

# 非小细胞肺癌免疫治疗进展

赵雯黎<sup>1\*</sup>, 张彤尧<sup>2</sup>, 高文胜<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>宝鸡市凤翔区医院呼吸内科, 陕西 宝鸡

<sup>2</sup>宝鸡市凤翔区医院外一科, 陕西 宝鸡

收稿日期: 2023年12月25日; 录用日期: 2024年1月19日; 发布日期: 2024年1月26日

## 摘要

在世界范围内, 肺癌是癌症相关死亡的最常见原因。在肺癌的常见类型中, 非小细胞肺癌(Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC)占到了所有肺癌类型的85%, 手术是其早期病变的主要治疗手段, 但是单纯手术治疗后局部复发及转移复发率极高。不能手术切除的非小细胞肺癌曾经一般使用化学治疗、放射治疗等方案, 但是收获的效果有限。在过去的20年里, 非小细胞肺癌(NSCLC)的分子靶向治疗和免疫治疗显著地改善了疗效, 特别是免疫治疗在非小细胞肺癌的治疗中已经成为标准治疗方法之一。本文就目前关于非小细胞肺癌免疫治疗进展作一综述。

## 关键词

非小细胞肺癌, 免疫治疗, 不良反应, 帕博利珠单抗

# Progress in Immunotherapy of Non-Small Cell Lung Cancer

Wenli Zhao<sup>1\*</sup>, Tongyao Zhang<sup>2</sup>, Wensheng Gao<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, Baoji Fengxiang District Hospital, Baoji Shaanxi

<sup>2</sup>The First Department of General Surgery, Baoji Fengxiang District Hospital, Baoji Shaanxi

Received: Dec. 25<sup>th</sup>, 2023; accepted: Jan. 19<sup>th</sup>, 2024; published: Jan. 26<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Lung cancer stands as the leading cause of cancer-related mortality all over the world. Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), among the common lung cancer types, constitutes 85% of all cases. While

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 赵雯黎, 张彤尧, 高文胜. 非小细胞肺癌免疫治疗进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(1): 1445-1452.

DOI: 10.12677/acm.2024.141208

surgery remains the primary treatment for early-stage lesions, the post-surgical rates of local recurrence and metastasis are notably high. Chemotherapy and radiotherapy are conventional approaches for unresectable NSCLC; however, their efficacy is often limited. Over the past two decades, molecular targeted therapy and immunotherapy have markedly enhanced the outcomes for NSCLC. Notably, immunotherapy has emerged as a standard treatment modality for NSCLC. This paper reviews the advancements in immunotherapy for non-small cell lung cancer.

## Keywords

Non-Small Cell Lung Cancer, Immunotherapy, Adverse Reactions, Pembrolizumab

Copyright © 2024 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

肺癌是一个全球性的健康问题，是恶性肿瘤中导致死亡的最常见原因[1] [2] [3]。在所有肺癌类型中，非小细胞肺癌(Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC)占到了 80%~85%，NSCLC 的早期病变主要的治疗手段是手术，但是单纯手术治疗后局部复发及转移复发率极高[2] [4] [5] [6] [7]。不适合手术切除的 NSCLC 过去通常使用化学治疗、放射治疗等方案，但是收获的效果有限。近几十年来，随着科学技术的不断进步，对免疫检查点抑制剂的不断研发，有很多免疫抑制剂在临床应用，并且在多种肿瘤中表现出了强大的抗肿瘤性，比如黑色素瘤、尿路上皮癌、肾癌、非小细胞肺癌等中都有较强的抗肿瘤性，使得很大一部分患者从中受益，延长生存期，提高生活质量，甚至能达到临床治愈的目标[8] [9]。一项随机、开放标签、III 期试验 CheckMate 227 [10]评价了纳武利尤单抗 + 伊匹木单抗或基于纳武利尤单抗的方案与化疗治疗 mNSCLC 的效果。在至少 61.3 个月的随访中，纳武利尤单抗 + 伊匹木单抗与化疗(PD-L1, 1%)的 5 年总体生存(OS)率分别为 24%和 14%，以及 19%和 7% (PD-L1, 1%)。中位缓解持续时间为 24.5 vs 6.7 个月(PD-L1, 1%)和 19.4 vs 4.8 个月(PD-L1, 1%)。在存活 5 年的患者中，66% (PD-L1, 1%)和 64% (PD-L1, 1%)在 5 年时间点停止纳武利尤单抗 + 伊匹木单抗治疗，未开始后续全身抗癌治疗。由于治疗相关的不良事件，纳武利尤单抗 + 伊匹木单抗停药后，生存获益持续存在，5 年 OS 率为 39% (合并 PD-L1 1% 和 1% 人群)。通过 5 年随访，接受纳武利尤单抗 + 伊匹木单抗治疗的 5 年生存者的生活质量与美国一般人群相似。当前，免疫治疗在非小细胞肺癌的治疗中已经成为标准治疗方法之一[7]。

## 2. 非小细胞肺癌流行病学

在过去的几年中，我国肺癌的发病率和死亡率都呈现出上升趋势。国际癌症研究机构报告的 2020 年全球癌症统计数据显示，2020 年中国估计有 82 万例肺癌新诊断病例和 71.5 万例肺癌相关死亡病例 [11] [12]。

肺癌是一种与年龄有关的疾病，中国人口老龄化是中国肺癌高发的一项重要因素。此外，肺癌还有许多其他不可忽视的危险因素，如吸烟史、二手烟、烹饪油烟等[13]。

由于中国城乡发展不平衡，很多农村患者只有当出现症状时才就诊，诊断肺癌时大部分分期较晚错过手术机会。为了提高患者生存期及生存质量。除了化学治疗、放射治疗之外，免疫检查点抑制剂在非小细胞肺癌的治疗中已经成为标准治疗方法之一[7] [13]。

### 3. 免疫检查点抑制剂作用机制

免疫系统在肿瘤的发生发展中起到了非常重要的作用。一般来说,癌症患者的抗肿瘤免疫反应被抑制,癌细胞逃脱了免疫监视机制而出现免疫逃逸,从而不能被人体免疫系统识别杀伤,从而疯狂生长[7]。在局部淋巴结中,T细胞受体(TCR)识别抗原加上树突状细胞上表达的主要组织相容性复合体(MHC)分子,而且T细胞通过这种抗原呈递方式被激活(引发阶段)。此后T细胞发生迁移,浸润肿瘤,并损伤肿瘤细胞(效应期)[14]。然而,单独的TCR信号传导对于T细胞活化是远远不够的,来自共刺激因子的信号传导就显得很有必要。在引发阶段,共刺激因子包括分化簇(CD)28/CD80、CD28/CD86、CD40L/CD40、CD137/CD137L、OX40/OX40L、IL-2和IL-12[15]。另外,也存在防止T细胞过度活化和耗竭的因子(共抑制分子),包括CTLA-4/CD80、CTLA-4/CD86、PD-L1/PD-1和前列腺素。在效应期,共刺激因子是干扰素(IFN)- $\gamma$ ,而共抑制分子包括PD-L1/PD-1、PD-L2/PD-1、吲哚胺2,3-双加氧酶(IDO)、转化生长因子(TGF)- $\beta$ 、T细胞活化的V结构域IG抑制因子(VISTA)、淋巴细胞活化基因3(LAG-3)、B和T淋巴细胞衰减因子(BTLA)、B7-H3、MHC I类链相关基因A(MIC A)/MHC I类链相关基因B(MIC B)和T细胞免疫球蛋白和粘蛋白结构域3(TIM3)/磷脂[16]。这些因素被称为免疫检查点,它们控制免疫力[17]。

研究者通过不断研究肿瘤免疫逃逸机制从而研发了免疫检查点抑制剂,免疫检查点抑制剂能够重新激活抗肿瘤免疫反应,并且能够克服导致免疫逃逸的途径,从而起到抗肿瘤作用[18]。免疫检查点是T淋巴细胞和体内其他的免疫细胞表面的一种蛋白质——表面蛋白质,其对各种抗原(其中包含肿瘤抗原)的免疫激活起到了负性调节作用。换句话说,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)是通过结合肿瘤及肿瘤微环境中的免疫检查点,从而阻断相应的信号通路,重新激活T细胞的抗肿瘤活性,抑制肿瘤细胞增殖[6]。目前研究发现最主要的免疫检查点有:程序性死亡受体1(programmed cell death protein 1, PD-1)、程序性死亡配体1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)及细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4)[6][7]。

程序性细胞死亡蛋白1(PD-1)通过调节体内T淋巴细胞的活性和激活抗原特异性T淋巴细胞凋亡并且抑制调节性T淋巴细胞凋亡,从而在促进自我耐受和抑制免疫应答方面起到了重要作用;程序性细胞死亡配体1(PD-L1)是一种跨膜蛋白,经研究发现其是免疫反应的共抑制因子,可以与PD-1结合并激活PD-1,通过在T细胞受体(TCR)和CD28信号通路附近招募磷酸酶SHP-2,从而使得TCR和CD28通路中的关键分子去磷酸化和衰减,致使T细胞增殖、激活、细胞因子产生、代谢改变和细胞毒性T淋巴细胞(ct1)杀伤功能被抑制,最终导致激活的T细胞死亡[18][19]。

细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4)是在效应性T淋巴细胞和调节性T淋巴细胞上发现的一种抑制性的受体,它是属于免疫球蛋白超家族中的一员,可以与T淋巴细胞上的CD28相结合,从而在免疫激活的初始阶段起到抑制作用[20][21][22]。

目前,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于一定适应证的NSCLC免疫检查点抑制剂(ICIs)有:PD-1抗体(帕博利珠单抗、纳武利尤单抗)、PD-L1抗体(阿替利珠单抗、德瓦鲁单抗)、CTLA-4抗体(伊匹木单抗);还有一种CTLA-4抗体曲美木单抗仍在研究验证阶段[21]。

最近有研究显示,免疫检查点抑制剂(ICIs),无论是单独还是联合其他方案治疗对于许多NSCLC患者,都显示出了有效性及持久性[23]。

### 4. 非小细胞肺癌的单药免疫治疗

论迄今为止, FDA只批准了帕博利珠单抗、纳武利尤单抗和阿替利珠单抗作为单药用于转移性肺癌的治疗[24]。

#### 4.1. 帕博利珠单抗

帕博利珠单抗是一种靶向 PD-1 的选择性人源化 IgG4 单克隆抗体, 这种单克隆抗体能与 PD-1 受体结合, 通过阻断 PD-1 与 PD-L1、PD-L2 之间的相互作用, 从而解除 PD-1 通路介导的免疫应答抑制, 包括抗肿瘤免疫应答, 从而起到抗肿瘤作用。在 KEYNOTE-001 I 期与 KEYNOTE-010 II/III 期研究中建立了晚期非小细胞肺癌患者 PD-1/PD-L1 表达增加与使用帕博利珠单抗治疗获益之间的相关性[25] [26]。PD-L1 抑制剂对既往未经治疗的转移性鳞状 NSCLC 患者及拥有高表达 PD-L1 的晚期 NSCLC 患者的治疗效果明显优于化疗[26] [27]。KEYNOTE-010 [21]研究将 PD-L1 阳性 NSCLC (PD-L1 在肿瘤细胞上表达  $\geq 1\%$ ) 的患者随机分配到帕博利珠单抗 2 mg/kg 或 10 mg/kg 与多西他赛相比, 发现中位总生存期(overall survival, OS)在 2 mg/kg 组延长(10.4 个月; HR, 0.71), 在 10 mg/kg 组延长(12.7 个月; HR, 0.61), 而多西他赛组延长(8.5 个月); 因此帕博利珠单抗在 PD-L1 阳性肿瘤患者的二线治疗中获得了批准。KEYNOTE-024 [27]研究对 PD-L1 在至少 50% 的肿瘤细胞上表达的未经治疗的晚期 NSCLC 患者直接比较帕博利珠单抗单药治疗和化疗疗效。与以铂类为基础的化疗相比, 帕博利珠单抗具有更高的有效率(44.8% vs 27.8%)、无进展生存时间(progression free survival, PFS) (10.3 vs 6.7 个月)和 OS; FAD 因为该项研究结果, 从而批准了帕博利珠单抗作为肺鳞癌和非鳞 NSCLC 患者的一线治疗[28]。还有研究报道, Tony S K Mok 等[29]在一项三期临床研究中, 纳入 1274 例患者, 按肿瘤成分比例(tumour proportion score, TPS)  $\geq 50\%$ ,  $20\% \leq \text{TPS} < 50\%$ ,  $1\% \leq \text{TPS} < 20\%$  分为三组, 对比帕博利珠单抗与化疗方式对于既往未治疗的局部晚期或转移性无 EGFR 致敏的非小细胞肺癌疗效。帕博利珠单抗与化疗组相比, 在所有三组中帕博利珠单抗组的总生存期(OS)明显长于化疗组( $\geq 50\%$ , 危险比(hazard ratio, HR) 0.69, 95% 可信区间 CI: 0.56~0.85,  $p = 0.0003$ ;  $\geq 20\%$  0.77, CI: 0.64~0.92,  $p = 0.0020$ , 0.81 和  $\geq 1\%$  0.71~0.93,  $p = 0.0018$ )。按 TPS 人群计算, 帕博利珠单抗组三组的中位生存期分别为 20.0 个月(95% CI: 15.4~24.9), 化疗组为 12.2 个月(10.4~4.2); 帕博利珠单抗组为 17.7 个月(15.3~22.1), 化疗组为 13.0 个月(11.6~15.3); 帕博利珠单抗组为 16.7 个月(13.9~19.7), 化疗组为 12.1 个月(11.3~13.3)。在这项随机的 3 期研究中, 既往未治疗的局部晚期或转移性无 EGFR 致敏的非小细胞肺癌患者 PD-L1 TPS 大于或等于 50%、大于或等于 20%、大于或等于 1% 的患者, 帕博利珠单抗单药治疗与标准化疗相比显著延长了总生存率。收益 - 风险分析表明, 帕博利珠单抗单药可作为对于没有致敏 EGFR 或 ALK 的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者的一线治疗。

#### 4.2. 纳武利尤单抗

纳武利尤单抗是一种针对 PD-1 的完全人 IgG4 抗体。一项随机的、国际化的 III 期 CheckMate 017 [30] 比较了纳武利尤单抗与多西他赛在鳞状肺癌患者组织中的疗效, 该研究结果提示并证明纳武利尤单抗提高了患者的总生存期(9.2 vs 6.0 个月; HR, 0.59)和 PFS (3.5 vs 2.8 个月; HR, 0.62)。另外还有研究也表明, 以往应用以铂类为基础的化学药物治疗后进展了的晚期非鳞状和鳞状细胞癌的 NSCLC, 选择应用纳武利尤单抗较单药使用多西他赛改善了患者的 OS (非鳞状细胞: 1 年 39%~51%; 鳞状细胞: 1 年 24%~42%) [31] [32]。所以, 无论 PD-L1 如何表达, 纳武利尤单抗均可作为二线治疗用于非鳞状和鳞状 NSCLC 的治疗[22]。

#### 4.3. 阿替利珠单抗

阿替利珠单抗是一种抗 PD-L1 的人源性工程免疫球蛋白 G1 单克隆抗体, 通过与 PD-L1 结合选择性地提供 PD-1 和 B7.1 受体的双重阻断。该过程逆转了 PD-L1/pd-1 介导的免疫反应抑制, 通过在不激活抗体依赖的细胞毒性的情况下重新激活抗肿瘤免疫反应, 并使被抑制的 T 细胞恢复活力[33]。通过保留 PD-1 与 PD-L2 之间的相互作用, 阿替利珠单抗允许 PD-1/PD-L2 介导的抑制性信号持续存在, 并可能保持正

常组织中的免疫稳态。

POPLAR 是一项 II 期开放标签试验[34]随机化的既往接受阿替利珠单抗或多西他赛治疗的晚期 NSCLC 患者,发现阿替利珠单抗组 OS 改善(12.6 个月 vs. 9.7 个月)。OAK, 一个随机的开放标签阿替利珠单抗与多西他赛在至少一组含铂类为基础的化疗后晚期 NSCLC 患者中的 III 期试验[35]也发现,阿替利珠单抗显著改善 OS (13.8 个月 vs. 9.6 个月)。因此,基于以上 POPLAR II 期和 OAK III 期试验的结果,以铂类为基础的化疗期间或者以铂类为基础的化疗之后疾病进展的转移性 NSCLC 患者,阿替利珠单抗可以应用被 FAD 批准了[9]。

## 5. 免疫检查点抑制剂的不良反应

随着免疫检查点抑制剂的使用,伴随而来的副作用也不断地被认识。通常情况下,均是采用美国国家癌症研究不良事件通用术语标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)进行报告和分级临床试验中的不良反应事件。CTCAE 一般被分为轻度、中度、重度、危重、死亡 5 个等级。一般来说,临床应用抗肿瘤免疫治疗后出现的不良事件(immune-related adverse events, irAEs)与免疫检查点抑制剂相关;irAEs 可以累及不同的组织,包括关节炎和其他风湿表现[36]。在使用单个的 ICIs 中,一项荟萃分析的相关数据显示,帕博利珠单抗最常见的 irAEs 是关节痛、肺炎和肝脏毒性;纳武利尤单抗最常见的 irAEs 是内分泌毒性;阿替利珠单抗最常见的 irAEs 是甲状腺功能减退[37]。有文献报道,一般情况下,CTLA-4 抑制剂对不良反应的耐受性劣于 PD-1 和 PD-L1 抑制剂[31]。还有一些研究显示,irAEs 发生的风险会在既往患有自身免疫性疾病的患者中增加。一项包括 123 名接受 ICIs 治疗的已有自身免疫性疾病患者的系统综述显示,50%的个体出现自身免疫性疾病恶化,34%的个体出现全新的 irAEs,只有 16%的个体没有自身免疫性症状[38]。CTCAE 1 级 irAEs 患者通常不需要介入治疗,在大多数情况下,可以在密切监测下继续或暂时停止 ICIs。有 2 级不良反应的患者应停用 ICIs,直到不良反应减弱,有些患者可考虑使用糖皮质激素;而有 3 级或 4 级的 irAEs 患者应最初接受类固醇治疗[39]。大多数免疫介导的不良事件发生在治疗开始后 6 个月内,并在治疗后 3 个月内解决,主要是全身应用皮质类固醇[40]。因此,既往有自身免疫性疾病及近期应用免疫抑制药物患者应在严密监视下使用免疫检查点抑制剂,以减少及减轻其带来的不良反应[41]。

## 6. 非小细胞肺癌免疫检查点抑制剂联合其他治疗

目前,PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂与其他抗肿瘤药物联合使用已成为一种重要的治疗策略[42]。美国国家综合癌症网络和欧洲协会对于非小细胞肺癌的医学肿瘤学治疗指南指出:免疫治疗的联合方案(帕博利珠单抗、卡铂/顺铂和培美曲塞;帕博利珠单抗、卡铂和紫杉醇/白蛋白结合型紫杉醇;阿替利珠单抗、卡铂、顺铂、培美曲塞;阿替利珠单抗、贝伐珠单抗、卡铂和紫杉醇) [ABCP]对于 PD-L1 表达低或无表达的肿瘤患者,是一线治疗的选择[43]。也有报道指出:帕博利珠单抗(抗 PD-1)与卡铂加紫杉醇联合可降低晚期 NSCLC 的死亡风险。阿替利珠单抗(抗 PD-L1)联合卡铂加紫杉醇也改善了治疗效果,改善了晚期 NSCLC 的预后[44]。一项针对一线对晚期 NSCLC 的 III 期随机、开放标签研究的 CheckMate 9LA [40]显示纳武利尤单抗 + 伊匹木单抗联合 2 个周期化疗比单独化疗(4 个周期)显著提高总生存率(OS)。本项研究的纳入标准为:年龄  $\geq 18$  岁、未接受治疗、经组织学证实为 IV 期或复发的 NSCLC 患者。患者被随机 1:1 分为纳武利尤单抗[每 3 周 360 mg (Q3W)]+ 伊匹木单抗(1 mg/kg Q6W)联合化疗(Q3W, 2 个周期)或单独化疗(Q3W, 4 个周期)。次要终点包括无进展生存期(PFS)和客观缓解率(ORR),主要终点为 OS; 30 例患者接受了化疗,28 例患者接受纳武利尤单抗 + 伊匹木单抗联合化疗。在至少 12.7 个月的随访中,纳武利尤单抗 + 伊匹木单抗联合化疗组未达到中位 OS,而化疗组为 13.3 个月(风险比

0.33; 95%置信区间 0.14~0.80)。中位 PFS 为 8.4 vs 5.4 个月(风险比 0.47; 95%置信区间 0.24~0.92)和 ORR 分别为 57%和 23%。57%和 60%的患者分别观察到 3~4 级治疗相关不良事件。与所有随机人群的结果一致, 纳武利尤单抗 + 伊匹木单抗联合化疗在亚洲人群中的疗效优于单独化疗, 且安全性可控, 本项研究结果明显支持该方案作为一线治疗用于亚洲晚期 NSCLC 患者。

还有其他报道显示: 在转移性非小细胞肺癌(NSCLC)患者治疗中, 伊匹木单抗与纳武利尤单抗联合可提高临床预后。一项纳入 44 例可手术的 NSCLC 患者的 2 期随机 NEOSTAR 试验[45], 应用纳武利尤单抗或纳武利尤单抗 + 伊匹木单抗新辅助治疗后进行手术, 使用主要病理反应(major pathologic response, MPR)作为主要终点; 研究发现在实施切除的 37 例患者中, 纳武利尤单抗和纳武利尤单抗 + 伊匹木单抗的 MPR 率分别为 24% (5/21)和 50% (8/16)。与纳武利尤单抗相比, 纳武利尤单抗 + 伊匹木单抗的病理完全缓解率更高(10% vs 38%), 存活肿瘤更少(中值 50% vs 9%), 效应 T 细胞、组织内记忆 T 细胞和效应记忆 T 细胞的频率更高。

## 7. 小结与展望

综上所述, 随着非小细胞肺癌免疫治疗研究的不断深入, 越来越多的临床工作者开始认识并接受免疫治疗, 并且不断有新兴的免疫药物面世, 为肿瘤的免疫治疗提供了更多的可选择性。免疫治疗本身及免疫治疗联合化疗、靶向治疗方案的不断更新, 也使其治疗研究进展取得了明显的提高, 对 NSCLC 患者的病情的控制、生活质量的提高、生存期的延长等都产生了积极的影响。但是, 对于 NSCLC 患者治疗中也存在挑战, 如 NSCLC 的具体发病机制、耐药机制、不同机制及作用的药物使用顺序安排、如何降低患有免疫性疾病患者的不良反应等, 仍需进一步基础研究与临床试验探索, 期待 NSCLC 的研究可以诞生出新成果来进一步提高患者的生存期及生存质量。

## 参考文献

- [1] Wang, M., Herbst, R.S. and Boshoff, C. (2021) Toward Personalized Treatment Approaches for Non-Small-Cell Lung Cancer. *Nature Medicine*, **27**, 1345-1356. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01450-2>
- [2] Duma, N., Santana-Davila, R. and Molina, J.R. (2019) Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings*, **94**, 1623-1640. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.01.013>
- [3] 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>
- [4] Suda, K., Sato, K., Mizuuchi, H., Kobayashi, Y., Shimoji, M., Tomizawa, K., Takemoto, T., Iwasaki, T., Sakaguchi, M. and Mitsudomi, T. (2014) Recent Evidence, Advances, and Current Practices in Surgical Treatment of Lung Cancer. *Respiratory Investigation*, **52**, 322-329. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2014.06.003>
- [5] 韩莎莎, 等. 转移性非小细胞肺癌系统治疗[J]. 西北国防医学杂志, 2021, 42(5): 407-412.
- [6] 郭超, 张家齐, 李单青. 非小细胞肺癌新辅助免疫治疗进展[J]. 中国肺癌杂志, 2022, 25(7): 524-533.
- [7] Nagano, T., Tachihara, M. and Nishimura, Y. (2019) Molecular Mechanisms and Targeted Therapies Including Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer. *Current Cancer Drug Targets*, **19**, 595-630. <https://doi.org/10.2174/1568009619666181210114559>
- [8] Larkin, J., Minor, D., D'Angelo, S., Neyns, B., et al. (2018) Overall Survival in Patients with Advanced Melanoma Who Received Nivolumab versus Investigator's Choice Chemotherapy in CheckMate 037: A Randomized, Controlled, Open-Label Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 383-390. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.8023>
- [9] Rittmeyer, A., Barlesi, F., Waterkamp, D., Park, K., 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)
- [10] Brahmer, J.R., Lee, J.S., Ciuleanu, T.E., Bernabe Caro, R., 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>

- [11] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [12] Cao, W., Chen, H.D., Yu, Y.W., *et al.* (2021) Changing Profiles of Cancer Burden Worldwide and in China: A Secondary Analysis of the Global Cancer Statistics 2020. *Chinese Medical Journal (England)*, **134**, 783-791. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001474>
- [13] Chen, P., Liu, Y., Wen, Y. and Zhou, C. (2022) Non-Small Cell Lung Cancer in China. *Cancer Communications (London)*, **42**, 937-970. <https://doi.org/10.1002/cac2.12359>
- [14] Schreiber, R.D., Old, L.J. and Smyth, M.J. (2011) Cancer Immunoediting: Integrating Immunity's Roles in Cancer Suppression and Promotion. *Science*, **331**, 1565-1570. <https://doi.org/10.1126/science.1203486>
- [15] Chen, D.S. and Mellman, I. (2013) Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle. *Immunity*, **39**, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.07.012>
- [16] Socinski, M.A., Jotte, R.M., Cappuzzo, F., Nishio, M., *et al.* (2023) Association of Immune-Related Adverse Events with Efficacy of Atezolizumab in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: Pooled Analyses of the Phase 3 IMpower130, IMpower132, and IMpower150 Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncology*, **9**, 527-535. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.7711>
- [17] Zhou, F., Qiao, M. and Zhou, C. (2021) The Cutting-Edge Progress of Immune-Checkpoint Blockade in Lung Cancer. *Cellular & Molecular Immunology*, **18**, 279-293. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00577-5>
- [18] Kennedy, L.B. and Salama, A. (2020) A Review of Cancer Immunotherapy Toxicity. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **70**, 86-104. <https://doi.org/10.3322/caac.21596>
- [19] Ai, L., Xu, A. and Xu, J. (2020) Roles of PD-1/PD-L1 Pathway: Signaling, Cancer, and beyond. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **1248**, 33-59. [https://doi.org/10.1007/978-981-15-3266-5\\_3](https://doi.org/10.1007/978-981-15-3266-5_3)
- [20] Han, Y., Liu, D. and Li, L. (2020) PD-1/PD-L1 Pathway: Current Researches in Cancer. *American Journal of Cancer Research*, **10**, 727-742.
- [21] Hosseini, A., Gharibi, T., Marofi, F., *et al.* (2020) CTLA-4: From Mechanism to Autoimmune Therapy. *International Immunopharmacology*, **80**, Article ID: 106221. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106221>
- [22] 李浩洋, 王敬慧. 晚期非小细胞肺癌免疫治疗进展[J]. 中国肺癌杂志, 2021, 24(2): 131-140.
- [23] Patel, S.A. and Weiss, J. (2020) Advances in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer: Immunotherapy. *Clinics in Chest Medicine*, **41**, 237-247. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2020.02.010>
- [24] Vansteenkiste, J., Wauters, E., Reymen, B., *et al.* (2019) Current Status of Immune Checkpoint Inhibition in Early-Stage NSCLC. *Annals of Oncology*, **30**, 1244-1253. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz175>
- [25] Vaidya, P. and Cohen, E.E.W. (2019) Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer: Facts and Hopes. *Clinical Cancer Research*, **25**, 4592-4602. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1538>
- [26] Garon, E.B., Rizvi, N.A., Hui, R., *et al.* (2015) Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **372**, 2018-2028. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501824>
- [27] Herbst, R.S., Baas, P., Kim, D.W., Felip, E., *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)
- [28] 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>
- [29] Reck, M., Rodríguez-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>
- [30] Mok, T.S.K., Wu, Y.L., Kudaba, I., Kowalski, D.M., *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)
- [31] 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>
- [32] Larkin, J., Chiarion-Sileni, V., Gonzalez, R., *et al.* (2015) Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *The New England Journal of Medicine*, **373**, 23-34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504030>
- [33] Nghiem, P.T., Bhatia, S., Lipson, E.J., *et al.* (2016) PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell

- Carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, **374**, 2542-2552. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603702>
- [34] Powles, T., O'Donnell, P.H., Massard, C., *et al.* (2017) Efficacy and Safety of Durvalumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: Updated Results from a Phase 1/2 Open-Label Study. *JAMA Oncology*, **3**, e172411. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.2411>
- [35] 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)
- [36] Weinstock, C., Khozin, S., Suzman, D., *et al.* (2017) U.S. Food and Drug Administration Approval Summary: Atezolizumab for Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Clinical Cancer Research*, **23**, 4534-4539. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0540>
- [37] Weinmann, S.C. and Pisetsky, D.S. (2019) Mechanisms of Immune-Related Adverse Events during the Treatment of Cancer with Immune Checkpoint Inhibitors. *Rheumatology (Oxford)*, **58**, vii59-vii67. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez308>
- [38] Xu, C., Chen, Y.P., Du, X.J., *et al.* (2018) Comparative Safety of Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *BMJ*, **363**, k4226. <https://doi.org/10.1136/bmj.k4226>
- [39] Abdel-Wahab, N., Shah, M., Lopez-Olivo, M.A., *et al.* (2018) Use of Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Patients with Cancer and Preexisting Autoimmune Disease: A Systematic Review. *Annals of Internal Medicine*, **168**, 121-130. <https://doi.org/10.7326/M17-2073>
- [40] Ramos-Casals, M., Brahmer, J.R., Callahan, M.K., *et al.* (2020) Immune-Related Adverse Events of Checkpoint Inhibitors. *Nature Reviews Disease Primers*, **6**, Article No. 38. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0160-6>
- [41] John, T., Sakai, H., Ikeda, S., Cheng, Y., *et al.* (2022) First-Line Nivolumab plus Ipilimumab Combined with Two Cycles of Chemotherapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Subanalysis of Asian Patients in CheckMate 9LA. *International Journal of Clinical Oncology*, **27**, 695-706. <https://doi.org/10.1007/s10147-022-02120-0>
- [42] Tang, Q., Chen, Y., Li, X., Long, S., *et al.* (2022) The Role of PD-1/PD-L1 and Application of Immune-Checkpoint Inhibitors in Human Cancers. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 964442. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.964442>
- [43] Planchard, D., Popat, S., Kerr, K., *et al.* (2018) Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Annals of Oncology*, **29**, iv192-iv237. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy275>
- [44] Zhang, Y.X., Zhou, H.Q. and Zhang, L. (2018) Which Is the Optimal Immunotherapy for Advanced Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer in Combination with Chemotherapy: Anti-PD-1 or Anti-PD-L1? *The Journal for Immunotherapy of Cancer*, **6**, 135. <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0427-6>
- [45] Cascone, T., William, 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>