



术前免疫治疗能否提高早期非小细胞肺癌的治疗效果？

Could preoperative immunotherapy improve outcomes in early stage NSCLC?

主讲：Joel Neal, MD, PhD

翻译：Mojun Zhu, MD

术前免疫治疗能否提高早期非小细胞肺癌的治疗效果呢？在回答这个问题之前，我们先来讨论一下是否有一些生物指标可以帮助医生准确预测免疫疗法在不同患者身上的效果。目前针对早期非小细胞肺癌还没有这些指标，但是PD-L1染色能够预测免疫疗法在晚期非小细胞肺癌的治疗效果，在一定程度上来说这个指标也可能适用于早期非小细胞肺癌。PD-L1是长在癌症细胞表面的一个蛋白分子，我们可以使用不同的抗体来检测肿瘤组织中PD-L1蛋白的表达量。主流理论认为，部分肿瘤细胞通过高表达PD-L1蛋白结合免疫细胞上的PD-1蛋白，从而抑制免疫细胞对肿瘤细胞的攻击。而免疫疗法的作用正是打破这种PD-L1和PD-1的结合来激活免疫细胞，尤其是T细胞对肿瘤细胞的攻击。所以，PD-L1表达高的患者一般接受免疫疗法的效果会更好。

在使用抗体检测 PD-L1 时，PD-L1 表达通过褐色呈现，染色越深，覆盖的细胞越多，阳性越强。根据染色深浅，我们将结果分为三组，分别是阴性（染色细胞低于 1%），弱阳性（染色细胞在 1-50%之间）和强阳性（染色细胞在 50%和 50%以上）。如图所示，图一是一个阴性的组织，只有低于 10%的 PD-L1 阴性患者接受免疫疗法会有效；图二是一个阳性的组织，大约 25%的弱阳性患者和 50%的强阳性患者接受免疫疗法有效。另外，肿瘤突变负荷量高或者有吸烟史的患者在接受免疫疗法后也可能有良好的治疗效果。肿瘤突变负荷量是通过基因测序来检测的，这一项检查更加复杂，它并非是早期非小细胞肺癌的必要检测项目。总的来说，这些指标都可能帮助医生预测早期非小细胞肺癌中免疫疗法的治疗效果，不过目前还没有定论。

三期非小细胞肺癌的治疗主要有两种模式：在手术可以完全切除肿瘤的情况下，患者同时也会接受化疗，患者可以在手术之前接受化疗，也可以在手术之后接受化疗，对于无法进行手术切除的三期非小细胞肺癌，化疗加放疗必须同时使用。根据一个叫 PACIFIC Study 的临床试验，无法进行手术切除的三期非小细胞肺癌患者在完成化疗加放疗后的六周时间里，接受为期一年的德瓦鲁单抗免疫疗法，可以有效降低癌症复发率并且延长患者生存期。使用免疫疗法治疗手术无法切除的三期非小细胞肺癌已获得美国食品药品监督管理局的批准。

在手术之前或者之后使用免疫疗法是否能够提高治疗效果呢？很多临床试验正在试图回答这个问题。我们已知的是手术前后使用化疗是有意义的。对于肿瘤大于 4 厘米或者有淋巴结转移的患者，在手术切除肿瘤之后接受化疗可以有效地延长生存率，这种手术后的化疗被称为辅助化疗，它是目前标准的治疗方案。我们之前所提到的有一部分患者得益于手术之前的化疗，尤其适用于肿瘤较大或者有纵隔淋巴结转移的患者，手术之前使用化疗可以缩小肿瘤体积、降低手术难度，这种手术前的化疗被称为新辅助化疗。另一方面，因为免疫疗法能够有效治疗中晚期非小细胞肺癌，所以在手术前后使用免疫疗法加化疗，或者单独使用免疫疗法可能也是有效的。

现在有多个临床试验正在验证患者首先使用化疗加免疫疗法，而后进行手术切除肿瘤，再继续为期大约一年的免疫疗法，是否会比目前的标准治疗方案更有效？这些临床试验需要几年的时间才能完成，目前还没有最终答案。我们必须认识到免疫疗法还存在毒副作用，也并非对于每一个患者都有疗效，虽然我们无法肯定术前使用免疫治疗能否提高早期非小细胞肺癌的治疗效果，但根据已知情况，术前使用免疫疗法可能更适用于肿瘤体积大、手术难度大的患者。