



哪些三期无法切除的非小细胞肺癌（NSCLC）的患者在接受了放化疗后应该接受免疫治疗为巩固治疗

Which patients should receive consolidation immunotherapy after chemoradiation for stage 3 unresectable NSCLC

主讲：Heather Wakelee, MD

Professor of Medicine (Oncology)

Stanford University Medical Center

翻译：Jenny J Li, MD

三期肺癌的治疗多年来一直是一个相当困难的话题。先提醒大家一下，肺癌分为四个阶段。一期肺癌意味着只有肿瘤，没有扩散，而二期肺癌意味着癌细胞已经扩散到肺里的淋巴结了。一期和二期肺癌都只在肺里，通常以手术切除作为主要治疗方法。四期肺癌意味着癌症已经在肺内或肺外扩散，而且我们已经无法通过手术或放射治疗来治愈它。三期肺癌是介于它们中间，所以我们仍然希望能够治愈它，但是三期癌症已经扩散到胸部中间部分的淋巴结。因为这些肿瘤已经找到了生长的方法，不仅仅是在肺里或者在肺的淋巴结里，而且还在这些其它的淋巴结里生长，它是

一种恶性程度更高的肿瘤，更难治愈。但是，它仍然是可以治愈的，所以我们会尽我们所能来提高治愈率。

很久以前，对于三期肺癌患者，由于肿瘤的生长情况而不能进行手术，我们唯一能做的就是放射治疗。后来，我们发现如果在时间上分开使用放疗加化疗，效果还不错。之后，有试验显示同时使用化疗加放疗的效果更好。但在那之后我们陷入了困境；我们知道化疗加放疗比单独使用放疗或化疗更好，但我们没有找到更好的治疗方法。我们做了很多试验来测试是否增加其它的化疗会更好，但是没有。

但就在几年前，有一些令人兴奋的关于免疫治疗药物的数据出现了。这些免疫治疗药物是免疫检查点抑制剂，它们都以 PD1 和 PD-L1 为靶点；PD1 和 PD-L1 是两种重要的参与对癌症的免疫反应的蛋白质。有些肿瘤会使用 PD-L1 来掩盖自己，使免疫系统把它当作正常的人体组织。如果我们抑制这些蛋白质，那么免疫系统就会认出肿瘤是肿瘤而不是正常的组织，有很好的效果。我们学会了为转移性疾病患者使用这些药物。这些以 PD1 和 PD-L1 为靶的药物包括 nivolumab、durvalumab、pembrolizumab 和 atezolizumab。很多观众可能都听说过这些药物在转移性疾病中的应用。

有一项名为 Pacific 的试验研究了在三期肺癌患者中使用这些药物之一的名为 durvalumab 的药物。在 Pacific 试验中，已经完成了放化疗后的病人被随机分组，一半的病人接受了 durvalumab 治疗而另一组则没有。他们发现接受 durvalumab 的那组患者的无进展生存率提高了。他们还发现，接受 durvalumab 的患者的总体存活率也得到了提高。这很快成为了新的治疗标准，让任何接受联合放化疗后的患者现在都可以使用 durvalumab。当然，也有一些例外。

这些例外是什么呢？如果某个病人患有很严重的自身免疫性疾病，例如狼疮或非常严重的风湿性关节炎，我们要对使用 durvalumab 更加谨慎，因为我们知道，如果对有自身免疫性疾病的患者使用免疫检查点抑制剂，他们的自身免疫性疾病有可能恶化。所以，虽然我们想尽一切办法来治愈癌症，但我们也不想引起严重的自体免疫疾病。这是一个人们正在研究的领域，来断定这些患者什么时候可以接受免疫治疗，什么时候不可以接受免疫治疗。

另一个需要注意的是 PD-L1 表达的水平。在亚组分析中，PD-L1 表达较低或无表达的患者似乎没有 PD-L1 表达较高的患者受益那么多。在美国这不是问题，因为不管 PD-L1 的表达水平如何，我们都可以使用 durvalumab。然而，在欧洲，如果患者的肿瘤上没有表达 PD-L1，他们就不能接受 durvalumab。因此，我们（使用 durvalumab）是否在帮助 PD-L1 表达水平较低的病人仍是个有待研究的问题。

另一个需要特别注意且非常重要的方面就是对有驱动突变病人的处理。我们知道，如果转移性癌症病人的肿瘤中有 EGFR 或 ALK 这样的突变，使用 durvalumab 这样的检查点抑制剂药物效果并不好。那么，在 Pacific 试验中，肿瘤中有这些突变的病人的结果如何？试验表明这类患者的无进展生存期似乎有改善，但我们不知道他们的总生存期是否改善，而且参与试验的这类患者的总人数很少，所以我们不能自信地说使用免疫检查点抑制剂对这类患者同样的有益。这是一个很大的问题。另一个挑战是对接受了免疫检查点抑制剂治疗后癌症复发的患者。如果他们有 EGFR 突变，我们通常会考虑给他们一种叫 osimertinib 的药物。但是，我们知道，当患者接受免疫检查点抑制剂，在他/她最后一次服用后的三个月内，这抑制剂药物会在他/她体内循环，而且改变身体的免疫反应。如果某人在体内有这种免疫药物的同时服用 osimertinib，那么他/她肺部会出现自体免疫问题的可能性就会更高。这就是人们所说的肺炎。所以，我们会更谨慎，因为我们知道如果患者有 EGFR 突变，他们会接受放化疗来治愈癌症，然后他们会接受 durvalumab。如果癌症在那之后复发，我们可能就不能给他们服用 osimertinib 了。在这个情况下，我们需要跟病人讨论治疗方案。在我自己的病人中，这样的情况也出现过几次。对于有 EGFR 突变的患者，我们会以稍微不同的方式来讨论治疗方案。

当我考虑为哪些三期肺癌患者在完成放化疗后能使用 durvalumab 时，答案是几乎所有人都能使用，但除了患有严重自身免疫性疾病的人，或者有时也包括有 EGFR 或 ALK 突变的病人。我们会把 durvalumab 作为一个治疗方案来讨论，但在那种情况下我们并不一定会进行。