

免疫检查点抑制剂治疗非小细胞肺癌的研究现状和前景

于楠楠, 赵红*

延安大学附属医院肿瘤科, 陕西 延安

收稿日期: 2023年7月13日; 录用日期: 2023年8月4日; 发布日期: 2023年8月11日

摘要

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌的主要病理类型, 大部分患者就医时已是晚期, 其5年生存率约仅为15%。现阶段以免疫检查点抑制剂(Immune checkpoint inhibitor, ICI)作为代表的免疫治疗时代的到来为肺癌领域带来了革命性的突破, 显著延长了肺癌患者的生存时间, 已经成为非小细胞肺癌患者不可或缺的治疗手段。肺癌免疫治疗取得新突破的同时, 免疫检查点抑制剂在肺癌治疗领域也有了更深层次的研究, 因此, 本文总结了不同时期非小细胞肺癌免疫检查点抑制剂治疗的研究现状, 探讨了现阶段需应对的挑战, 并指出了未来的研究前景。

关键词

非小细胞肺癌, 免疫治疗, PD-L1抑制剂, 免疫检查点抑制剂

Research Status and Prospect of Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer

Nannan Yu, Hong Zhao*

Department of Oncology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jul. 13th, 2023; accepted: Aug. 4th, 2023; published: Aug. 11th, 2023

Abstract

Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the main pathological type of lung cancer, most patients with

*通讯作者。

NSCLC are in advanced stage when they seek medical treatment, and their 5-year survival rate is only about 15%. The advent of the era of immunotherapy represented by immune checkpoint inhibitor (ICI) has brought a revolutionary breakthrough in the field of lung cancer, significantly extending the survival time of lung cancer patients, and has become an indispensable treatment for non-small cell lung cancer patients. With new breakthroughs in lung cancer immunotherapy, immune checkpoint inhibitors have also been further studied in the field of lung cancer treatment. Therefore, this review summarizes the research status of immune checkpoint inhibitors for NSCLC in different periods, discusses the challenges to be met at present, and points out the future research prospects.

Keywords

Non-Small Cell Lung Cancer, Immunotherapy, PD-L1 Inhibitors, Immune Checkpoint Inhibitors

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

恶性肿瘤是目前威胁我国居民死亡的首要病因,根据 2022 年国家肿瘤临床研究最新发表的研究数据显示:肺癌是一个全球性的健康问题,肺癌在全国不同地区的发病率占恶性肿瘤首位,在我国,无性别差异,肺癌的发病率及死亡率均居所有恶性肿瘤首位。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌的主要病理类型,占有肺癌的 75%~85%,大多数早期肺癌因为缺乏临床表现而错过了最佳治疗时机,预后较差[1] [2]。为了延长患者的生存时间、改善其生存质量,多年来对治疗策略进行着不断的探索,目前,NSCLC 治疗策略的选择越来越多。晚期 NSCLC 的靶向治疗首先改变了肺癌以往的治疗模式,显著提高了驱动基因阳性患者的生存时间及生活质量[3],近十年来,免疫疗法也取得了重大的创新,不仅使驱动基因阴性的这部分患者取得巨大获益,而且也在非小细胞肺癌及小细胞肺癌的治疗领域取得巨大突破。

肿瘤免疫治疗,以免疫检查点抑制剂(Immune checkpoint inhibitor, ICIs)的研究最为成熟,临床应用最为广泛。免疫检查点作为一类免疫抑制性的分子在正常机体中调节免疫反应,可避免正常组织的过度炎症损伤,但免疫检查点的这一调节作用在肿瘤的发生、发展过程中,成为免疫逃逸的主要原因之一,躲避了机体免疫对肿瘤的杀灭和清除。免疫检查点抑制剂治疗就是通过共抑制或共刺激信号一系列途径以调节 T 细胞活性来增强机体的免疫能力进而对肿瘤细胞发动攻击以杀伤肿瘤细胞[4]。在免疫逃逸机制的探索中,程序性细胞死亡蛋白 1 (PD-1)/程序性死亡配体 1 (PD-L1)抑制剂单药治疗及其与化疗药物联合治疗已成为中国晚期 NSCLC 的标准治疗方案。在中国临床肿瘤学会的 NSCLC 指南中,新辅助化学免疫治疗和辅助免疫治疗将被批准用于可切除的 NSCLC、推荐对放疗化疗后局部晚期 NSCLC 进行免疫巩固治疗,同时,ICIs 单药治疗或其与化疗、抗血管生成或其他形式的 ICI 联合治疗使晚期 NSCLC 患者的标准治疗的选择得到扩展。目前上市的免疫检查点抑制剂主要是 CTLA-4 抑制剂和 PD-1 抑制剂,其中 PD-1 抑制剂包括 PD-1 抗体(PD-1 抑制剂)和 PD-L1 抗体(PD-L1 抗体) [5]。免疫治疗研究进展迅速,为了给患者带来更大的生存获益,免疫药物也不断调整和优化治疗策略:治疗模式的转变、不同药物联合的研究等,目前,新靶点药物的研发和生物标志物的探索是大家关注的热点问题,本文以非小细胞肺癌免疫检查点

抑制剂治疗的研究进展进行综述, 探讨当前的挑战, 并展望下一步研究方向。

2. 可手术 NSCLC 新辅助免疫治疗研究进展

2.1. 新辅助治疗的作用

新辅助治疗简单来说就是在手术之前进行的抗肿瘤治疗。新辅助治疗的作用: 一、为无条件的手术患者提供了手术的可能性; 二、缩小原发病灶、减少淋巴结的转移、减小或消灭转移的癌灶, 降低肿瘤的分期, 缩小了切除的范围, 提高手术的切除率; 三、提高了手术安全性; 四、降低了术后肿瘤的复发和转移风险, 使患者获得治愈可能的最佳治疗; 五、患者对新辅助治疗的敏感性可指导复发高危人群的辅助治疗方案的选择[6]; 然而新辅助治疗也有不利的一面: 一、患者对新辅助治疗不敏感可能会延误手术, 导致肿瘤无法切除或出现远处转移; 二、新辅助治疗的副作用增加手术或者其他治疗并发症的风险; 三、新辅助治疗缺乏准确的分期; 四、有些新辅助治疗同样可增加肿瘤的耐药性。根据不同的肿瘤类型和病人的实际情况采用不同的新辅助治疗措施。病理缓解(包括主要病理缓解(MPR)和完全病理缓解(pCR))在新辅助化疗的临床试验中被用作预测生存获益的替代终点, 既往新辅助化疗的研究提示与单独手术相比, 术前化疗可显著提高可切除 NSCLC 的总生存率, 但新辅助化疗的 pCR 率仅为 2%~15%, 联合放疗的新辅助治疗并不能显著的提高 pCR [7]。近年来, 非小细胞肺癌新辅助治疗发展迅速, 目前多项以免疫检查点抑制剂为基础的方案作为早中期 NSCLC 新辅助治疗的研究已经完成入组并公布了初步结果。

2.2. 新辅助免疫单药治疗研究现状

CheckMate159 研究[8]作为全球首个 NSCLC 新辅助免疫治疗的临床研究具有里程碑式的意义, 这是一项针对 I-III A 期可手术的 NSCLC 患者, 以纳武利尤单抗作为新辅助治疗的小样本 II 期研究, 共入组 20 例患者术前接受两周期的新辅助治疗, 2018 已经公布该研究的安全性(药物相关不良事件)和可行性(手术无延期, 手术切除的可行性), 在 2022 年 ASCO 大会上公布了该研究 5 年的长期随访结果, 显示新辅助纳武利尤单抗单药免疫治疗获益的长期性和稳定性, 3 年无复发生存率(RFS) 65%、3 年总生存(OS)率 85%, 5 年 RFS 率 60%、5 年 OS 率 80%。3 年以后的复发和生存数据非常稳定, 反映了新辅助纳武利尤单抗单药免疫治疗的持久获益, 很大程度上增加了新辅助免疫治疗 + 根治性手术切除彻底治愈肺癌的可能性。LCMC3 研究[9]评估阿替利珠单抗单药新辅助用于 IB-III A 期 NSCLC 患者的疗效和安全性, 2020 年世界肺癌大会更新的 LCMC3 的中期数据显示: 159 例患者数据中, 阿替利珠单抗新辅助治疗后 pCR 率为 7%, MPR 率为 21%, 92%的患 III A 者完全切除。II 期研究 JCSE01.10 [10], 给予 IA 期-III B 期 NSCLC 患者信迪利单抗单药新辅助治疗初步数据显示, 在 37 例接受根治性手术的患者中, MPR 达到 40.5% (15 例), 患者达到 pCR 达到 16.2% (6 例)。目前多项研究已表明新辅助免疫单药治疗的有着较高的 MPR 率, 约为 17%~45%, 安全性方面未显示延误手术时机, 并且相关不良反应也在可耐受范围。

2.3. 新辅助免疫双药联合治疗研究现状

新辅助 PD-1/PD-L1 抑制剂联合细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)抑制剂的 NEOSTAR 研究[11]针对 I-III A 期的可切除 NSCLC 患者, 随机接受纳武利尤单抗或者纳武利尤单抗 + 伊匹木单抗作为新辅助治疗, 在入组的 44 例患者中单药治疗和联合治疗的人数分别是 21 和 23 人。研究结果示: 34 例患者接受了手术切除, MPR 率单药组和双免组分别为 17% (4/21) 和 29% (6/16); pCR 率单药组和双免组分别为 9% (2/21)和 21% (4/16)。在该研究中两组的不良反应未见明显差异, 新辅助双免治疗的免疫毒性还需进一步探索。

2.4. 新辅助免疫联合化疗治疗研究现状

免疫联合化疗方案是目前 NSCLC 新辅助免疫治疗开展较多的临床试验, 这些研究显示: 相较新辅助免疫单药治疗, 联合化疗有更高的 MPR 率。NADIM 研究[12]给予可切除的 IIIA 期 NSCLC 患者化疗 + 纳武利尤单抗新辅助治疗 + 手术 + 免疫单药辅助治疗 1 年, MPR 率和 pCR 率分别达 82.9%和 63.4%, 降期率达 93%, 18 个月 PFS 和 OS 分别达 81%和 91%。Checkmate-816 研究[13]结果进一步证明了免疫 + 化疗新辅助治疗可手术 NSCLC 的获益, 降低疾病进展、复发或死亡风险达 37%, pCR 率为 24%, 显著高于新辅助化疗组的 8.9%和 2.2%。基于此纳武利尤单抗 + 化疗成功获批新辅助治疗的适应证。

2.5. NSCLC 新辅助免疫治疗当前应解决的困惑

已有的临床研究表明了新辅助免疫治疗对局部晚期 NSCLC 患者发挥着巨大的作用, 对于可手术患者新辅助治疗联合手术可作为治疗的选择之一, 但仍面临着很多困惑有待进一步研究: 一、免疫治疗联合化疗的相关机制需要基础研究的深究; 二: 新辅助免疫联合化疗的治疗剂量: 减量还是常规剂量; 三: 治疗模式: 联合治疗、同一疗程化疗后行免疫治疗或数程化疗后序贯免疫治疗; 四: 新辅助治疗周期多久行手术; 五: 新辅助免疫治疗对手术有哪些负面影响; 六: 是否存在可筛选出高获益人群、预示免疫副反应发生的生物标记物。这些挑战都是当前应解决的研究热点。

3. NSCLC 患者术后辅助免疫治疗研究进展

III 期 Impower010 研究[14]首个证实辅助免疫治疗可为 PD-L1 $\geq 1\%$ II~IIIA 期 NSCLC 带来获益, 2022 年世界肺癌大会上公布给研究的数据分析, 在 II~IIIA 期 NSCLC 亚组中, 接受阿替利珠单抗治疗的患者中位 DFS 显著高于接受 BSC 治疗的患者(42.3 个月 vs. 35.3 个月, $P = 0.02$), 将 3 年 DFS 率提高 12%。随访时间增加 13 个月的 OS 数据显示, 两组 3 年 OS 率分别是 82.1% vs 78.9%, 5 年 OS 率分别是 76.8% vs 67.5%。研究表明获益在 PD-L1 阳性特别是 $\geq 50\%$ 的患者中尤为明显, 而对 PD-L1 于 1%~49%的患者未带来明显改善。辅助化疗将术后 NSCLC 患者的 5 年 OS 提高了 5%, 而免疫辅助治疗将 PD-L1 $\geq 1\%$ II~IIIA 期患者的 5 年 OS 率提高了 9.3%, 可见是一大进步, 基于以上结果, 美国食品药品监督管理局(FDA)和中国国家药品监督管理局(NMPA)批准, 用于治疗 PD-L1 $\geq 1\%$ 的 II~IIIA 期 NSCLC 在手术和含铂辅助化疗后的辅助治疗适应证。但 PD-L1 表达是否可作为分层标志物, 以及对于 PD-L 11%~49%的患者是否应用免疫辅助治疗仍是有待解决的问题, 研究仍需继续随访, 待 DFS 和 OS 的最终结果, 循环肿瘤 DNA (ctDNA)和微小残留病(MRD)检测在辅助治疗和最大获益人群选择、未来选择更加精准的辅助治疗模式中可发挥重要作用。

4. 不可手术局晚期 NSCLC 免疫治疗研究进展

III 期 NSCLC 其异质性强、跨度较大, 涵盖所有的肿瘤 T 分期和淋巴结 N 分期, 包括 IIIA、IIIB 和 IIIC 期, 从而导致疾病的预后和治疗方式有较大的差异, 此期的规范治疗方案是同步放化疗(concurrent chemoradiation therapy, cCRT)或者序贯放化疗(sequential chemoradiation therapy, sCRT)。ICIs 的深入研究改变了 III 期不可手术患者的治疗格局。III 期 NSCLC 的多中心 PACIFIC 研究[15]首次证实 cCRT 或 sCRT 后免疫巩固治疗可延长 III 期不可手术切除 NSCLC 患者的生存时间, 开启了 III 期 NSCLC 的免疫时代, 5 年的随访数据显示[16]: 同步放化疗后度伐利尤单抗组患者的中位总生存期(OS)和中位无进展生存期(PFS)分别达 47.5 个月和 16.9 个月, 且度伐利尤单抗组与安慰剂组的中位 PFS 是 16.9 个月 vs 5.6 个月, 度伐利尤单抗组中位总生存期提高了超过 18 个月, 且免疫治疗组中超过 40%的患者 OS > 5 年[17]。III 期随机双盲、安慰剂对照研究 GEMSTONE-301 [18]显示: 舒格利单抗组和安慰剂组中位 PFS 是 9.0 个月

vs 5.8 个月, 舒格利单抗将疾病进展和死亡风险降低了 36%, 舒格利单抗组和安慰剂组的 12 个月 PFS 率为 45.4% vs 25.6%, 此研究评估了舒格利单抗作为巩固治疗在同步或者序贯化疗后疾病未进展、III 期不可切除 NSCLC 患者中的有效性和安全性, 证实了 cCRT 和 sCRT 患者接受免疫治疗是可获益的, 舒格利单抗填补了序贯化疗后无有效治疗方案的空白。因此, 舒格利单抗在国内获批用于接受以铂类药物为基础的同步或者序贯化疗后疾病未进展、III 期不可切除 NSCLC 患者的有效巩固手段。基于 PACIFIC 研究和 GEMSTONE-301 两项大型 III 期随机对照临床研究, 确立了 cCRT 和 sCRT 接受免疫治疗模式在 III 期不可切除 NSCLC 患者的治疗地位。扩大人群比例的 KEYNOTE-799 研究[19]两年的随访结果显示不论 PD-L1 状态及组织学类型, 同步化疗后接受免疫治疗均表现出强大的疗效(对 $TPS < 1\%$ 和 $TPS \geq 1\%$ 的患者, 队列 A 和队列 B 的 ORR 分别是 66.7%与 77.3% vs 78.6%与 72.5%), 两队列患者的 >2 年的持续缓解都可达到 60%以上, 2 年的 PFS 率分别为 55.3%和 60.6%, 2 年的 OS 率分别达 64.3%和 71.2%, 不良反应安全可控。综上, KEYNOTE-799 研究扩大了同步化疗后免疫治疗的获益人群, 显示了强大且持久的杀伤肿瘤疗效, 且安全可控。DETERRED 研究[20]评估了同步化疗后接受阿替利珠单抗治疗不可切除的 III 期 NSCLC 的安全性和可行性, 不良反应的发生率与 PACIFIC 研究相当。一些更大规模的同步化疗联合免疫治疗的 III 期临床试验正在进行中, 有 PACIFIC2 研究(度伐利尤单抗联合 cCRT) [21]、KEYLYNK-012 研究(帕博利珠单抗联合 cCRT) [22]和 Checkmate73L 研究(纳武利尤单抗联合 cCRT) [23]等。当前, 免疫同步化疗治疗尚处于早期探索阶段, 多数研究报道仅限于安全性及近期疗效方面的评估, 面对 III 期 NSCLC 这一组异质性高的肿瘤, 如何选择免疫治疗时机和免疫应用时长, 是否需要联用其他治疗方案等问题都是现阶段临床面临的挑战, 这就需要临床医生外科、肿瘤科、放疗科、胸外科等多科室配合起来, 对每一例此期患者开展多学科诊治(MDT)及全程化管理, 使更多的患者受益, 实现高质量生存[24]。

5. 晚期 NSCLC 免疫治疗研究进展

随着对免疫逃逸机制认识的不断加深, 免疫治疗在临床中的应用取得了很大的突破, 对于驱动基因阴性的 NSCLC, 现免疫治疗(PD-1/PD-L1 单抗单药给其联合治疗)已实现成为一线治疗的跨越。目前, 用于治疗非小细胞肺癌的 ICI 包括: 纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、阿替利珠单抗、度伐利尤单抗、舒格利单抗、替雷利珠单抗、卡瑞利珠单抗和信迪利单抗。

5.1. 免疫单药治疗的研究进展

相比化疗, 免疫单药治疗已被多项研究证明有显著的 OS 获益: KEYNOTE024 研究[25]率先证实了针对 PD-L1 $\geq 50\%$ 且 EGFR/ALK 野生型的晚期 NSCLC 患者, 帕博利珠单抗相较化疗显著延长 PFS (10.3 vs 6.0 个月, $HR = 0.50$)和 OS (30 vs 14.2 个月, $HR = 0.63$), 客观缓解率显著提高(44.8% vs 27.8%), 且不良事件发生率比化疗组更低[26]; 相继的 KEYNOTE-042 研究[27]扩大了获益人群, 基于此 NMPA 已于 2019 年批准帕博利珠单抗的一线适应症(PD-L1 $\geq 1\%$ 的晚期 NSCLC); 基于 III 期的 IMPOWER110 研究[28] [29], 阿替利珠单抗于 2021 年 NMPA 批准应用于 PD-L1 高表达($TC \geq 50\%$)或 $IC \geq 10\%$ 的野生型 NSCLC 患者一线治疗; 基于 EMPOWER-LUNG1 [30], 2021 年 FDA 批准西米普利单抗用于 PD-L1 高表达的驱动基因阴性的 NSCLC 患者; 由吴一龙教授牵头的全国多中心研究 CTONG2004-ADV [31]评估卡瑞利珠单抗用于 NSCLC 的有效性和安全性, 于 2023 年发表结果示: 6 个月的 PFS 和 OS 发生率为 73% vs 93.1%, 从真实临床实践角度证实了更广泛 NSCLC 人群从卡瑞利珠单抗中获益。

5.2. 免疫联合化疗的研究进展

多项研究证实免疫联合化疗相比单纯化疗有更显著的获益: 基于帕博利珠单抗联合化疗的

KEYNOTE189 研究[32] (ORR47.6% vs 18.9%, $P < 0.0001$; PFS8.8 vs 4.9 个月, $HR = 0.52$)、卡瑞利珠单抗联合化疗的 CAMELIII 期研究[33] (PFS11.3 vs 8.3 个月, $HR = 0.60$, $P = 0.0001$; OS27.9 vs 20.5 个月, $P = 0.0117$)、信迪利单抗联合化疗的 ORIENT-11 研究[34] (PFS8.9 vs 5.0 个月, $P < 0.00001$; ORR51.9% VS 29.8%, $P = 0.00003$)、替雷利珠单抗联合免疫的 RATIONALE304 研究[35] (PFS9.7 vs 7.6 个月; ORR57.4% VS 36.9%), 2021 年更新了晚期 NSCLC 免疫联合化疗的指南, 现帕博利珠单抗、卡瑞利珠单抗、信迪利单抗、替雷利珠单抗均已被 NMPA 批准联合培美曲塞 + 卡铂应用于 EGFR/ALK 阴性的晚期非鳞癌 NSCLC 的一线治疗; GEMSTONE-302 研究[36]结果示相较单纯化疗, 舒格利单抗联合化疗使患者明显获益, 且不论 PD-L1 表达状态如何, 基于此已将此方案向 NMPA 提出上市申请。基于 CAMEL-sq 研究[37], 卡瑞利珠单抗联合卡铂 + 紫杉醇(或白蛋白紫杉醇)获批上市应用于晚期非鳞癌 NSCLC 一线治疗。IMPOWER130 研究[38]结果, 针对 EGFR/ALK 阴性的晚期 NSCLC, 阿替利珠单抗联合化疗相较单纯化疗显著延长 PFS (7.0 vs 5.5 个月, $HR = 0.64$, $P < 0.0001$)和 OS (18.6 vs 13.9 个月, $HR = 0.79$, $P = 0.033$), 因此, FDA 也将阿替利珠单抗联合白蛋白紫杉醇 + 卡铂用于 EGFR/ALK 阴性的晚期 NSCLC 的一线治疗。针对晚期鳞癌 NSCLC 患者, 基于 KEYNOTE407 研究[39]、RATIONALE307 研究[40], 帕博利珠单抗、替雷利珠单抗联合卡铂 + 紫杉醇(或白蛋白紫杉醇)均已被 NMPA 获批上市; 信迪利单抗联合吉西他滨 + 铂类方案也经 ORIENT-12 研究[41]获批上市。

5.3. 双免疫联合治疗的研究进展

Checkmate-227 研究[42]的 Ia 部分显示: CTLA-4 (伊匹木单抗)联合 PD-L1 (纳武利尤单抗)相较化疗 OS 和 PFS 获得显著获益(OS17.1 vs 14.9 个月, $HR = 0.79$, $P = 0.007$; PFS5.1 vs 5.6 个月), 首次证实了 CTLA-4 联合 PD-L1 在晚期 NSCLC 的可行性, 基于此, FDA 将此方案获批用于转移性 NSCLC PD-L1 $\geq 1\%$ 且驱动基因阴性患者的治疗, 填补了肺癌双免疗法一线治疗的空白; 去年 ASCO 会议上, 5 年生存随访数据显示, 无论 PD-L1 表达状态如何, 大于 40%的应答者维持超过了 5 年、大部分患者在治疗停止后大于 3 年未进行治疗; 且与化疗相比, 双免联合治疗组患者取得了长期、持久、有效的临床获益: 5 年 OS 率双免组与化疗组分别为 24%与 14% (PD-L1 $\geq 1\%$)、19%和 7% (PD-L1 $< 1\%$); 中位 DOR 双免组与化疗组分别为 24.5 和 6.7 个月 (PD-L1 $\geq 1\%$)、19.4 和 4.8 个月 (PD-L1 $< 1\%$), Checkmate-227 研究的长期随访结果[43]进一步稳固了双免在晚期 NSCLC 一线治疗的地位。

5.4. 免疫双药联合化疗的研究进展

CheckMate9LA 研究[44], 是给予未曾接受系统治疗的晚期 NSCLC 患者纳武利尤单抗 + 伊匹木单抗 + 2 个周期的化疗对比单纯化疗的研究方法, 结果显示双免联合化疗显著延长了 PFS (中位 6.7 vs 5.0 个月, $HR = 0.68$)和 OS (中位 15.6 vs 10.9 个月, $HR = 0.66$), 且无论 PD-L1 表达水平及组织学类型(鳞癌或者腺癌)如何, 双免加 2 周期的化疗均有显著的临床获益, 基于此 FDA 将纳武利尤单抗 + 伊匹木单抗 + 2 个周期的化疗一线用于晚期或者复发的 NSCLC 的治疗。2021 年国际肺癌研究协会(IASLC)世界肺癌大会(WCLC)公布了此研究的事后分析, 评估了双免联合化疗对于化疗在脑转移患者中提供了持久的生存获益, ORR 为 39% vs 20%, 中位 PFS 为 13.5 vs 4.6 个月, 并且联合治疗组和化疗组中发生任何级别的相关不良反应分别为 22%和 10%, 大部分在 1~2 级, 在耐受范围内。另外, 全球、三臂、随机、开放的 III 期临床研究 POSEIDON 展现了针对转移性 NSCLC 的疗效更佳的免疫联合治疗模式[43]: PD-L1 单抗度伐利尤单抗 + 化疗的基础上, 加上 CTLA-4 单抗 Tremelimumab, 研究结果示: D + CT 组和 CT 组的中位 PFS 为 5.5 vs 4.8 个月, 12 个月的 PFS 率为 24.4% vs 13.1%; T + D + CT 组和 CT 组的 PFS 为 6.2 vs 4.8 个月, 12 个月的 PFS 率为 26.6% vs 13.1%, 两组的中位 OS 为 14 vs 11.7 个月, 24 个月的 OS 率为 32.9% vs 22.1%;

亚组分析中, 无论 D+CT 组对比 CT 组还是 T+D+CT 组对比 CT 组, 都观察到了与 ITT 人群一致的获益趋势。在缓解率中位 DOR 方面: T+D+CT 组、D+CT 组、CT 组分别为 9.5、7.0 和 5.1 个月; 安全性相关不良事件发生率, T+D+CT 组、D+CT 组、CT 组三组为 92.7% vs 88.6% vs 89.5%。该研究评估了度伐利尤单抗 + Tremelimumab + 化疗(D+T+CT)、度伐利尤单抗 + 化疗(D+CT)与单纯化疗(T)一线治疗转移性 NSCLC 的疗效与安全性, 显示相比 CT 组, D+CT 组明显改善了患者的 PFS, 可观察到明显的 OS 获益趋势, 但无统计学差异; T+D+CT 组相比 CT 组 PFS 和 OS 显著改善; D+T+CT 组的安全耐受性良好; 研究示针对转移性 NSCLC 患者, 在 Tremelimumab 加入 D+CT 可在安全性可控的前提下带来生存获益, 基于此项研究, FDA 于 2022 年 11 月批准该治疗模式适用于对 EGFR 野生型、ALK 阴性的转移性 NSCLC 成年患者的一线治疗。

5.5. 免疫联合抗血管生成药物的研究进展

肿瘤的生长、浸润、复发和转移离不开肿瘤的新生血管, 抗血管生成药物可参与肿瘤微环境的血管重构、阻断新生血管的形成、调节免疫细胞对肿瘤细胞的清除作用、还可逆转肿瘤微环境的免疫抑制作用; 免疫检查点抑制剂也是通过调节肿瘤微环境的免疫作用发挥抗肿瘤作用, 使受抑制的免疫细胞活化, 增强识别杀伤肿瘤细胞; 抗血管生成药物与免疫检查点抑制剂均可调节肿瘤 TME, 存在着潜在的协同作用[45] [46]。

Impower150 研究[47]完成了免疫联合抗血管生成药物一线治疗晚期非鳞状 NSCLC 的突破。该研究将纳入研究的 1202 例患者(含 EGFR 或 ALK 突变)按 1:1 随机分组分别给予阿特珠单抗 + 卡铂 + 紫杉醇治疗(ACP 组 402 例)、阿特珠单抗 + 贝伐珠单抗 + 卡铂 + 紫杉醇治疗(ABCP 组 400 例)、贝伐珠单抗 + 卡铂 + 紫杉醇治疗(BCP 组 400 例)。研究结果显示, EGFR/ALK 阴性患者中, 相较于 BCP 组, ABCP 组 PFS 和 OS 显著获益(中位 PFS: 8.3 个月 vs 6.8 个月, HR = 0.62, P < 0.001; 中位 OS: 19.5 vs 14.7 个月, HR = 0.78, P = 0.02); 全部患者中, ABCP 组相较 BCP 组, PFS 和 OS 显著延长(中位 PFS: 8.4 vs 6.8 个月; 中位 OS: 19.8 vs 14.9 个月), ORR 和 DoR 也优于 BCP 组(ORR: 56% vs 40%; DoR: 11.5 vs 6.0 个月)。在亚组分析中, 在安全性方面, 两组治疗相关不良反应发生率未见明显差异, 且没有出现新的不良反应。基于此研究结果, ABCP 四药联合方案已被 FDA 和 EMA 获批成为非鳞 NSCLC 的一线治疗适应症; LEAP-007 研究[48]显示了帕博利珠单抗联合仑伐替尼与单免治疗 PD-L1TPS \geq 1% 的 NSCLC 的显著获益, ORR 分别为 40.3% 和 27.7%, PFS 为 6.6 vs 4.2 个月, OS 显示差异无统计学意义(14.1 vs 16.4 个月, P = 0.797); 多种抗血管生成药与免疫联合治疗方案不断研究, 期待研究结果的呈现, 例如 LEAP-006 研究[49] (对比帕博利珠单抗 + 化疗的基础上联合或不联合仑伐替尼), 此外、打算开启“去化疗”的模式, 这种“去化疗”模式是否强于 IMPower150 研究的方案则有待更多研究的证实, 例如 SHR-1210-II-202 研究[50] (评估卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼)、AK105-301 研究[51] (安罗替尼联合派安普利单抗), 因此免疫联合抗血管生成药物的联合方案依旧是接下来免疫治疗研究的重要发展方向。

6. 免疫治疗前景与展望

6.1. 免疫联合其他免疫检查点抑制剂

PD-1/PD-L1 抑制剂目前已经应用于肺癌治疗的全过程, 从早期新辅助治疗到晚期姑息治疗、从后线到一线。但是对于既往免疫治疗后耐药的患者, 怎么逆转耐药是当前临床比较关注的点, 现发现解决免疫耐药的其中一个方法是: 探索新的靶点。

6.1.1. 淋巴细胞活化基因-3 (LAG-3)抑制剂

在长期慢性抗原刺激状态下, LAG-3 是一种激活的 CD4+ 和 CD8+T 细胞上表达的共抑制受体[52],

FDA 基于 RELATIVITY-047 研究[53]批准了第三种免疫检查点抑制剂即以 LAG-3 为靶点抑制剂: relatlimab 联合纳武利尤单抗治疗晚期黑色素瘤, 正在进行的 II 期临床试验 RELATIVITY-104 研究[54]用于评估 relatlimab 联合纳武利尤单抗及化疗治疗晚期 NSCLC 的疗效和安全性, 结果值得期待。LAG-3 是新发现的第三种抑制性检查点, 是肿瘤治疗中极具发展前景的靶点。但是目前, 对 LAG-3 的认识特别有限, 许多问题例如 LAG-3 的信号转导机制、其复杂的配体等都没有得到解答。

6.1.2. 有免疫球蛋白和 ITIM 结构域的 T 细胞免疫受体(TIGIT)抑制剂

TIGIT 在天然杀伤(natural killer, NK)细胞和肿瘤浸润细胞 T 细胞上高度表达, TIGIT 抑制剂通过抑制 NK 细胞的细胞毒性作用, 特异性的增强 T 细胞的抗肿瘤作用发挥抗肿瘤作用[55]。CITYSCAPE 研究[56]评估了 TIGIT 单抗 tiragolumab 联合与不联合阿替利珠单抗一线治疗 EGFR/ALK 野生型且 PD-L1TPS $\geq 1\%$ 的不可手术切除的晚期或转移性 NSCLC 的疗效和安全性, 研究结果示: 研究结果显示双免疫联合治疗较单药延长 PFS 和 OS, 分别是 PFS: 5.6 vs 3.9 个月, OS: 23.2 vs 14.5 个月, 尤其 PD-L1TPS $\geq 50\%$ 的患者获益更明显(PFS: 16.6 vs 4.1 个月; OS: NR vs 12.8 个月)。TIGIT 作为又一新型免疫检查点, 目前对其研究正处于活跃状态, 期待更多研究数据以明确其在 NSCLC 患者中的治疗价值。

6.1.3. 其他免疫检查点抑制剂

除了以上检查点抑制剂, 目前临床研究发现多种新的免疫检查点[57], 其抑制剂正在如火如荼的探索中, 有 TIM-3、VISTA、CD73、B7-H3、B7-H4、NKG2、PVRIG 等, 但是目前尚无应用在晚期 NSCLC 患者的临床研究数据。

6.2. 肿瘤免疫治疗双/三特异性抗体

近年, 随着单抗肿瘤治疗药物在临床上陆续获批, 抗体的研究层层深入, 双、三特异性抗体(简称“双抗”/“三抗”)剂多特异性抗体的药物也陆续成为研究方向, 希望在增加靶标的基础上, 增强抗肿瘤有效性。多特异性抗体可同时与靶细胞、功能细胞(常为 T 细胞/NK 细胞)相互作用, 从而增强杀伤靶细胞的作用, 和单抗相比, 双抗、三抗等多特异性抗体增加了特异性抗原的结合位点, 有利于将药物精准的送至肿瘤部位, 增强了其结合特异性, 降低了脱靶毒性。目前相关研究处于起步阶段, 尚缺少在晚期 NSCLC 中应用的临床研究数据, 这将是未来肿瘤免疫治疗药物所需要研究的方向。

6.3. 新型的免疫治疗策略

细胞免疫疗法指分离自体或异体免疫细胞, 进行体外扩增、激活进行回输起到直接靶向识别或杀伤肿瘤或者激发机体免疫系统抗肿瘤的治疗方式, 目前研究主要展现了嵌合抗原受体 T 细胞和 NK 细胞(CAR-T 和 CAR-NK)在临床上的应用, CAR-T 中靶向 CD47、LunX 及 MAGE-AI 对肺癌细胞的杀伤作用[58], CAR-NK 主要是在血液系统肿瘤中取得较大进展[59]。据大量临床前研究结果示, 细胞免疫疗法有望成为治疗肿瘤的新突破。

溶瘤病毒(OV)是一类可以特异性选择感染和杀死肿瘤细胞, 但不损坏正常细胞的天然或者重组病毒[60], 到目前全球批准的 OV 药物有四种, 许多临床研究已证实 OV 疗法在安全性、有效性、给药方法及生产方面有了大步改善, 进一步明确 OV 药物可成为强有力的抗肿瘤的候选药物, 其凭借多项抗肿瘤优势, 有望成为肿瘤免疫治疗法中的新星。但 OV 单药无法使肿瘤治疗完全应答, 所以与 ICI 或细胞免疫疗法联合等方案是未来的重要发展方向。

癌症疫苗承载着无数人的希望, 是全人类共同的期望。肿瘤疫苗[61][62]是依靠肿瘤细胞的相关抗原激起人体内针对癌细胞的相关免疫系统, 达到识别、清除、杀灭癌细胞, 进而起到防癌、治癌目的的药物。Cimavax 疫苗是全球首个注册的用于晚期非小细胞肺癌的疫苗, 目前进入第二阶段临床试验, 但是

CimaVax 疫苗[63]不能阻止肿瘤的发展,更不能治愈癌症,仅启动了一种使癌细胞分裂受限制的机制,基于此机制将晚期肺癌转变成成为一种慢性疾病。02Vaxira 疫苗和 03CCL21-树突疫苗是通过刺激免疫系统抗肿瘤的两种 NSCLC 疫苗,但都在人体应用中的效果有限,期待未来研发出更多给人们带来希望的疫苗。

7. 结语

近几年,免疫治疗为非小细胞肺癌患者带来了新的生存希望,NSCLC 的免疫治疗进入了新的阶段,1) 针对可切除的 NSCLC 患者,新辅助免疫治疗和免疫辅助治疗在临床试验中展现出了良好的安全性和有效性;2) 同步或者序贯放疗后接受免疫治疗为不可手术的局部晚期 NSCLC 患者带来新的治疗格局;3) 对晚期 NSCLC 患者,PD-1/PD-L1 抑制剂的化疗联合方案成为无突变基因类型的一线标准治疗选择;4) PD-1/PD-L1 抑制剂与抗血管生成药物及化疗的联合也登上舞台;5) 除 PD-1/PD-L1 抑制剂外,其他的免疫检查点也在如火如荼地探索;肿瘤免疫治疗多抗的研究成为重点关注方向;6) 细胞免疫疗法、溶瘤病毒及癌症疫苗被寄予了厚望。

当前所面临着很多挑战,1) 免疫联合化疗,需要探索更多可有效应用于临床的生物标记物以筛选出最佳的获益人群、探索耐药机制并找出克服办法、有效管理免疫不良反应;2) 免疫联合抗血管药物,需要解决联合的剂量、“去化疗”模式优化的相关疑惑;3) 除新型免疫检查点抑制剂级不同的联合方案是丰富免疫治疗策略的重要发展方向;4) 加大肿瘤发生、发展等生长规律的基础研究以促进溶瘤病毒及癌症疫苗的发展。

综上所述,非小细胞肺癌免疫治疗进入新发展阶段,在给患者带来更多治疗选择、带来很大的生存希望,但是机遇总是与挑战结伴而行,期待更先进的医疗及实验设备、更先进的试验方法不断克服重重挑战,迎接精准的、个体化的免疫治疗的“3.0 时代”,早日实现癌症变慢病、让患者“带瘤生存”的目标。

基金项目

延安市市级科技计划联合项目(2022SLSFGG-138)。

参考文献

- [1] Barta, J.A., Powell, C.A. and Wisnivesky, J.P. (2019) Global Epidemiology of Lung Cancer. *Annals of Global Health*, **85**, Article No. 8. <https://doi.org/10.5334/aogh.2419>
- [2] Cao, W., Chen, H.-D., Yu, Y.-W., Li, N. and Chen, W.-Q. (2021) Changing Profiles of Cancer Burden Worldwide and in China: A Secondary Analysis of the Global Cancer Statistics 2020. *Chinese Medical Journal*, **134**, 783-791. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001474>
- [3] Alexander, M., Kim, S.Y. and Cheng, H. (2020) Update 2020: Management of Non-Small Cell Lung Cancer. *Lung*, **198**, 897-907. <https://doi.org/10.1007/s00408-020-00407-5>
- [4] Tocheva, A.S. and Mor, A. (2017) Checkpoint Inhibitors: Applications for Autoimmunity. *Current Allergy and Asthma Reports*, **17**, Article No. 72. <https://doi.org/10.1007/s11882-017-0740-z>
- [5] Mamdani, H., Matosevic, S., Khalid, A.B., Durm, G. and Jalal, S.I. (2022) Immunotherapy in Lung Cancer: Current Landscape and Future Directions. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 823618. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.823618>
- [6] 陈思, 赵泽锐, 龙浩. 新辅助免疫治疗及联合化疗在 NSCLC 中的研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2021, 24(4): 284-292.
- [7] Jiang, J., Wang, Y., Gao, Y., et al. (2022) Neoadjuvant Immunotherapy or Chemoimmunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Translational Lung Cancer Research*, **11**, 277-294. <https://doi.org/10.21037/tlcr-22-75>

- [8] Forde, P.M., Chaft, J.E., Smith, K.N., *et al.* (2018) Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **378**, 1976-1986. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716078>
- [9] Lee, J., Chaft, J., Nicholas, A., *et al.* (2019) P2.04-88 Surgical Outcomes of a Multicenter Phase II Trial of Neoadjuvant Atezolizumab in Resectable Stages IB-IIIB NSCLC: Update on LCMC3 Clinical Trial. *Journal of Thoracic Oncology*, **14**, S744. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.08.1593>
- [10] Tao, X., Li, N., Wu, N., *et al.* (2020) The Efficiency of ¹⁸F-FDG PET-CT for Predicting the Major Pathologic Response to the Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **47**, 1209-1219. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04711-3>
- [11] Cascone, T., William Jr., W.N., Weissferdt, A., *et al.* (2021) Neoadjuvant Nivolumab or Nivolumab plus Ipilimumab in Operable Non-Small Cell Lung Cancer: The Phase 2 Randomized NEOSTAR Trial. *Nature Medicine*, **27**, 504-514. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-01224-2>
- [12] Provencio, M., Nadal, E., Insa, A., *et al.* (2020) Neoadjuvant Chemotherapy and Nivolumab in Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer (NADIM): An Open-Label, Multicentre, Single-Arm, Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*, **21**, 1413-1422. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30453-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30453-8)
- [13] Forde, P.M., Spicer, J., Lu, S., *et al.* (2022) Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **386**, 1973-1985. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2202170>
- [14] Kenmotsu, H., Sugawara, S., Watanabe, Y., *et al.* (2022) Adjuvant Atezolizumab in Japanese Patients with Resected Stage IB-IIIA Non-Small Cell Lung Cancer (IMpower010). *Cancer Science*, **113**, 4327-4338. <https://doi.org/10.1111/cas.15564>
- [15] Antonia, S.J., Villegas, A., Daniel, D., *et al.* (2017) Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **377**, 1919-1929. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709937>
- [16] Antonia, S.J., Villegas, A., Daniel D., *et al.* (2018) Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *New England Journal of Medicine*, **379**, 2342-2350. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809697>
- [17] Spigel, D.R., Faivre-Finn, C., Gray, J.E., *et al.* (2022) Five-Year Survival Outcomes from the PACIFIC Trial: Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **40**, 1301-1311. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01308>
- [18] Zhou, Q., Chen, M., Wu, G., *et al.* (2020) GEMSTONE-301: A Phase III Clinical Trial of CS1001 as Consolidation Therapy in Patients with Locally Advanced/Unresectable (Stage III) Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Who Did Not Have Disease Progression after Prior Concurrent/Sequential Chemoradiotherapy. *Translational Lung Cancer Research*, **9**, 2008-2015. <https://doi.org/10.21037/tlcr-20-608>
- [19] Jabbour, S.K., Lee, K.H., Frost, N., *et al.* (2021) Pembrolizumab plus Concurrent Chemoradiation Therapy in Patients with Unresectable, Locally Advanced, Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: The Phase 2 KEYNOTE-799 Nonrandomized Trial. *JAMA Oncology*, **7**, 1351-1359. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.2301>
- [20] Augustyn, A., Adams, D.L., He, J., *et al.* (2021) Giant Circulating Cancer-Associated Macrophage-Like Cells Are Associated with Disease Recurrence and Survival in Non-Small-Cell Lung Cancer Treated with Chemoradiation and Atezolizumab. *Clinical Lung Cancer*, **22**, e451-e465. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2020.06.016>
- [21] 虞思来, 倪建俊, 朱正飞. 免疫治疗时代不可手术局部晚期非小细胞肺癌的治疗: 现状与展望[J]. 中国癌症杂志, 2022, 32(6): 487-498. <https://doi.org/10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.06.003>
- [22] Jabbour, S.K., Cho, B.C., Bria, E., *et al.* (2022) Rationale and Design of the Phase III KEYLYNK-012 Study of Pembrolizumab and Concurrent Chemoradiotherapy Followed by Pembrolizumab with or without Olaparib for Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clinical Lung Cancer*, **23**, e342-e346. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2022.04.003>
- [23] De Ruyscher, D., Ramalingam, S., Urbanic, J., *et al.* (2022) CheckMate 73L: A Phase 3 Study Comparing Nivolumab plus Concurrent Chemoradiotherapy Followed by Nivolumab with or without Ipilimumab Versus Concurrent Chemoradiotherapy Followed by Durvalumab for Previously Untreated, Locally Advanced Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clinical Lung Cancer*, **23**, e264-e268. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2021.07.005>
- [24] 高鸣, 周清, 吴一龙. 免疫时代下不可手术Ⅲ期非小细胞肺癌治疗变革[J]. 循证医学, 2022, 22(1): 23-29. <https://doi.org/10.12019/j.issn.1671-5144.2022.01.001>
- [25] Reck, M., Rodriguez-Abreu, D., Robinson, A.G., *et al.* (2021) Five-Year Outcomes with Pembrolizumab versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer with PD-L1 Tumor Proportion Score \geq 50%. *Journal of Clinical Oncology*, **39**, 2339-2349. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00174>
- [26] Reck, M., Rodriguez-Abreu, D., Robinson, A.G., *et al.* (2019) Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer with PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 537-546. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00149>
- [27] Mok, T.S.K., Wu, Y.-L., Kudaba, I., *et al.* (2019) 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. *Lancet*, **393**, 1819-1830. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32409-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32409-7)
- [28] Herbst, R.S., Giaccone, G., De Marinis, F., *et al.* (2020) Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *New England Journal of Medicine*, **383**, 1328-1339. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917346>
- [29] Liu, G., Kang, S., Wang, X. and Shang, F. (2021) Cost-Effectiveness Analysis of Atezolizumab versus Chemotherapy as First-Line Treatment for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer with Different PD-L1 Expression Status. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 669195. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.669195>
- [30] Gogishvili, M., Melkadze, T., Makharadze, T., *et al.* (2022) Cemiplimab plus Chemotherapy versus Chemotherapy Alone in Non-Small Cell Lung Cancer: A Randomized, Controlled, Double-Blind Phase 3 Trial. *Nature Medicine*, **28**, 2374-2380. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01977-y>
- [31] Xu, C.-R., Chen, Q., Zhou, C., *et al.* (2023) Effectiveness and Safety of Camrelizumab in Inoperable or Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients: A Multicenter Real-World Retrospective Observational Study (CTONG2004-ADV). *Translational Lung Cancer Research*, **12**, 127-140. <https://doi.org/10.21037/tlcr-22-852>
- [32] Gandhi, L., Rodriguez-Abreu, D., Gadgeel, S., *et al.* (2018) Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **378**, 2078-2092. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005>
- [33] Zhou, C., Chen, G., Huang, Y., *et al.* (2021) 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. *The Lancet Respiratory Medicine*, **9**, 305-314. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30365-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30365-9)
- [34] Yang, Y., Wang, Z., Fang, J., *et al.* (2020) 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). *Journal of Thoracic Oncology*, **15**, 1636-1646. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.07.014>
- [35] Lu, S., Wang, J., Yu, Y., *et al.* (2021) Tislelizumab plus Chemotherapy as First-Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous NSCLC (RATIONALE 304): A Randomized Phase 3 Trial. *Journal of Thoracic Oncology*, **16**, 1512-1522. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.05.005>
- [36] Li, W. and Wan, L. (2022) Cost-Effectiveness Analysis of Sugemalimab vs. Placebo, in Combination with Chemotherapy, for Treatment of First-Line Metastatic NSCLC in China. *Frontiers in Public Health*, **10**, Article 1015702. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1015702>
- [37] Ren, S., Chen, J., Xu, X., *et al.* (2022) Camrelizumab plus Carboplatin and Paclitaxel as First-Line Treatment for Advanced Squamous NSCLC (CameL-Sq): A Phase 3 Trial. *Journal of Thoracic Oncology*, **17**, 544-557. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.11.018>
- [38] West, H., McCleod, M., Hussein, M., *et al.* (2019) Atezolizumab in Combination with Carboplatin plus Nab-Paclitaxel Chemotherapy Compared with Chemotherapy Alone as First-Line Treatment for Metastatic Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer (Impower130): A Multicentre, Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **20**, 924-937. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30167-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30167-6)
- [39] Paz-Ares, L., Luft, A., Vicente, D., *et al.* (2018) Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **379**, 2040-2051. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810865>
- [40] Wang, J., Lu, S., Yu, X., *et al.* (2021) 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 Oncology*, **7**, 709-717. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.0366>
- [41] Zhou, C., Wu, L., Fan, Y., *et al.* (2021) Sintilimab plus Platinum and Gemcitabine as First-Line Treatment for Advanced or Metastatic Squamous NSCLC: Results from a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial (ORIENT-12). *Journal of Thoracic Oncology*, **16**, 1501-1511. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.04.011>
- [42] Hellmann, M.D., Paz-Ares, L., Bernabe Caro, R., *et al.* (2019) Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **381**, 2020-2031. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910231>
- [43] Brahmer, J.R., Lee, J.-S., Ciuleanu, T.-E., *et al.* (2023) Five-Year Survival Outcomes with Nivolumab plus Ipilimumab versus Chemotherapy as First-Line Treatment for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer in CheckMate 227. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 1200-1212. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01503>
- [44] Paz-Ares, L., Ciuleanu, T.-E., Cobo, M., *et al.* (2021) 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. *The Lancet Oncology*, **22**, 198-211. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30641-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30641-0)
- [45] Liang, H. and Wang, M. (2019) Prospect of Immunotherapy Combined with Anti-Angiogenic Agents in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Management and Research*, **11**, 7707-7719.

- <https://doi.org/10.2147/CMAR.S212238>
- [46] Huang, Y., Kim, B.Y.S., Chan, C.K., *et al.* (2018) Improving Immune-Vascular Crosstalk for Cancer Immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*, **18**, 195-203. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.145>
- [47] Socinski, M.A., Jotte, R.M., Cappuzzo, F., *et al.* (2018) Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Non-squamous NSCLC. *New England Journal of Medicine*, **378**, 2288-2301. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716948>
- [48] Chen, S., Wu, Z., Shi, F., *et al.* (2022) Lenvatinib plus TACE with or without Pembrolizumab for the Treatment of Initially Unresectable Hepatocellular Carcinoma Harbouring Pd-L1 Expression: A Retrospective Study. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **148**, 2115-2125. <https://doi.org/10.1007/s00432-021-03767-4>
- [49] 董琳, 刘欣, 鲁海玲. 晚期非小细胞肺癌抗血管生成治疗联合免疫检查点抑制剂的研究进展[J]. 实用肿瘤学杂志, 2022, 36(4): 351-355. <https://doi.org/10.11904/j.issn.1002-3070.2022.04.011>
- [50] Ren, S., He, J., Fang, Y., *et al.* (2022) Camrelizumab plus Apatinib in Treatment-Naive Patients with Advanced Non-squamous NSCLC: A Multicenter, Open-Label, Single-Arm, Phase 2 Trial. *Clinical and Research Reports*, **3**, Article ID: 100312. <https://doi.org/10.1016/j.jto.2022.100312>
- [51] 崔广华, 杨宇. 安罗替尼在晚期恶性肿瘤治疗中的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(16): 3032-3036. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-4992.2022.16.034>
- [52] Maruhashi, T., Sugiura, D., Okazaki, I.M. and Okazaki, T. (2020) LAG-3: From Molecular Functions to Clinical Applications. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **8**, e001014. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001014>
- [53] Zhao, B.-W., Zhang, F.-Y., Wang, Y., *et al.* (2022) LAG3-PD1 or CTLA4-PD1 Inhibition in Advanced Melanoma: Indirect Cross Comparisons of the CheckMate-067 and RELATIVITY-047 Trials. *Cancers*, **14**, Article No. 4975. <https://doi.org/10.3390/cancers14204975>
- [54] 苏春霞, 周彩存. 晚期非小细胞肺癌免疫治疗现状及未来方向[J]. 中国癌症杂志, 2022, 32(6): 478-486. <https://doi.org/10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.06.002>
- [55] Chauvin, J.-M. and Zarour, H.M. (2020) TIGIT in Cancer Immunotherapy. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **8**, e000957. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-000957>
- [56] Brazel, D., Ou, S.I. and Nagasaka, M. (2023) Tiragolumab (Anti-TIGIT) in SCLC: Skyscraper-02, a Towering Inferno. *Lung Cancer: Targets and Therapy*, **14**, 1-9. <https://doi.org/10.2147/LCTT.S379389>
- [57] Marin-Acevedo, J.A., Kimbrough, E.O. and Lou, Y. (2021) Next Generation of Immune Checkpoint Inhibitors and beyond. *Journal of Hematology & Oncology*, **14**, Article No. 45. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01056-8>
- [58] Qu, J., Mei, Q., Chen, L. and Zhou, J. (2020) Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T-Cell Therapy in Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC): Current Status and Future Perspectives. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **70**, 619-631. <https://doi.org/10.1007/s00262-020-02735-0>
- [59] Yilmaz, A., Cui, H., Caligiuri, M.A. and Yu, J. (2020) Chimeric Antigen Receptor-Engineered Natural Killer Cells for Cancer Immunotherapy. *Journal of Hematology & Oncology*, **13**, Article No. 168. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00998-9>
- [60] Hemminki, O., Dos Santos, J.M. and Hemminki, A. (2020) Oncolytic Viruses for Cancer Immunotherapy. *Journal of Hematology & Oncology*, **13**, Article No. 84. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00922-1>
- [61] Schlom, J., Hodge, J.W., Palena, C., *et al.* (2014) Therapeutic Cancer Vaccines. In: Tew, K.D. and Fisher, P.B., Eds., *Advances in Cancer Research*, Vol. 121, Elsevier, Amsterdam, 67-124. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800249-0.00002-0>
- [62] Saxena, M., Van Der Burg, S.H., Melief, C.J.M. and Bhardwaj, N. (2021) Therapeutic Cancer Vaccines. *Nature Reviews Cancer*, **21**, 360-378. <https://doi.org/10.1038/s41568-021-00346-0>
- [63] Saavedra, D., Neningen, E., Rodriguez, C., *et al.* (2018) CIMAvax-EGF: Toward Long-Term Survival of Advanced NSCLC. *Seminars in Oncology*, **45**, 34-40. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2018.04.009>