.2016.12.001.
- [7] HEIST R S, SHIM H S, GINGIPALLY S, et al. MET exon 14 skipping in non-small cell lung cancer [J]. Oncologist, 2016, 21(4): 481-486. DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0510.
- [8] VANSTEENKISTE J F, VAN DE KERKHOVE C, WAUTERS E, et al. Capmatinib for the treatment of non-small cell lung cancer [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2019, 19(8): 659-671. DOI: 10.1080/14737140.2019.1643239.
- [9] Capmatinib could alter NSCLC treatment landscape [J]. Cancer Discov, 2020, 10(6): OF4. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-NB2020-038.
- [10] 刘光源, 朱江, 文彦, 等. 非小细胞肺癌 ALK、ROS1 及 RET 融合基因检测与临床特性的相关性分析[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2014, 21(4): 522-526.
- [11] RAUE F, FRANK-RAUE K. Genotype-phenotype relationship in multiple endocrine neoplasia type 2. Implications for clinical management [J]. Hormones (Athens), 2009, 8(1): 23-28. DOI: 10.14310/horm.2002.1218.
- [12] BORRELLO M G, ARDINI E, LOCATI L D, et al. RET inhibition: implications in cancer therapy [J]. Expert Opin Ther Targets, 2013, 17(4): 403-419. DOI: 10.1517/14728222.2013.758715.
- [13] KOHNO T, ICHIKAWA H, TOTOKI Y, et al. KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma [J]. Nat Med, 2012, 18(3): 375-377. DOI: 10.1038/nm.2644.
- [14] 杨科, 李峻岭. RET 基因融合突变的非小细胞肺癌的治疗进展[J]. 癌症进展, 2019, 17(23): 2749-2753. DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2019.17.23.04.
- [15] ASCHENBRENNER D S. New drug treats forms of non-small cell lung cancer and thyroid cancer [J]. Am J Nurs, 2020, 120(9): 25. DOI: 10.1097/01.NAJ.0000697628.42421.98.
- [16] DRILON A E, SUBBIAH V, OXNARD G R, et al. A phase 1 study of LOXO-292, a potent and highly selective RET inhibitor, in patients with RET-altered cancers [J]. J Clin Oncol, 2018, 36(15_suppl): 102. DOI: 10.1200/jco.2018.36.15_suppl.102.
- [17] DRILON A, OXNARD G R, TAN D S W, et al. Efficacy of selpercatinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2020, 383(9): 813-824. DOI: 10.1056/NEJMoa2005653.
- [18] FDA approves selpercatinib; Pralsetinib may soon follow [J]. Cancer Discov, 2020, 10(7): OF1. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-NB2020-052.
- [19] SUBBIAH V, TAYLOR M, LIN J, et al. Abstract CT043: highly potent and selective RET inhibitor, BLU-667, achieves proof of concept in a phase I study of advanced, RET-altered solid tumors [J]. Cancer Res, 2018, 78(13_Supplement): CT043. DOI: 10.1158/1538-7445.am2018-ct043.
- [20] TAYLOR M H, GAINOR J F, HU M I N, et al. Activity and tolerability of BLU-667, a highly potent and selective RET inhibitor, in patients with advanced RET-altered thyroid cancers [J]. J Clin Oncol, 2019, 37(15_suppl): 6018. DOI: 10.1200/jco.2019.37.15_suppl.6018.
- [21] BAUMEISTER S H, FREEMAN G J, DRANOFF G, et al. Co-inhibitory pathways in immunotherapy for cancer [J]. Annu Rev Immunol, 2016, 34: 539-573. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032414-112049.
- [22] 周彩存, 王洁, 王宝成, 等. 中国非小细胞肺癌免疫检查点抑制剂治疗专家共识(2019年版) [J]. 中国肺癌杂志, 2020, 23(2): 65-76. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2020.02.01.
- [23] HERBST R S, 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.
- [24] PETERS S, GETTINGER S, JOHNSON M L, et al. Phase II trial of atezolizumab as first-line or subsequent therapy for patients with programmed death-ligand 1-selected advanced non-small-cell lung cancer (BIRCH) [J]. J Clin Oncol, 2017, 35(24): 2781-2789. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.9476.
- [25] GANDARA D R, VON PAWEL J, MAZIERES J, et al. Atezolizumab treatment beyond progression in advanced NSCLC: results from the randomized, phase III OAK study [J]. J Thorac Oncol, 2018, 13(12): 1906-1918. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.08.2027.
- [26] OHBA T, TOYOKAWA G, OSOEGAWA A, et al. Mutations

- of the EGFR, K-ras, EML4 - ALK, and BRAF genes in resected pathological stage I lung adenocarcinoma [J]. *Surg Today*, 2016, 46(9): 1091-1098. DOI: 10.1007/s00595-015-1295-z.
- [27] BLACKHALL F H, PETERS S, BUBENDORF L, et al. Prevalence and clinical outcomes for patients with ALK-positive resected stage I to III adenocarcinoma: results from the European Thoracic Oncology Platform Lungscape Project [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(25): 2780-2787. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.5921.
- [28] LEE J K, PARK H S, KIM D W, et al. Comparative analyses of overall survival in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive and matched wild-type advanced nonsmall cell lung cancer [J]. *Cancer*, 2012, 118(14): 3579-3586. DOI: 10.1002/cncr.26668.
- [29] AHN M J, KIM H, YANG J C H, et al. Brigatinib (BRG) versus crizotinib (CRZ) in Asian versus non-Asian patients (pts) in the phase III ALTA-1L trial [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37 (15_suppl): 9026. DOI: 10.1200/jco.2019.37.15_suppl.9026.
- [30] CAMIDGE D R, KIM H R, AHN M J, et al. Brigatinib versus crizotinib in advanced ALK inhibitor-naïve ALK-positive non-small cell lung cancer: second interim analysis of the phase III ALTA-1L trial [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(31): 3592-3603. DOI: 10.1200/JCO.20.00505.
- [31] RECK M, SCHENKER M, LEE K H, 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.
- [32] JOHN T, SAKAI H, IKEDA S, et al. 1311P First-line (1L) nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + chemotherapy (chemo) in Asian patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) from CheckMate 9LA [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31: S847-S848. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.1625.
- [33] NAKAGAWA K, GARON E B, SETO T, et al. Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(12): 1655-1669. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30634-5.
- [34] 姜战胜, 张宇, 任秀宝, 等. 晚期非小细胞肺癌一线生物靶向治疗的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2020, 27(8): 843-851. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.08.002.

校稿: 于静 李征

本文引用格式: 陈景, 李斯妮, 李健和, 等. 免疫靶向药物治疗非小细胞肺癌的最新研究进展[J]. *肿瘤药学*, 2023, 13(1): 11-16. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.01.02.

Cite this article as: CHEN Jing, LI Sini, LI Jianhe, et al. Recent advances in immune-targeted therapy for non-small cell lung cancer[J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2023, 13(1): 11-16. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.01.02.