

肺鳞癌免疫治疗进展

赵文香¹, 丰 慧¹, 张慧恩¹, 于国华²

¹潍坊医学院, 山东 潍坊

²潍坊市人民医院, 山东 潍坊

收稿日期: 2021年11月27日; 录用日期: 2021年12月17日; 发布日期: 2021年12月29日

摘 要

肺癌是世界发病率及死亡率第一的恶性肿瘤, 肺鳞癌(Lung squamous cell carcinoma)作为一种常见的病理学类型, 约占NSCLC总数的30%。肺鳞癌因其独特的组织学特征, 与肺腺癌有显著的不同, 其驱动基因突变罕见, 因而缺乏有效的靶向治疗。近年来, PD-1/PD-L1抑制剂和细胞周期蛋白依赖性激酶4和6抑制剂(CTLA-4/6)等新药物在肺鳞癌患者中进行了多项临床研究, 明显改善了肺鳞癌病人的生存期。本文旨免疫靶向治疗方面描述近几年来肺鳞癌的免疫治疗进展。

关键词

肺鳞癌, 靶向治疗, 免疫治疗

Progress in Immunotherapy of Lung Squamous Cell Carcinoma

Wenxiang Zhao¹, Hui Feng¹, Hui'en Zhang¹, Guohua Yu²

¹Weifang Medical College, Weifang Shandong

²Weifang People's Hospital, Weifang Shandong

Received: Nov. 27th, 2021; accepted: Dec. 17th, 2021; published: Dec. 29th, 2021

Abstract

Lung cancer is the world's most common malignant tumor with morbidity and mortality. As a common pathological type, lung squamous cell carcinoma accounts for about 30% of the total number of NSCLC. Lung squamous cell carcinoma is significantly different from lung adenocarci-

noma due to its unique histological characteristics. Kinetic gene mutations are rare, so there is a lack of effective targeted therapy. In recent years, new drugs such as PD-1/PD-L1 inhibitors and cyclin dependent kinase 4 and 6 inhibitors (CTLA-4/6) have been studied in patients with lung squamous cell carcinoma, which significantly improved survival in patients. This article aims to describe the progress of immunotherapy for lung squamous cell carcinoma in recent years in terms of targeted immunotherapy.

Keywords

Lung Squamous Cell Carcinoma, Targeted Therapy, Immunotherapy

Copyright © 2021 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

据国际癌症中心数据,肺癌是最常见的恶性肿瘤(占总病例的 11.6%)及恶性肿瘤相关死亡的主要原因(占总癌症死亡病例的 18.4%) [1]。非小细胞肺癌(NSCLC)约占肺癌的 80%~85%,其中肺鳞癌只占全部肺癌的 25%~30% [2]。其中有常见驱动基因如表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变和间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)融合基因重排患者约 2.7%和 1.5%~2.5% [3] [4] [5],极少数患者有机会进行靶向治疗,据报道,吸烟是肺鳞癌的危险因素,肺鳞癌多为中央型,容易累及大血管,出现中心空泡和大出血[6]。因为鳞癌独特的临床病理特点及其不同的分子特征决定了其治疗的复杂性及局限性,近来免疫治疗的巨大突破,使鳞癌的治疗方法获得了更多的选择。

2. 肺鳞癌免疫治疗的临床研究

程序性细胞死亡蛋白 1 (PD-1)途径使得肿瘤细胞能够逃避免疫监视并对常规化疗具有耐药性[7]。抗 PD-1/PD-L1 抗体作用机制是活化的 CD4+ T 细胞、自然杀伤 T 细胞、CD8+ T 细胞等多种细胞都表达 PD-1,其中发挥主要作用的为 CD8+ T 细胞[8],肿瘤细胞高表达的 PD-L1 同 CD8+ T 细胞上的 PD-1 结合,传递抑制性调节信息,从而抑制 CD8+ T 细胞的活性,使相应的细胞死亡或引起免疫调节功能失调,导致机体免疫系统无法监测及杀死肿瘤细胞;PD-1/PD-L1 通路还对 T 细胞的分化产生影响,使 T 淋巴细胞向调节性 T 细胞和衰竭性 T 细胞分化,从而降低 T 细胞抗肿瘤活性。当 PD-1 与 PD-L1 的结合被免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitions, ICIS)阻断时,对应的负性调节信息被阻断, T 细胞恢复免疫监视及免疫杀伤作用[9]。

2.1. Nivolumab 研究

1) CheckMate 017 研究[10]是针对一线化疗失败后的转移性肺鳞癌的三期临床研究,在 66.4 月的长期随访后,有 50 名接受 Nivolumab 单抗治疗的患者和 9 名接受多西他赛的患者仍在接受治疗,接受 Nivolumab 治疗的患者对比多西他赛相比, Nivolumab 治疗组的 OS 显著优于多西他赛治疗组,长期总生存长期获益。Nivolumab 和多西他赛组的 2 年 OS 率分别为 23% (95% CI, 16%~30%)和 8% (95% CI, 4%~13%)。Nivolumab 治疗组的 2 年 PFS 为 16% (95% CI, 10%~23%), 优于多西他赛组。Nivolumab 的中位反应持续时间要优于多西他赛[25.2 月(95% CI, 9.8 月~30.4 月) vs 8.4 月(95% CI, 3.6 月~未测到)]。

Nivolumab 组降低 41% 的死亡风险(HR 0.59; 95% CI, 0.44~0.79, $P < 0.001$)。Nivolumab 客观缓解率较多西他赛高[20% (95% CI, 14~28)和 9% (95% CI, 5~15); $P = 0.008$], 且有 37% (10/27)患者能产生持续的疗效, 而多西他赛治疗组中没有患者能产生持久疗效。Nivolumab 3~4 级不良反应发生率为 7%, 没有 5 级不良反应; 多西他赛的 3~4 级不良反应发生率为 55%, 5 级不良反应发生率为 2%, Nivolumab 治疗相关不良反应(包括血液学和非血液学毒性事件)的发生率低于多西他赛。

2) CheckMate 078 研究[11]三年随访结果显示, Nivolumab 组对比化疗组 3 年 OS 率分别为 19% vs 12%, 中位 OS 分别为 11.9 月 vs 9.5 月(HR = 0.75, 95% CI 0.61~0.93), 死亡风险下降 25%。Nivolumab 随访 1 年、2 年、3 年时的 DOR 分别为 66%、40%及 30%, 而多西他赛组分别为 33%、0%和 0%。在肺鳞癌亚组中, Nivolumab 组和化疗组总生存期分别为 12.3 个月和 7.9 个月(HR = 0.61), 同时 Nivolumab 对比化疗组 3 级以上不良反应减少(10% vs 47%), 证明了 Nivolumab 在晚期肺鳞癌二线治疗中较西他赛化疗的显著优势。

3) CheckMate 026 研究[12], 探究 Nivolumab 对比标准化疗在 PD-L1 表达 $\geq 5\%$ 非小细胞肺癌患者中一线治疗的疗效, 中位 PFS 为 4.2 vs 5.9 个月(HR = 1.15, 95% CI: 0.91~1.45), 总生存期为 14.4 vs 13.2 个月(HR = 1.02, 95% CI: 0.80~1.30)。化疗组患者的中位无进展生存期略长于纳武单抗治疗组, 未能达到预期研究结果。

4) CheckMate 227 研究[13]中由两个独立研究 Part1 及 Part2 组成。Part2 主要终点 Nivolumab 组 + 化疗相较于单纯化疗在非鳞癌患者中的 OS 无统计学差异。但在鳞癌人群中有明显延长, 中位 OS 分别为 18.3 个月 vs 11.9 个月, HR = 0.69 [95% CI: 0.50~0.97], 有更好的 OS 获益, 优于目前免疫治疗一线方案。除 CheckMate 026 研究外, CheckMate 017、CheckMate 078、CheckMate 227 研究显示了 Nivolumab 对比化疗在肺鳞癌患者中有显著优势, 且不良反应发生率更低。这可能在于入组随机的不平衡, 例如 Nivolumab 组中女性及 PD-L1 高表达人数少于化疗组。

2.2. Pembrolizumab

1) KEYNOTE 010 研究[14]发现, 晚期肺鳞癌的二线治疗中, 在 PD-L1 TPS $\geq 50\%$ 患者中, Pembrolizumab 2 mg/kg 组、Pembrolizumab 10 mg/kg 组和化疗组(多西紫杉)的中位 OS 分别为 14.9 月、17.3 月和 8.2 月, 均较化疗组 OS 延长。在非选择的 PD-L1 阳性患者中得到了类似的结果, 中位 OS 分别为 10.4 月、12.7 月和 8.5 月, OS 同样较化疗组延长。在中位 PFS: Pembrolizumab 组和化疗组均没有明显延长, 中位 PFS 分别为 5.0 月、5.2 月、4.1 月和 3.9 月、4 月、4 月。在安全性: Pembrolizumab 2 mg/kg 组最常见不良事件包括纳差(14%)、乏力(14%)以及恶心(11%), Pembrolizumab 组常见不良事件为乏力(14%)、皮疹(13%)及纳差(10%), 化疗组最常见不良事件包括脱发(33%)、乏力(25%)以及腹泻(18%), Pembrolizumab 组较化疗组不良反应发生率少。

2) KEYNOTE 024 研究[15]中, 对于 PD-L1 表达比例 $\geq 50\%$ 的晚期 NSCLC 初治患者, Pembrolizumab 组 5 年 OS 率较化疗组明显提升(31.9%对 16.3%), 中位 OS 分别为 26.3 个月对 13.4 个月, HR: 0.62 (95% CI, 0.48~0.81)。3 年 PFS 率是 22.8%对 4.1%, 中位 PFS 为 7.7 个月对 5.5 个月, HR: 0.50 (95% CI: 0.39~0.65)。Pembrolizumab 单药组, 82 名患者中共有 39 例患者完成了 35 周期的免疫治疗, 其 3 年 OS 率为 81%, ORR 为 82%, 治疗相关不良反应明显低于化疗组(76.6%对 90%)。Pembrolizumab 组比化疗组 3~5 级治疗相关不良反应发生率低, 免疫治疗组最常见的 3~5 级不良反应为皮肤毒性、肺炎及结肠炎。化疗组最常见的为脱发、乏力及腹泻。后续进行的 KEYNOTE 042 研究[16], 入组标准为 PD-L1 $\geq 1\%$, 也取得类似结果。在 TPS $\geq 50\%$ 、TPS $\geq 20\%$ 、TPS $\geq 1\%$ 这 3 个亚组中, Pembrolizumab 组的 OS 均显著长于化疗组。在 PD-L1 TPS $\geq 50\%$ 、20%及 1%的人群中, Pembrolizumab 对比化疗组分别降低死亡风险达 31% (HR 0.69;

95% CI 0.56~0.85, $p = 0.0003$)、23% (HR 0.77; 95% CI 0.64~0.92, $p = 0.0020$)及 19% (HR 0.81, 95% CI 0.71~0.93, $p = 0.0018$), 中位 OS 方面, Pembrolizumab 分别达到 20 月、17.7 月、16.7 月, 显著优于化疗组的 12.2 月、13 月及 12.1 月, 在 PFS 方面, 在 PD-L1 $\geq 50\%$ 的人群, Pembrolizumab 降低疾病进展风险达 19% (HR 0.81; 95% CI 0.67~0.99; $p = 0.0170$), 在 PD-L1 表达大于 20% 及 1% 的人群中 PFS 数据则尚未报道。在安全性方面, 3 级及以上的不良反应发生率在 Pembrolizumab 组及化疗组分别为 18% 及 41%, 在不良反应相关的死亡发生率则两组均为 2%。KEYNOTE 024 研究中, 晚期 NSCLC 中 PD-L1 表达 $\geq 50\%$ 的患者一线使用 Pembrolizumab 单药的疗效显著优于标准化疗, 而在 KEYNOTE 042 研究中 PD-L1 $\geq 1\%$ 的患者, 也取得类似结果。

3) KEYNOTE 407 研究[17]中, Pembrolizumab 组对比安慰剂组的中位 OS 分别为 17.1 个月 vs 11.6 个月 (HR = 0.71)。两组的 12 个月、18 个月、24 个月 OS 率分别为 64.7% vs 49.6%、48% vs 36.5%、37.5% vs 30.6%。两组的中位 PFS 分别为 8.0 个月 vs 5.1 个月 (HR = 0.57), 两组 12 个月、24 个月 PFS 率分别为 35.8% vs 17.7%、18.6% vs 6.3%。Pembrolizumab 组和安慰剂组的 ORR 分别为 62.6% 和 38.4%, 中位 DOR 分别为 8.8 个月和 4.9 个月, 且在所有 PD-L1 TPS 亚组中均观察到 Pembrolizumab 单抗组的 ORR 更高。两组不良反应发生率类似, 联合组 69.8% vs 对照组 68.2%, 联合组因不良反应停药的比例更高 (13.3% vs 6.4%)。KeyNote-407 研究发现, Pembrolizumab 组对比安慰剂组能够显著改善鳞状 NSCLC 的 ITT 人群的 OS 和 PFS, 奠定了 Pembrolizumab 在鳞状 NSCLC 的一线治疗地位, Pembrolizumab 联合卡铂/紫杉醇或白蛋白紫杉醇是目前肺鳞癌患者生存最佳的治疗方案。

2.3. Atezolizumab

1) POPLAR 研究[18]结果显示, 意向治疗人群中, Atezolizumab 组和多西他赛组的中位 OS 分别为 12.6 月 vs 9.7 月 (HR = 0.73, $P = 0.04$), PFS、ORR 无显著差异。亚组分析中, 对于 PD-L1 $< 1\%$ 的患者, 两组 OS 相当, PD-L1 $\geq 1\%$ 的患者在接受 Atezolizumab 治疗后中位 OS 比化疗延长了 6.3 个月 (15.5 个月对比 9.2 个月, HR = 0.59, $P = 0.005$)。57 名患者经 Atezolizumab 治疗后疾病进展后继续 Atezolizumab 治疗仍有明显获益, 进展后 OS 为 11.1 个月, 30 名患者接受其他治疗是 8.3 个月。Atezolizumab 组对比多西他赛组 3~4 级不良事件 (AE) 发生率 40% vs 53%, 3~4 级治疗相关不良事件 (TRAE) 发生率 11% vs 39%, Atezolizumab 组不良事件发生率更低。

2) OAK 研究[19]与 POPLAR 研究目的相同, 即二线应用 Atezolizumab 对比多西他赛。不同点在于根据 PD-L1 状态及组织学进行分层后, 随机进行 Atezolizumab 治疗或多西他赛治疗。研究结果显示, 不考虑 PD-L1 表达情况, Atezolizumab 治疗组与多西他赛组相比, 患者的总生存提高 27%。当根据 PD-L1 表达水平将患者分层后, PD-L1 表达最高的患者队列中, Atezolizumab 治疗组与多西他赛组相比, 患者的总生存提高了 59%。即使在 PD-L1 无表达的患者中, Atezolizumab 组 OS 仍提高 25%。亚组分析显示, 应用 Atezolizumab 治疗的鳞状细胞癌患者 OS 较化疗组延长 (HR 0.73)。2017 年 ASCO 年会更新了 OAK 研究相关结果[20], 在 332 例 Atezolizumab 治疗进展患者中, 有 51% 患者在进展后继续接受 Atezolizumab 治疗, 其中位 OS 为 12.7 个月。POPLAR 研究与 OAK 研究证实了 PD-L1 抑制剂 Atezolizumab 对比多西他赛用于晚期肺鳞癌的二线治疗的安全性及有效性。Atezolizumab 用于晚期肺鳞癌的二线治疗。

3) Impower131 研究[21]未取得阳性结果。Atezolizumab 联合化疗对比化疗的 OS 无统计学差异, 意向治疗人群的中位 OS 为 14.2 月 vs 13.5 月, HR = 0.88, $P = 0.158$ 。但在 PD-L1 高表达或 TC3/IC3 的亚组中, Atezolizumab 联合化疗的具有 OS 优势, 但这一亚族样本量较小, 仅 91 例期待有更大样本量的临床数据。

2.4. Durvalumab

2.4.1. MYSTIC 研究

Durvalumab 是针对 PD-L1 的完全人源化单克隆 IgG1 κ 抗体。MYSTIC 研究[22]是一项 PD-1/PD-L1 抑制剂联合 CTLA-4 抑制剂在晚期 NSCLC 一线治疗的 III 期临床研究。MYSTIC 研究未取得阳性结果, 中位随访时间 10.6 月, 含铂双药化疗、Duvarizumab 单药、Duvarizumab 联合 Tremelimumab 组均未见 PFS 及 OS 获益。但 Duvarizumab 单药、Duvarizumab 联合 Tremelimumab 组 1 年 PFS 率高于传统化疗 (32.3%/25.8% vs 14.3%), 2 年生存率也显著优于传统化疗组 (38.3%/35.4% vs 22.7%)。虽然总体仍为阴性结果, 但能观察到免疫治疗组的总生存获益趋势。这提示免疫治疗单药在用于晚期肺鳞癌的一线治疗可能作用有限。

2.5. 信迪利单抗注射液

Orient-12 研究中, 信迪利单抗注射液联合化疗对比安慰剂联合化疗, 显著延长了 PFS, 达到主要研究终点。信迪利单抗组对比安慰剂组中位 PFS 分别为 5.5 月 vs 4.9 月 (HR = 0.536, 95% CI: 0.422~0.681, $P < 0.00001$), 期中分析时 OS 数据尚未发布, 信迪利单抗组有获益趋势 (HR = 0.567, 95% CI: 0.353~0.909, $P = 0.01701$)。

3. CTLA-4 途径

CTLA-4 是第 1 个被发现可抑制免疫反应的免疫检查点, 主要在调节性 T 细胞 (Treg) 中表达, CTLA-4 的信号强时, T 细胞会抑制。因此, 可以通过阻断 CTLA-4 途径减弱 CTLA-4 的信号来重新激活 T 细胞的免疫反应。CTLA-4 是目前研究最完善的 T 细胞负性调节因子, 可以通过与共刺激分子 CD28 竞争共同配体来调节 T 细胞活化。

3.1. Ipilimumab

3.1.1. 伊匹单抗

伊匹单抗 (Ipilimumab) 是 CTLA-4 完全人源化的 IgG1 单克隆抗体, 在项紫杉醇加卡铂联合或不联合 Ipilimumab 一线治疗晚期肺鳞癌患者的 III 期临床研究中, 化疗加 Ipilimumab 组并未延长患者的中位 OS 期 (13.4 月 vs 12.4 月), 两组患者的中位 PFS 均为 5.6 个月 [23]。且联合组对比化疗组 TRAE 发生率更高 (任何级别 TRAE 发生率: 33% vs 10%; 3/4 级 TRAE 发生率: 51% vs 35%; 导致治疗终止的 TRAE 发生率: 28% vs 7%)。CTLA-4 抑制剂联合化疗未能获得生存获益。

3.1.2. CheckMate 227 研究

CheckMate 227 研究 [13] 中, 双免疫组 (Nivolumab 联合 Ipilimumab) 生存获益优于标准化疗, 在 PD-L1 $\geq 1\%$ 人群中, 双免疫组和化疗组的中位 OS 分别为未达到和 24.8 月 (HR = 0.72, 95% CI 0.47~1.11), 3 年 OS 率分别为 53% vs 37%。在所有随机分组的亚洲患者, 中位 OS 分别为 36.2 vs 22.9 个月 (HR = 0.66, 95% CI: 0.48~0.92), 3 年 OS 率分别为 51% vs 31%。在全部亚洲人群中, 双免疫组和化疗组的 mDoR 分别为 24.9 月 vs 5.6 月。对双免疫治疗有应答的亚裔患者, 39% 患者在 36 月时仍持续应答, 而在化疗组仅有 6%。在亚洲人群中, PD-L1 $\geq 1\%$ 人群中, 双免疫组和化疗组的 ORR 分别为 56% vs 37%。在所有随机分组的亚洲患者中, 双免疫组比化疗组显著延长 PFS (HR = 0.65, 95% CI: 0.48~0.89), 3 年 PFS 率为 21% vs 5%。从不良反应来讲, 双免疫组治疗相关 AE 发生率对比化疗组为 77% vs 82%, 略低于化疗组, 主要不良反应为腹泻、皮疹及乏力, 化疗组为恶心、贫血、食欲降低。Nivolumab 联合 Ipilimumab 生存优势明显, 副反应对比化疗发生率低, 未来可能成为晚期肺鳞癌一线治疗的标准治疗。

3.2. Tremelimumab

3.2.1. MYSTIC 研究

MYSTIC 研究[22]中,探索性分析结果显示高 bTMB/tTMB 人群中,双药免疫联合治疗能显著改善整体 OS。同上 2.4.1。

3.3. IDO 酶抑制剂

IDO1 是催化色氨酸代谢的限速酶,色氨酸的过度消耗会抑制 T 细胞免疫反应。IDO1 在多种肿瘤组织中过度表达,诱发机体免疫系统对其免疫耐受,发生免疫逃逸[24]。IDO1 使肿瘤微环境中的色氨酸耗竭,导致 GCN2 激活和 mTORC1 抑制,从而阻止 T 细胞发挥免疫作用。另外,色氨酸降解产生的代谢产物,激活 AHR,促进 Treg 分化。这些共同作用使肿瘤细胞发生免疫逃逸,使 IDO1 成为潜在的肿瘤免疫治疗靶点。目前,IDO 酶抑制剂 Epacadostat 分别联合 Pembrolizumab 和 Atezolizumab 的两项 I 期研究已完成,不良反应可耐受,期待 IDO1 酶抑制剂药物在肺癌中 III 期临床实验的开展。

4. 总结与展望

FDA 已批准 Pembrolizumab 用于 PD-L1 高表达(TPS \geq 50%)、没有 EGFR 和 ALK 基因突变的转移性非小细胞肺癌的一线治疗。PD-1 单抗 Nivolumab、Pembrolizumab、PD-L1 单抗 Atezolizumab 用于经含铂化疗方案或 TKI 治疗后疾病进展的 NSCLC (包括鳞癌)的二线治疗。越来越多晚期 NSCLC 患者在除外化疗、放疗和靶向治疗外选择免疫检查点抑制剂治疗。晚期肺鳞癌的治疗中,化疗仍是基石,应针对特殊人群需综合评估年龄、PS 评分、器官储备功能及治疗意愿等选择合适强度的治疗方案;如何开发新的生物标志物精准识别获益人群、如何能使免疫治疗使更多患者获益、免疫治疗与多种治疗的结合的可能性,这些都还需要有更多的研究、更多的证据来支持。

参考文献

- [1] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A. and Jemal, A. (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [2] Houston, K.A., Henley, S.J., Li, J., White, M.C. and Richards, T.B. (2014) Patterns in Lung Cancer Incidence Rates and Trends by Histologic Type in the United States, 2004-2009. *Lung Cancer*, **86**, 22-28. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.08.001>
- [3] Leonetti, A., Sharma, S., Minari, R., Perego, P., Giovannetti, E. and Tiseo, M. (2019) Resistance Mechanisms to Osimertinib in EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. *British Journal of Cancer*, **121**, 725-737. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0573-8>
- [4] Wang, J., Shen, Q., Shi, Q., et al. (2014) Detection of ALK Protein Expression in Lung Squamous Cell Carcinomas by Immunohistochemistry. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **33**, 109. <https://doi.org/10.1186/s13046-014-0109-2>
- [5] Forbes, S.A., Bhamra, G., Bamford, S., et al. (2008) The Catalogue of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC). *Current Protocols in Human Genetics*, Chapter 10, Unit-10.11.
- [6] Hirsh, V., Wan, Y., Lin, F.J., et al. (2018) Quality-Adjusted Outcomes Stratified by Response in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Receiving First-Line nab-Paclitaxel/Carboplatin or Paclitaxel/Carboplatin. *Clinical Lung Cancer*, **19**, 401-409.e4. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2018.04.023>
- [7] Wu, X., Gu, Z., Chen, Y., et al. (2019) Application of PD-1 Blockade in Cancer Immunotherapy. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, **17**, 661-674. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2019.03.006>
- [8] Cooper, W.A., Tran, T., Vilain, R.E., et al. (2015) PD-L1 Expression Is a Favorable Prognostic Factor in Early Stage Non-Small Cell Carcinoma. *Lung Cancer*, **89**, 181-188. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2015.05.007>
- [9] Efremova, M., Rieder, D., Klepsch, V., et al. (2018) Targeting Immune Checkpoints Potentiates Immunoediting and Changes the Dynamics of Tumor Evolution. *Nature Communications*, **9**, 32.

- <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02424-0>
- [10] Brahmer, J., Reckamp, K.L., Baas, P., *et al.* (2015) Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **373**, 123-135. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504627>
- [11] Wu, Y.L., Lu, S., Cheng, Y., *et al.* (2019) Nivolumab versus Docetaxel in a Predominantly Chinese Patient Population with Previously Treated Advanced NSCLC: CheckMate 078 Randomized Phase III Clinical Trial. *Journal of Thoracic Oncology*, **14**, 867-875. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.01.006>
- [12] Hellmann, M.D., Paz-Ares, L., Bernabe Caro, R., *et al.* (2019) Nivolumab Plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **381**, 2020-2031. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910231>
- [13] 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)
- [14] Herbst, R.S., Baas, P., Kim, D.W., *et al.* (2016) Pembrolizumab versus Docetaxel for Previously Treated, PD-L1-Positive, Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (KEYNOTE-010): A Randomised Controlled Trial. *The Lancet*, **387**, 1540-1550. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01281-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01281-7)
- [15] Reck, M., Rodríguez-Abreu, D., Robinson, A.G., *et al.* (2016) Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **375**, 1823-1833. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774>
- [16] 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. *The Lancet*, **393**, 1819-1830. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32409-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32409-7)
- [17] Paz-Ares, L., Luft, A., Vicente, D., *et al.* (2018) Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **379**, 2040-2051. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810865>
- [18] Fehrenbacher, L., Spira, A., Ballinger, M., *et al.* (2016) Atezolizumab versus Docetaxel for Patients with Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer (POPLAR): A Multicentre, Open-Label, Phase 2 Randomised Controlled Trial. *The Lancet*, **387**, 1837-1846. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00587-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00587-0)
- [19] Rittmeyer, A., Barlesi, F., Waterkamp, D., *et al.* (2017) Atezolizumab versus Docetaxel in Patients with Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer (OAK): A Phase 3, Open-Label, Multicentre Randomised Controlled Trial. *The Lancet*, **389**, 255-265. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32517-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32517-X)
- [20] Gandara, D.R., von Pawel, J., Mazieres, J., *et al.* (2018) Atezolizumab Treatment beyond Progression in Advanced NSCLC: Results from the Randomized, Phase III OAK Study. *Journal of Thoracic Oncology*, **13**, 1906-1918. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.08.2027>
- [21] Jotte, R., Cappuzzo, F., Vynnychenko, I., *et al.* (2020) Atezolizumab in Combination with Carboplatin and Nab-Paclitaxel in Advanced Squamous NSCLC (IMpower131): Results from a Randomized Phase III Trial. *Journal of Thoracic Oncology*, **15**, 1351-1360. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.03.028>
- [22] Rizvi, N.A., Cho, B.C., Reinmuth, N., *et al.* (2020) Durvalumab with or without Tremelimumab vs Standard Chemotherapy in First-Line Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: The MYSTIC Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*, **6**, 661-674. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.0237>
- [23] Govindan, R., Szczesna, A., Ahn, M.J., *et al.* (2017) Phase III Trial of Ipilimumab Combined with Paclitaxel and Carboplatin in Advanced Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **35**, 3449-3457. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.7629>
- [24] Coletti, A., Greco, F.A., Dolciami, D., *et al.* (2017) Advances in Indoleamine 2,3-Dioxygenase 1 Medicinal Chemistry. *MedChemComm*, **8**, 1378-1392. <https://doi.org/10.1039/C7MD00109F>