

PD-1/PD-L1 抑制剂在肺鳞癌中的临床应用与进展

张文霞 朴龙镇 (通讯作者)

(延边大学附属医院 吉林延吉 133000)

【摘要】肺鳞状细胞癌(简称肺鳞癌)是非小细胞肺癌(NSCLC)的重要亚型,约占NSCLC的25%~30%。与肺腺癌不同,肺鳞癌的驱动基因突变发生率极低,靶向治疗选择十分有限,长期以来主要依赖含铂双药化疗。以PD-1/PD-L1抑制剂为代表的免疫检查点抑制剂的问世,显著改变了肺鳞癌的治疗格局。从一线单药治疗到联合化疗、从晚期解救治疗到围手术期全程管理、从单克隆抗体到双特异性抗体的迭代升级,PD-1/PD-L1抑制剂在肺鳞癌中的应用经历了快速演进。本文系统综述了PD-1/PD-L1抑制剂治疗肺鳞癌的分子机制、关键临床研究证据、生物标志物探索、不良反应管理、耐药机制及应对策略,并展望了以双特异性抗体为代表的新一代免疫治疗的前景,以期为临床实践及后续研究提供参考。

【关键词】肺鳞癌; PD-1/PD-L1抑制剂; 免疫治疗; 新辅助治疗

Clinical Applications and Advances of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Pulmonary Squamous Cell Carcinoma

Zhang Wenxia Piao longzhen (Corresponding Authors:)

(Yanbian University Affiliated Hospital, Yanji City, Jilin Province 133000)

[Abstract] Pulmonary squamous cell carcinoma (PSCC) is a significant subtype of non-small cell lung cancer (NSCLC), accounting for approximately 25% - 30% of NSCLC cases. Unlike pulmonary adenocarcinoma, PSCC exhibits an extremely low incidence of driver gene mutations, resulting in limited options for targeted therapy; thus, treatment has long relied predominantly on platinum-based doublet chemotherapy regimens. The advent of immune checkpoint inhibitors, represented by PD-1/PD-L1 inhibitors, has profoundly transformed the therapeutic landscape for PSCC. The application of PD-1/PD-L1 inhibitors has undergone rapid evolution, progressing from first-line monotherapy to combination chemotherapy, from advanced palliative care to perioperative comprehensive management, and from monoclonal antibodies to bispecific antibodies. This article provides a systematic review of the molecular mechanisms, key clinical evidence, biomarker exploration, adverse reaction management, resistance mechanisms, and counterstrategies associated with PD-1/PD-L1 inhibitor therapy for PSCC, while also outlining the prospects of next-generation immunotherapies, particularly bispecific antibodies, to inform clinical practice and future research.

[Key words] Lung squamous cell carcinoma; PD-1/PD-L1 inhibitors; Immunotherapy; Neoadjuvant therapy

1. 引言

肺癌是全球发病率和死亡率最高的恶性肿瘤,其中非小细胞肺癌(NSCLC)约占85%。肺鳞状细胞癌(肺鳞癌)是NSCLC的第二大常见亚型,约占25%~30%。肺鳞癌具有独特的临床病理特征,如多为中央型,易发生咯血和大血管侵犯,并且目标基因突变(如EGFR、ALK、ROS1等)发生率明显低于肺腺癌,使靶向治疗应用受限。长期以来,晚期肺鳞癌一线标准治疗为含铂双药化疗,但其中位总生存期(OS)仅为8~10个月,疗效已进入平台期。

免疫治疗的兴起为肺鳞癌带来了新的突破。程序性死亡受体-1(PD-1)及其配体PD-L1的发现,以及针对该免疫检查点的单克隆抗体的研发,使“激活自身免疫系统清除肿瘤细胞”的理念成为现实。PD-1/PD-L1抑制剂通过阻断二者结合,解除免疫抑制,恢复T细胞的抗肿瘤活性。肺鳞癌

具有较高的肿瘤突变负荷(TMB)和较强的免疫原性,因此天然对免疫治疗较为敏感。本文系统综述PD-1/PD-L1抑制剂在肺鳞癌中的应用进展,涵盖晚期一线治疗、围手术期治疗及生物标志物探索等方面。

2. PD-1/PD-L1 通路与肺鳞癌免疫治疗的理论基础

2.1 PD-1/PD-L1 信号通路的免疫调控机制

PD-1是一种免疫抑制性受体,主要表达于活化的T细胞、B细胞和髓系细胞表面,其配体PD-L1在肿瘤细胞和抗原呈递细胞中广泛表达。在生理状态下,PD-1/PD-L1通路作为“免疫刹车”,通过负向调控T细胞活化来维持外周免疫耐受,防止自身免疫损伤。然而,肿瘤细胞可通过上调PD-L1表达“劫持”这一保护机制,与T细胞表面的PD-1结合后传递抑制信号,导致T细胞功能耗竭、增殖受阻、效

应细胞因子分泌减少,从而实现免疫逃逸。PD-1/PD-L1 抑制剂能够特异性阻断PD-1与PD-L1的结合,解除免疫抑制,恢复T细胞抗肿瘤活性,使免疫系统重新识别并清除肿瘤细胞。

2.2 肺鳞癌的免疫原性特征

肺鳞癌对免疫治疗尤为敏感,其生物学基础主要体现在以下三个方面。首先,肺鳞癌与吸烟密切相关,烟草致癌物诱导的广泛基因组不稳定性使其具有较高的肿瘤突变负荷(TMB),从而产生更多新抗原,提高了被免疫系统识别的概率。其次,肺鳞癌组织中PD-L1的表达水平普遍较高,有研究指出PD-L1高表达是影响患者预后的重要因素。第三,肺鳞癌具有独特的免疫抑制性微环境(tumor immune microenvironment, TIME),表现为调节性T细胞(Treg)浸润增多、髓源性抑制细胞(MDSC)富集以及效应T细胞功能受限等,这既是免疫治疗的作用靶点,也是耐药的关键原因。上述特征共同构成了肺鳞癌免疫治疗敏感性的分子基础,也解释了为何免疫治疗在肺鳞癌中能够取得超越化疗的长期生存获益。

3. PD-1/PD-L1 抑制剂在晚期肺鳞癌中的应用

3.1 免疫联合化疗:一线治疗新标准

KEYNOTE-407研究是确立PD-1抑制剂联合化疗作为晚期肺鳞癌一线标准治疗的关键III期临床试验。该研究纳入559例初治转移性肺鳞癌患者,随机接受帕博利珠单抗联合卡铂和紫杉醇/白蛋白紫杉醇或安慰剂联合化疗。2023年公布的5年随访数据显示,联合化疗组中位总生存期(OS)为17.2个月,显著优于化疗组的11.6个月(HR=0.71, 95%CI: 0.59-0.85),5年OS率分别为18.4%和9.7%,几乎翻倍。亚组分析显示,PD-L1 TPS \geq 50%的患者获益最为显著(HR=0.68),TPS 1%-49%患者同样获益(HR=0.66),而TPS < 1%患者虽呈现获益趋势(HR=0.83),但95%置信区间跨越1(0.61-1.13)。值得注意的是,化疗组有50.9%的患者在疾病进展后交叉接受了后续抗PD-(L)1治疗,这一高交叉率可能稀释了组间OS差异,尽管如此,帕博利珠单抗联合化疗仍显示出显著生存优势。在完成35个周期帕博利珠单抗治疗的55例患者中,客观缓解率(ORR)高达90.9%,自完成35周期起的3年OS率为69.5%,提示长期治疗获益显著。

RATIONALE 307研究是由中国学者牵头的III期临床试验,评估替雷利珠单抗联合化疗一线治疗晚期肺鳞癌的疗效。结果显示,联合组中位无进展生存期(PFS)为7.6个月,较化疗组的5.5个月显著延长(HR=0.52, $P < 0.001$),

ORR亦显著提高(73% vs 50%)。Camel-sq研究则证实,卡瑞利珠单抗联合化疗可将中位PFS延长至8.5个月(化疗组4.9个月,HR=0.37)。这些研究共同确立了免疫联合化疗在晚期肺鳞癌一线治疗中的标准地位。

3.2 免疫单药治疗:PD-L1高表达人群的选择

KEYNOTE-024研究确立了帕博利珠单抗单药在PD-L1 TPS \geq 50%晚期NSCLC中的一线治疗地位,其中纳入肺鳞癌亚组。5年随访数据显示,帕博利珠单抗组的中位OS达26.3个月,5年OS率为31.9%,均显著优于化疗组的14.2个月和17.8%。KEYNOTE-042研究进一步将适应证拓展至PD-L1 TPS \geq 1%人群,5年随访显示各TPS亚组均存在OS获益(TPS \geq 50%: HR=0.68; TPS \geq 20%: HR=0.75; TPS \geq 1%: HR=0.79)。

EMPOWER-Lung 1研究评估了PD-1抑制剂西米普利单抗在PD-L1 \geq 50%晚期NSCLC中的疗效。结果显示,西米普利单抗组的中位OS未达到,而化疗组为14.2个月(HR=0.57),死亡风险显著降低43%。对于PD-L1高表达的肺鳞癌患者,免疫单药治疗提供了去化疗的选择,有助于避免化疗相关毒性。

3.3 双免疫联合治疗

CheckMate 227研究探讨了纳武利尤单抗联合伊匹木单抗(抗CTLA-4)一线治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效。其中,在肺鳞癌患者中,PD-L1 \geq 1%者双免疫组中位总生存期(OS)为17.1个月,显著长于化疗组的14.9个月(HR=0.79);PD-L1 < 1%者双免疫组中位OS达15.9个月,远高于化疗组的8.8个月。CheckMate 9LA研究在双免疫治疗基础上联合2周期化疗,进一步改善患者OS(HR=0.69)。双免疫联合治疗为晚期肺鳞癌患者提供了化疗之外的新选择,尤其适用于不适合或不愿接受化疗的人群。PD-1/PD-L1抑制剂在可切除肺鳞癌围手术期中的应用。

4. 免疫治疗相关不良事件及其与疗效的关联

免疫相关不良事件(irAEs)是免疫检查点抑制剂(ICIs)治疗过程中需重点关注的问题。荟萃分析显示,非小细胞肺癌(NSCLC)患者接受ICIs治疗后,irAEs的发生与更优的总生存期(OS, HR=0.55, 95%CI: 0.46-0.65)和无进展生存期(PFS, HR=0.55, 95%CI: 0.48-0.64)相关。亚组分析进一步表明,皮肤irAEs(HR=0.42)和内分泌irAEs(HR=0.56)提示更好的预后,而3-5级严重irAEs(s-irAEs)则与OS恶化相关(HR=1.05)。此外,内分泌irAEs的发生率为10.0%,中位发病时间为4.0个月,女性、肺转移、嗜酸性粒细胞计数升高、促甲状腺激素(TSH)升高及客观缓

解是其独立预测因素。

结合研究数据来看, s-irAEs 的发生率为 8.6%, 其中 57.4% 的患者需住院治疗。进一步分析发现, 首次需住院或急诊处理的 s-irAEs 患者死亡风险增加 61% (HR=1.61), 首次需糖皮质激素或免疫抑制剂治疗者死亡风险增加 53% (HR=1.53), 而仅需中断抗肿瘤治疗者的预后与无 s-irAEs 患者相近, 提示早期识别并在门诊干预 s-irAEs 可能改善患者预后。

免疫检查点抑制剂相关肺炎 (CIP) 是最致命的 irAEs 之一, 约占 PD-1/PD-L1 抑制剂相关死亡的 35%。在临床上 CIP 发生率为 5%–19%, 高于临床试验报道的 2.5%–5.0%。其影像学表现主要包括机化性肺炎、非特异性间质性肺炎、过敏性肺炎及弥漫性肺泡损伤, 治疗以糖皮质激素为基础, 重症或激素难治性 CIP 可考虑托珠单抗、英夫利昔单抗等免疫抑制剂干预。

5. 生物标志物探索

PD-L1 表达是目前应用最广泛的免疫治疗预测生物标志物, 但存在时空异质性、检测平台差异及阈值不统一等局限性。CheckMate 816 研究显示, 无论 PD-L1 表达水平 $\geq 1\%$

还是 $< 1\%$, 患者均能获得总生存期 (OS) 获益, 提示 PD-L1 并非免疫治疗的绝对预测标志物。

循环肿瘤 DNA (ctDNA) 作为动态监测标志物展现出更大应用潜力。CheckMate 816 研究的探索性分析表明, 新辅助治疗后实现 ctDNA 清除的患者, 其 5 年 OS 率高达 95.3%, 而未清除者仅为 52.6%。相较于传统病理学评估, ctDNA 清除更能直接反映系统性疾病的根除程度, 有望为术后辅助治疗决策提供指导, 例如 ctDNA 阴性患者是否可豁免辅助治疗。目前, TMB、肿瘤浸润淋巴细胞、基因表达谱等标志物仍处于探索阶段, 多维生物标志物联合模型或将成为未来精准免疫治疗的发展方向。

6. 结语

PD-1/PD-L1 抑制剂已深刻改变肺鳞癌的治疗格局。晚期一线治疗中, 免疫联合化疗已成为标准方案, 其 5 年总生存期 (OS) 率较单纯化疗翻倍; 免疫单药则为 PD-L1 高表达患者提供了去化疗治疗选择。在可切除肺鳞癌中, 新辅助免疫联合化疗确立了新的标准治疗地位, 病理完全缓解 (pCR) 是强预后指标, 循环肿瘤 DNA (ctDNA) 清除则展现出指导个体化治疗的潜力。

参考文献:

- [1]Zhao S, Zhao H, Yang W, Zhang L. The next generation of immunotherapies for lung cancers[J]. Nature Reviews Clinical Oncology, 2026.
- [2]Mohiuddin M. Anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy as a potential treatment option for lung cancer: a perspective analysis of opportunities and challenges[J]. Health Science Reports, 2026, 9(1): e71749
- [3]Novello S, Kowalski DM, Luft A, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in squamous non-small-cell lung cancer: 5-year update of the phase III KEYNOTE-407 study. J Clin Oncol, 2023, 41(11): 1999-2006.
- [4]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. JAMA Oncol, 2021, 7(5): 709-717.
- [5]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 Thorac Oncol, 2022, 17(4): 544-557.
- [6]de Castro G Jr, Kudaba I, Wu YL, et al. Five-year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy as first-line therapy in patients with non-small-cell lung cancer and programmed death ligand-1 tumor proportion score $\geq 1\%$ in the KEYNOTE-042 study. J Clin Oncol, 2023, 41(11): 1986-1991.
- [7]Sezer A, Kilickap S, Gumus M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. Lancet, 2021, 397(10274): 592-604.
- [8]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 Clin Oncol, 2023, 41(6): 1200-1212.

作者简介: 张文霞 (1997-10), 女, 汉族, 山东省菏泽市, 硕士, 住院医师, 肿瘤学;

通讯作者: 朴龙镇, 男, 朝鲜族, 博士, 主任医师, 肿瘤学。