

非小细胞肺癌免疫治疗耐药性因素研究进展

赵 峰, 危志刚

山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院)肿瘤微创科, 山东 济南

收稿日期: 2025年2月11日; 录用日期: 2025年3月4日; 发布日期: 2025年3月12日

摘 要

非小细胞肺癌(NSCLC)是肺癌的主要类型, 其治疗是临床研究的重点。近年来, 新型治疗方式尤其是免疫检查点抑制剂的应用为NSCLC患者带来了新的治疗希望。但免疫治疗的耐药性问题仍是制约其疗效的关键因素。免疫治疗耐药性包括两大类: 原发性耐药性和继发性耐药性, 主要涉及内源性耐药性和外源性耐药性两个方面。内源性耐药机制主要涉及基因组和蛋白质组特征、肿瘤抗原与抗原递呈等方面异常。外源性耐药机制则与肿瘤微环境、免疫检查点共抑制等因素密切相关。本研究概述了NSCLC免疫治疗耐药性影响因子因素及其最新研究进展。

关键词

非小细胞肺癌, 免疫治疗, 影响因素, 研究进展

Research Progress on Factors of Immunotherapy Resistance in Non-Small Cell Lung Cancer

Feng Zhao, Zhigang Wei

Department Minimally Invasive Oncology, The First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University (Shandong Provincial Qianfoshan Hospital), Jinan Shandong

Received: Feb. 11th, 2025; accepted: Mar. 4th, 2025; published: Mar. 12th, 2025

Abstract

Non-small cell lung cancer (NSCLC) is a major focus type of lung cancer, and its treatment is a key area of clinical research. In recent years, the application of novel treatment methods, especially immune checkpoint inhibitors, has brought new hope for improving the survival of NSCLC patients. However, the issue of resistance to immunotherapy remains a critical factor limiting its efficacy.

Immunotherapy resistance includes two main categories: primary resistance and secondary resistance, primarily involving intrinsic and extrinsic resistance mechanisms. Intrinsic resistance mechanisms mainly involve abnormalities in genomic and proteomic characteristics, tumor antigens, and antigen presentation. Extrinsic resistance mechanisms are closely related to the tumor microenvironment and immune checkpoint co-inhibition. This study summarizes the influencing factors of NSCLC immunotherapy resistance and the latest research progress.

Keywords

Non-Small Cell Lung Cancer, Immunotherapy, Influencing Factor, Research Progress

Copyright © 2025 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

非小细胞肺癌(Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC)是肺癌中最常见的类型, 约占所有病例的 80%~85%, NSCLC 主要包括腺癌、鳞癌和大细胞癌[1]。晚期 NSCLC 治疗中免疫治疗占据了重要地位。免疫治疗通过激活患者的自身免疫系统, 对肿瘤细胞进行攻击, 显著提高了生存率并改善了生活质量[2]。免疫检查点抑制剂如程序性死亡受体-1 (Programmed Death Receptor-1, PD-1)、程序性死亡受体-配体-1 (Programmed Death Receptor-Ligand-1, PD-L1)抑制剂是免疫治疗中的关键药物, 通过阻断肿瘤细胞逃避免疫系统识别能力, 使机体恢复对肿瘤的正常免疫反应, 从而达到有效控制肿瘤的目标。免疫治疗不仅在晚期 NSCLC 中展现出显著疗效, 还在辅助治疗、新辅助治疗等领域展现出广阔的应用前景[3]。但患者存在耐药性, 给 NSCLC 治疗带来了新挑战[4]。深入研究免疫治疗的耐药性机制, 探讨有效的应对策略, 对于提高 NSCLC 患者的治疗效果和生存率具有重要意义。

2. 免疫治疗耐药的定义与分类

免疫治疗耐药性是指肿瘤细胞在免疫治疗过程中, 对免疫治疗药物产生抵抗性, 从而导致治疗效果不佳或完全无效的一种现象[5]。免疫治疗耐药分类方式可以从多个维度进行考量, 第一个维度按照免疫治疗耐药时间或耐药方式分为两大类, 一类是原发性耐药, 另一类是继发性(获得性)耐药。第二个维度则是根据耐药的机制可分为内源性耐药与外源性耐药。

原发性耐药指肿瘤在开始接受免疫治疗之前就已经对治疗产生抵抗, 即免疫治疗从一开始就无法有效抑制肿瘤生长或扩散。这种耐药性产生可能与肿瘤细胞的内在特性、肿瘤微环境以及患者个体免疫状态等多种因素有关。继发性耐药是指肿瘤在最初接受免疫治疗时比较敏感, 在治疗初期有一定的效果, 但随着时间的推移, 肿瘤细胞对免疫治疗的抵抗性逐渐增加, 从而最终导致疾病复发或产生新的发展[6]。由于肿瘤细胞对免疫治疗的抵抗, 继发性耐药是免疫治疗过程中更为常见和复杂的问题, 其产生机制涉及肿瘤细胞的基因变异、免疫逃逸策略以及肿瘤微环境动态变化等多个层面。

免疫治疗耐药性分类标准可以从多个维度进行考量, 第一个维度是根据耐药时间出现的早晚可分为原发性耐药与继发性耐药。原发性耐药发生在免疫治疗开始前或治疗初期。获得性耐药的获得要经过一段时间的免疫治疗才会出现, 一般会在数月至数年内发生。第二个维度则是根据耐药的机制可分为内源性耐药与外源性耐药。内源性耐药由肿瘤细胞本身的生物学特性导致, 如抗原丢失、免疫检查点分子表达下调、肿瘤干细胞存在等[7]。外源性耐药由肿瘤微环境或宿主免疫系统变化导致, 如免疫抑制细胞浸

润、免疫检查点分子在免疫细胞上表达上调、代谢异常等。部分患者表现为治疗初期肿瘤增大,但随后又缩小,临床上称为假进展,假进展可能与免疫治疗引起的免疫细胞浸润和炎症反应有关,并非真正的耐药。

某些特定基因变异(如 EGFR、KRAS、STK11 等)与免疫治疗耐药密切相关。这些变异可能影响肿瘤细胞免疫原性、免疫检查点分子表达以及信号通路调控[8]。

3. 内源性耐药机制

3.1. 基因组和蛋白质组特征

特定的基因突变可以影响肿瘤细胞免疫原性、免疫检查点分子表达以及信号通路调控,从而导致免疫治疗耐药。

DNA 损伤应答(DNA-Damage Response, DDR) (如 POLD1、POLE、TP53 等)参与 DNA 损伤修复过程,其突变可导致肿瘤突变负荷(Tumor Mutational Burden, TMB)。高 TMB 意味着肿瘤细胞表达更多新抗原,被免疫系统识别的机会就会增加。然而,在某些情况下,DDR 基因突变也可能通过其他机制导致耐药,如激活替代的 DNA 修复途径或促进免疫逃逸。PTEN 是参与 PI3K/AKT 信号通路负调控的肿瘤抑制基因。PTEN 失活突变或缺失会导致 PI3K/AKT 信号通路活化,增加免疫抑制因子的表达,减少肿瘤浸润的淋巴细胞,从而介导免疫治疗的耐药。STK11 可编码一种丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶,该激酶在细胞增殖、细胞周期阻滞、凋亡和能量代谢等过程中起重要作用[9]。STK11 突变与“冷”的肿瘤微环境(较少免疫细胞浸润)有关,可影响免疫治疗的效果。JAK 家族基因(如 JAK1、JAK2)在干扰素信号传导中起关键作用。JAK 基因突变可导致干扰素 γ 射线对 JAK-STAT 信号通路的调节作用受损,使癌细胞对干扰素 γ 射线 γ 无响应,进而使 PD-L1 分子表达降低,免疫耐药[10]。

此外参与免疫治疗的多种信号通路如 PI3K/Akt/AKT、MAPK、Wnt/ β -catenin 等异常激活或抑制都会影响肿瘤细胞免疫原性和免疫细胞活性[11]。

免疫检查点分子,如 PD-1、PD-L1 等,对肿瘤的免疫逃逸起着关键性的作用。当肿瘤细胞表面 PD-L1 分子表达上调时,会通过 T 细胞表面的 PD-1 结合来抑制 T 细胞的活化与增殖,从而削弱抗肿瘤免疫反应,介导免疫治疗的耐药性[12]。例如,PD-L1 在肿瘤细胞表面的高表达能够通过 T 细胞表面的 PD-1 结合,抑制 T 细胞的活化和增殖,进而削弱免疫治疗的效果。因此,监测免疫检查点分子(如 PD-1、PD-L1)的表达水平对于预测免疫是一道至关重要的工序。

3.2. 肿瘤抗原与抗原递呈

肿瘤抗原是免疫系统识别和攻击肿瘤细胞的关键分子,而抗原递呈途径则是将肿瘤抗原展示给免疫细胞的重要过程。肿瘤抗原缺乏以及抗原递呈途径改变均会对免疫治疗产生显著影响[12]。

当免疫系统能识别出抗原缺乏肿瘤细胞时,免疫治疗效果就会大打折扣。这可能是由于肿瘤细胞通过基因突变、表观遗传修饰等方式减少了抗原表达,或者产生了抗原加工和传递途径的缺陷[13]。抗原缺乏使免疫细胞不能对肿瘤细胞进行有效的识别和攻击,从而造成免疫治疗的失败耐药。

抗原递呈途径涉及多个复杂步骤,包括抗原的摄取、加工、转运以及最终递呈给免疫细胞。步骤中的任一环节发生异常,都可能影响免疫治疗的效果。例如,肿瘤细胞可能通过下调人类白细胞抗原(Human Leukocyte Antigen, HLA)分子表达来减少抗原的呈递,或通过干扰抗原加工和转运蛋白功能来阻止抗原有效展示暴露。此外,调节性 T 细胞(Regulatory T Cells, Tregs)、髓源性抑制细胞(Myeloid-Derived Suppressor cells, MDSCs)等免疫抑制细胞在肿瘤微环境中也可通过分泌抑制性细胞因子对抗原递呈途径产生干扰,从而削弱免疫治疗的作用[14]。

HLA-I 类抗原在免疫系统中至关重要, 它们负责将细胞内抗原片段呈递给细胞毒性 T 淋巴细胞(Cytotoxic T Lymphocyte, CTL), 从而引发特异性免疫应答。肿瘤细胞可通过多种机制降低或完全丧失缺失 HLA-I 类抗原表达, 从而避免被 CTL 识别并受到攻击, 最终介导肿瘤免疫逃逸。基因突变、表观遗传修饰(如 DNA 甲基化等)或转录后调控等因素可能导致 HLA-I 类抗原表达降低或缺失[15]。HLA-I 类抗原多态性较高, 不同个体间 HLA 基因型差异显著。这种多态性影响了个体对特定抗原的免疫应答能力, 也决定了免疫治疗在不同患者中疗效差异。研究表明, 某些 HLA 基因型可能与更好的免疫治疗预后相关, 因为它们能够更有效地呈递肿瘤抗原并激活 CTL [16]。通过阻断免疫检查点分子的相互作用, 增强 CTL 活性, 可以提高免疫治疗的疗效。但 CTL 在肿瘤细胞缺乏 HLA-I 类抗原表达时, 即使阻断了免疫检查点, 也无法对肿瘤细胞进行有效的识别和攻击。因此, 免疫检查点抑制剂疗效的重要影响因素之一就是 HLA-I 类抗原的异常表达状态。

综上所述, 肿瘤抗原缺乏以及抗原递呈途径改变均会对免疫治疗产生不利影响, 而 HLA-I 类抗原异常在肿瘤免疫逃逸中扮演着关键角色。

4. 外源性耐药机制

4.1. 肿瘤微环境(Tumor Microenvironment, TME)

TME 是一个高度复杂的生态系统, 它包含多种细胞、细胞外基质以及作用于肿瘤细胞的生长、侵袭和转移的细胞因子。免疫抑制性 TME 是免疫治疗耐药的重要外源性机制之一, 它通过多种方式抑制免疫细胞活性, 介导免疫治疗耐药。

TME 中富含 Tregs、MDSCs、肿瘤相关巨噬细胞等免疫抑制性细胞。这些细胞通过分泌抑制性细胞因子(如 IL-10、TGF- β)或直接与效应 T 细胞相互作用来抑制 T 细胞的增殖、活化和杀伤作用。TME 中代谢异常也为免疫抑制提供了有利环境[17]。例如, 缺氧和酸性环境可以促进免疫抑制细胞活化和增殖, 同时抑制效应 T 细胞功能。TME 中细胞外基质和致密的纤维间质构成物理屏障, 阻碍免疫细胞向肿瘤内部浸润和杀伤。这种屏障作用不仅限制了免疫细胞渗透, 还影响了药物和免疫疗法的递送效率。

趋化因子和细胞因子是 TME 中细胞通讯的关键介质, 它们在调节免疫细胞迁移、活化和功能方面发挥重要作用。然而, 在免疫抑制性 TME 中, 这些因子异常表达和分布往往对免疫治疗产生不利影响。趋化因子促进免疫细胞通过与其受体结合的方式迁移到肿瘤组织中[18]。然而, 在免疫抑制性 TME 中, 趋化因子异常分布可能促进免疫抑制性细胞(如 Tregs、MDSCs)浸润, 而不是效应 T 细胞。从而导致肿瘤组织中免疫抑制细胞增多, 效应 T 细胞减少, 免疫治疗效果减弱。在调节免疫反应中, 细胞因子扮演着关键角色[19]。但是, 在免疫抑制性 TME 中, IL-10、TGF- β 等细胞因子表达提高, 可能抑制效应 T 细胞的活化和作用。

肿瘤微环境(TME)中的代谢异常、趋化因子和细胞因子异常表达之间存在复杂的相互作用。缺氧和酸性环境不仅直接抑制效应 T 细胞的功能, 还通过促进免疫抑制细胞(如 Tregs 和 MDSCs)的活化, 进一步加剧免疫抑制。这些免疫抑制细胞通过分泌 IL-10、TGF- β 等抑制性细胞因子, 抑制效应 T 细胞的增殖和活化。此外, 趋化因子的异常分布也促进了免疫抑制细胞的浸润, 而非效应 T 细胞, 从而进一步削弱了免疫治疗的效果。因此, TME 中的代谢异常、趋化因子和细胞因子异常表达共同作用, 形成了一个复杂的免疫抑制网络, 最终导致免疫治疗的耐药性。

血管的生成是肿瘤生长和转移的重要过程, 也是免疫抑制的关键因素之一。肿瘤血管一方面形成物理屏障阻碍免疫细胞浸润; 另一方面表达抑制分子, 从而进一步抑制免疫细胞的活性[20]。血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)是促进肿瘤血管生成的关键因素之一。研究表明, VEGF 除了促进血管生成和支持肿瘤生长外还通过多种机制抑制免疫反应, 如抑制树突细胞的成熟与迁移、降

低抗原效果、抑制效应 T 细胞的功能[21]、促进 Tregs 的增殖和活化[21]。

综上所述,免疫抑制性 TME 通过浸润免疫抑制性细胞、形成物理屏障、异常表达趋化因子和细胞因子以及促进血管生成等多种机制共同作用于免疫治疗耐药。

4.2. 免疫检查点共抑制

免疫检查点分子(如 PD-1、CTLA-4、TIM-3 等)在 TME 中的共表达是 T 细胞功能耗竭的重要标志。PD-1 与 PD-L1 结合抑制 T 细胞的增殖和细胞因子的生成,CTLA-4 通过竞争 B7 分子与 CD28 的结合抑制 T 细胞的活化,而 TIM-3 和 LAG-3 则通过类似的机制进一步削弱 T 细胞的功能。这些免疫检查点分子通过多条信号通路协同作用,形成一个复杂的抑制网络,最终导致 T 细胞在 TME 中逐渐陷入功能耗竭的状态。免疫检查点是免疫系统内部的一种调节机制,防止免疫反应过度而导致自身组织受损。但肿瘤细胞往往利用该机制逃避免疫系统的攻击,造成 T 细胞功能耗竭。

多免疫检查点共表达,即在 T 细胞表面同时或陆续表达多种免疫检查点分子(如 PD-1、CTLA-4、TIM-3、LAG-3 等),是 T 细胞衰竭的重要标志之一。这些检查点分子的共表达通过多条信号通路协同抑制 T 细胞的活化、增殖和效应功能,使 T 细胞逐渐失去对抗肿瘤的能力[22]。鉴于多检查点共同表达对 T 细胞衰竭的重要作用,研究人员开始探索联合其他免疫检查点抑制剂使用的抗 PD-1/PD-L1 策略,以期通过多途径阻断扭转 T 细胞衰竭,提高免疫治疗的疗效。作为当前免疫治疗领域的主流药物之一,抗 PD-1/PD-L1 抑制剂在多种肿瘤类型中均表现出显著的治疗效果。但由于一些病人存在先天或已存在原发耐药或继发耐药的情况,单药治疗效果有限。因此,联合使用其他免疫检查点抑制剂,成为这一治疗方向的广阔前景[23]。多项临床试验和研究表明,联合使用免疫检查点抑制剂(如 CTLA-4 抑制剂、TIM-3 抑制剂、LAG-3 抑制剂等),对患者客观缓解率和无进展生存期均有明显改善。并在一定程度上延长了总生存期[24][25]。这种联合治疗的机制在于通过多通路阻断来逆转 T 细胞耗竭,恢复 T 细胞的抗肿瘤活性。但值得注意的是,联合治疗还伴随着较高的不良反应风险。不同免疫检查点抑制剂之间的相互影响可能导致更严重的免疫相关不良事件,如自身免疫性疾病、肺炎、肝炎等。因此,在联合治疗方案的制定和执行过程中,需要对患者的具体病情、治疗风险、受益比例等因素进行综合考虑,制定个体化的治疗方案,这是一项非常有必要的工作。

4.3. 新药物与新策略

在肿瘤免疫治疗领域,靶向细胞因子和免疫调节分子的新型药物不断涌现,为癌症治疗提供了新的选择和希望。通过特异性调节免疫系统功能和增强抗肿瘤免疫反应,实现抗肿瘤治疗的目的。

细胞因子是免疫细胞间相互影响的信号分子,对免疫细胞的增殖、分化和功能维持具有重要作用。一些新型细胞因子类药物通过修饰或重组细胞因子,增强其抗肿瘤活性并减少副作用[26]。如 NKTR-214、ALT-803 等新一代白介素-2 受体,通过改变与受试者结合的亲和力或延长半衰期来增强抗肿瘤免疫反应,从而改善活化 T 细胞和自然杀伤细胞的效果。针对其他免疫检查点的抑制剂也在不断研发。这些抑制剂通过阻断肿瘤细胞表面与免疫细胞表面负性共刺激分子的相互作用,解除肿瘤对免疫系统的抑制,恢复免疫细胞的抗肿瘤活性[27]。如 LAG-3、TIM-3 等新型免疫检查点抑制剂,在临床试验中表现出良好的应用前景。一些新型药物通过同时靶向肿瘤细胞和免疫细胞,展现出独特的双重作用机制。

抗体偶联药物(Antibody-Conjugated Drugs, ADC)通过将特异性抗体与高效细胞毒性药物偶联精确打击肿瘤细胞。在 NSCLC 治疗中,ADC 药物特异性结合肿瘤细胞表面的抗原,将细胞毒性药物传递到肿瘤细胞内部,从而实现对肿瘤细胞的有效杀灭。目前多种 ADC 药物在 NSCLC 中表现出了良好的治疗效果和安全性[28]。

mRNA 肿瘤疫苗是一种新型个性化疫苗, 通过编码肿瘤特异性抗原的 mRNA 序列刺激机体产生特异性免疫反应。在 NSCLC 治疗中, mRNA 肿瘤疫苗可以促进机体产生特异性 T 细胞从而介导对这些抗原的反应, 并最终实现对肿瘤细胞的杀伤[29]。临床试验中, mRNA 与 PD-1 抑制剂联合使用时, Moderna 公司的 MRNA-4157 疫苗能显著改善患者无复发的存活期, 显示了良好的治疗效果和安全性。

为了克服免疫治疗的耐药性, 多路阻断和协同效应策略成为当前研究的重点。例如, 联合使用 PD-1 抑制剂和 CTLA-4 抑制剂可以通过同时阻断 PD-1/PD-L1 和 CTLA-4/B7 信号通路, 逆转 T 细胞的功能耗竭, 恢复其抗肿瘤活性。此外, PD-1 抑制剂与 VEGF 抑制剂的联合使用也显示出良好的前景。VEGF 抑制剂不仅可以抑制肿瘤血管生成, 还可以通过减少 TME 中的免疫抑制细胞浸润, 增强 PD-1 抑制剂的疗效。这些联合治疗策略通过多通路阻断、协同增强免疫细胞的抗肿瘤活性, 从而提高免疫治疗的效果。

5. 结论与展望

本文分析了 NSCLC 免疫治疗耐药的主要影响因素及其复杂多样的机理。免疫细胞在 TME 中的功能转换或增殖, 可能导致肿瘤逃避免疫监视, 所以耐药的关键因素之一就是 TME 的动态变化。另外肿瘤细胞自身的免疫原性和 T 细胞抵抗的适应性免疫, 也是内源性耐药机制中的重要组成部分。外源性机制如免疫抑制细胞浸润、趋化因子和 VEGF 的作用等显著影响免疫治疗的疗效。免疫耐药是宿主、肿瘤细胞和免疫微环境的综合结果, 涉及到多层次的信号传导和基因表达调控。鉴于 NSCLC 免疫治疗耐药性的复杂性, 为了准确预测免疫治疗的疗效和耐药性风险, 今后临床应重点研究开发更有效的生物标志物, 通过多路阻断、协同效应等手段, 优化联合用药方案, 提高治疗效果, 并克服耐药。

参考文献

- [1] Mathew, D., Marmarelis, M.E., Foley, C., Bauml, J.M., Ye, D., Ghinnagow, R., *et al.* (2024) Combined JAK Inhibition and PD-1 Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Science*, **384**, Article 1329. <https://doi.org/10.1126/science.adf1329>
- [2] Li, S., Wang, A., Wu, Y., He, S., Shuai, W., Zhao, M., *et al.* (2023) Targeted Therapy for Non-Small-Cell Lung Cancer: New Insights into Regulated Cell Death Combined with Immunotherapy. *Immunological Reviews*, **321**, 300-334. <https://doi.org/10.1111/imr.13274>
- [3] 许帆, 刘瑶, 杨蕴, 等. 肺癌免疫治疗耐药的临床现状与研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2024, 51(12): 628-634.
- [4] 揭光灵, 牛晓敏. Orient-31 模式讨论: 免疫治疗在驱动基因阳性的晚期 NSCLC 靶向耐药后的探索[J]. 循证医学, 2024, 24(3): 138-141.
- [5] 王衍鸿, 罗斌, 王卓, 等. 单细胞 RNA 测序技术在肺癌肿瘤微环境研究中的进展[J]. 中国肺癌杂志, 2024, 27(6): 441-450.
- [6] 陈薪如, 周彩存. 肺癌内科治疗临床研究十年回顾和现状[J]. 实用肿瘤杂志, 2024, 39(3): 209-218.
- [7] Wang, X., Qiao, Z., Aramini, B., Lin, D., Li, X. and Fan, J. (2023) Potential Biomarkers for Immunotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*, **42**, 661-675. <https://doi.org/10.1007/s10555-022-10074-y>
- [8] Pellini, B., Madison, R.W., Childress, M.A., Miller, S.T., Gjoerup, O., Cheng, J., *et al.* (2023) Circulating Tumor DNA Monitoring on Chemo-Immunotherapy for Risk Stratification in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Clinical Cancer Research*, **29**, 4596-4605. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-23-1578>
- [9] 陈波, 阚连娣, 叶发青, 等. 间变性淋巴瘤激酶在治疗非小细胞肺癌中的作用及潜在医学应用[J]. 中国药理学通报, 2024, 40(3): 415-420.
- [10] 刘险. 免疫检查点到个体化治疗策略的肺癌免疫治疗临床现状与进展[J]. 中国医学创新, 2024, 21(7): 179-183.
- [11] Miao, D., Zhao, J., Han, Y., Zhou, J., Li, X., Zhang, T., *et al.* (2023) Management of Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: State of the Art and Future Directions. *Cancer Communications*, **44**, 23-46. <https://doi.org/10.1002/cac2.12505>
- [12] Cai, R., Zhu, H., Liu, Y., Sha, H., Peng, W., Yin, R., *et al.* (2023) To Be, or Not to Be: The Dilemma of Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Various Driver Mutations. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **149**, 10027-10040. <https://doi.org/10.1007/s00432-023-04919-4>

- [13] Attieh, F., Chartouni, A., Boutros, M., Mouawad, A. and Kourie, H.R. (2023) Tackling the Immunotherapy Conundrum: Advances and Challenges for Operable Non-Small-Cell Lung Cancer Treatment. *Immunotherapy*, **15**, 1415-1428. <https://doi.org/10.2217/imt-2023-0128>
- [14] Goulart, B.H.L., Mushti, S.L., Chatterjee, S., Larkins, E., Mishra-Kalyani, P.S., Pazdur, R., et al. (2024) Correlations of Response Rate and Progression-Free Survival with Overall Survival in Immunotherapy Trials for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: An FDA Pooled Analysis. *The Lancet Oncology*, **25**, 455-462. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(24\)00040-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(24)00040-8)
- [15] Dunne, E.G., Fick, C.N., Isbell, J.M., Chaft, J.E., Altorki, N., Park, B.J., et al. (2024) The Emerging Role of Immunotherapy in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. *The Annals of Thoracic Surgery*, **118**, 119-129. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2024.01.024>
- [16] Zhang, C., Qin, J., Zhao, X., Yang, L. and Wang, Z. (2024) A Commentary on 'Impact of Lymphadenectomy Extent on Immunotherapy Efficacy in Postresectional Recurred Non-Small Cell Lung Cancer: A Multi-Institutional Retrospective Cohort Study'. *International Journal of Surgery*, **110**, 4437-4438. <https://doi.org/10.1097/js9.0000000000001347>
- [17] 邢晶, 尉姗, 王华英, 等. 蛋白泛素化修饰及相关药物在肺癌治疗中的研究进展[J]. 现代实用医学, 2023, 35(11): 1401-1404.
- [18] 韦坤辰, 吴骏峰, 唐昊. 免疫治疗在 EGFR 突变非小细胞肺癌中的研究进展[J]. 重庆医科大学学报, 2023, 48(11): 1282-1289.
- [19] D'Aiello, A., Stiles, B., Ohri, N., Levy, B., Cohen, P. and Halmos, B. (2024) Perioperative Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer: Practical Application of Emerging Data and New Challenges. *Clinical Lung Cancer*, **25**, 197-214. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2024.02.004>
- [20] Anagnostou, V., Ho, C., Nicholas, G., Juergens, R.A., Sacher, A., Fung, A.S., et al. (2023) ctDNA Response after Pembrolizumab in Non-Small Cell Lung Cancer: Phase 2 Adaptive Trial Results. *Nature Medicine*, **29**, 2559-2569. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02598-9>
- [21] Yin, S., Yu, Y., Wu, N., Zhuo, M., Wang, Y., Niu, Y., et al. (2024) Patient-Derived Tumor-Like Cell Clusters for Personalized Chemo and Immunotherapies in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cell Stem Cell*, **31**, 717-733.e8. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2024.03.008>
- [22] O'Brien, J. and Bodor, J.N. (2023) Perioperative Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer. *Current Treatment Options in Oncology*, **24**, 1790-1801. <https://doi.org/10.1007/s11864-023-01160-6>
- [23] Sequeira, T. and Almodovar, M.T. (2023) Immunotherapy in Non-small Cell Lung Cancer: a Review. *Portuguese Journal of Cardiac Thoracic and Vascular Surgery*, **30**, 55-65.
- [24] Shirasawa, M., Yoshida, T. and Ohe, Y. (2023) Biomarkers of Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, **54**, 13-22. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyad134>
- [25] 张嘉涛, 潘焱, 汪斌超, 等. Adaptive Treatment: 肺癌治疗的加加减减[J]. 循证医学, 2024, 24(1): 1-11.
- [26] 刘思健, 瞿理, 张玲, 等. m⁶A RNA 修饰在非小细胞肺癌治疗耐药中作用及机制的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2024, 32(8): 1531-1537.
- [27] 鲁葆华, 李琨, 张婵, 等. 老年 EGFR 突变非小细胞肺癌耐药后 PD-1 抑制剂免疫治疗 37 例临床分析[J]. 临床肺科杂志, 2023, 28(11): 1716-1722.
- [28] 张可心, 郝娜, 王丽萍. 免疫检查点抑制剂在奥希替尼耐药非小细胞肺癌治疗中的应用[J]. 肿瘤基础与临床, 2023, 36(5): 378-382.
- [29] 李梦超, 吕垚, 唐希阳, 等. 肺癌细胞外基质物理性质对疾病发生、发展和免疫微环境的影响[J]. 现代免疫学, 2023, 43(3): 239-244.