

免疫检查点抑制剂在晚期NSCLC的一线治疗研究进展

张韩红¹, 王国芳^{2*}

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²延安大学附属医院呼吸与危重症科, 陕西 延安

收稿日期: 2026年1月10日; 录用日期: 2026年2月4日; 发布日期: 2026年2月10日

摘要

肺癌在全球恶性肿瘤死亡率中占头位, 是全世界男性癌症发病和死亡的重要原因, 女性肺癌的发病率仅次于乳腺癌和结直肠癌, 死亡率仅次于乳腺癌。我国是肺癌大国, 全球将近一半的肺癌发病和死亡发生在中国。造成了严重的医疗负担。肺癌根据其病理特征, 可以分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌, 而非小细胞肺癌(NSCLC)是常见的类型, 在所有肺癌类型中占比可达80%。由于临床上早期NSCLC缺乏典型的症状和精准的检测方法, 导致传统治疗(手术、化疗、放疗、靶向治疗)对晚期非小细胞肺癌患者的疗效有限。随着对肿瘤“免疫微环境(TME)”和“癌症免疫循环”机制的深入解析, 免疫治疗已成为NSCLC治疗的核心手段之一。本综述旨在系统梳理免疫检查点抑制剂在晚期NSCLC的一线治疗进展、存在的挑战及未来展望。

关键词

非小细胞肺癌, 免疫治疗, 免疫检查点抑制剂, 联合治疗

Research Progress of Immune Checkpoint Inhibitors in the First-Line Treatment of Advanced NSCLC

Hanhong Zhang¹, Guofang Wang^{2*}

¹Medical College of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Department of Respiratory and Critical Care, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: January 10, 2026; accepted: February 4, 2026; published: February 10, 2026

*通讯作者。

文章引用: 张韩红, 王国芳. 免疫检查点抑制剂在晚期 NSCLC 的一线治疗研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(2): 2144-2152. DOI: 10.12677/acm.2026.162613

Abstract

Lung cancer ranks first in the global malignant tumor mortality rate and is an important cause of male cancer incidence and death worldwide. The incidence of female lung cancer is second only to breast cancer and colorectal cancer, and the mortality rate is second only to breast cancer. China is a big country with lung cancer, and nearly half of the global lung cancer incidence and death occur in China, which caused a serious medical burden. According to its pathological characteristics, lung cancer can be divided into small cell lung cancer and non-small cell lung cancer, while non-small cell lung cancer (NSCLC) is a common type, accounting for up to 80% of all lung cancer types. Due to the lack of typical symptoms and accurate detection methods in early clinical NSCLC, the efficacy of traditional treatments (surgery, chemotherapy, radiotherapy, targeted therapy) in patients with advanced non-small cell lung cancer is limited. With the in-depth analysis of the mechanism of tumor "immune microenvironment (TME)" and "cancer immune cycle", immunotherapy has become one of the core means of NSCLC treatment. This review aims to systematically sort out the progress, existing challenges and future prospects of immune checkpoint inhibitors in the first-line treatment of advanced NSCLC.

Keywords

Non-Small Cell Lung Cancer, Immunotherapy, Immune Checkpoint Inhibitors, Combination Therapy

Copyright © 2026 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

肺癌作为全球范围内发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一，一直是医学界面临的重大挑战之一，其按照病理分型可以分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌，非小细胞肺癌在所有肺癌类型中占比可达 80%，具有起病隐匿、进展迅速、预后不良等特点。早期发现的非小细胞肺癌主要通过手术切除，而晚期非小细胞肺癌的放疗及靶向治疗，会对机体造成严重的不良反应及耐药性，造成预后不良。肿瘤赖以生存的内部环境称为肿瘤微环境(TME)，其中不仅包含了肿瘤细胞本身，还有周围的免疫细胞(如 T 细胞、NK 细胞、巨噬细胞等)、基质细胞、血管、细胞外基质、以及各种细胞因子和信号分子，是影响肿瘤生长、侵袭、转移以及免疫治疗疗效的关键因素。近年来，对于肿瘤的免疫编辑与免疫逃逸逐渐被研究，免疫疗法被广泛用于晚期 NSCLC 患者。免疫疗法通过靶向免疫检查点蛋白，包括程序性死亡-1、程序性死亡配体 1 和细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4，正在给非小细胞肺癌的治疗带来革命性的变化。

2. 免疫治疗

人体的免疫细胞包括两类：先天性免疫细胞和获得性免疫细胞。先天性免疫细胞构成了人体的第一道防线，主要包括自然杀伤细胞(NK)、巨噬细胞、中性粒细胞、树突状细胞(DC)，他们通过识别肿瘤细胞上的特殊分子结构发挥抗肿瘤功能。获得性免疫细胞主要包括 CD8+细胞毒性 T 细胞(CTL)、CD4+辅助 T 细胞(Th1)、记忆 T 细胞、调节性 T 细胞(Treg)，主要起“精准杀伤 + 记忆”的作用，以 T 淋巴细胞为例，肿瘤抗原被抗原提呈细胞(APC)捕获并加工成免疫原性多肽，并以抗原肽-MHC 分子复合体的形

式存在于 APC 表面。APC 表面的抗原肽-MHC 分子与 T 细胞表面的 TCR 结合。同时, APC 表达的共刺激分子与 T 细胞表面相应的配体结合, 从而激活抗原特异性 T 细胞免疫反应, T 淋巴细胞就会增殖并分化为各种效应细胞, 这些细胞具有负反馈机制, 被称为“免疫检查点”, 长此以往, 这些细胞的活动将会逐渐被抑制, 从而避免组织损伤。几种免疫检查点抑制剂(ICIS), 如 PD-L1 抑制剂(2~4)、CTLA-4 抑制剂(5~7)和 PD-1 抑制剂, 通过解除 T 细胞受到的抑制, 能够增强患者免疫系统对肿瘤的攻击力, 延长患者的无进展生存期和总体生存期, 已被监管机构批准用于肺癌的治疗(见表 1)。本文旨在梳理晚期 NSCLC 免疫治疗的最新进展、面临挑战及未来展望。

3. 几种核心的 ICIS 及其作用机制

3.1. PD-1 抑制剂

PD-1 是存在于人体 T 细胞表面的受体, PD-L1 存在于肿瘤细胞表面, 当 PD-1 受体与其配体 PD-L1 结合时, 会抑制 T 细胞的抗肿瘤作用, 使 T 细胞处于休眠状态, 从而减弱对肿瘤细胞的监视作用。PD-1 抑制剂能够竞争性抑制 PD-1 与 PD-L1 的结合, 阻断其与配体间的相互作用, 使得 T 细胞从休眠状态被重新激活, 进而重新识别并攻击肿瘤细胞。KEYNOTE-024 研究[1]是首个证实一线免疫单药治疗 NSCLC 优于化疗的试验, 对于无表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)突变且 PD-L1 表达 $\geq 50\%$ 的晚期 NSCLC 患者, 帕博利珠单抗组比含铂双药化疗组具有更好的总生存期(overall survival, OS) [2]。其余类似的药物还有纳武利尤单抗、信迪利单抗等, 已广泛应用于临床, 其副作用主要包括肺炎、肠炎、甲状腺炎等。

3.2. PD-L1 抑制剂

与 PD-1 抑制剂类似, PD-L1 抑制剂也是通过抑制 PD-1 与 PD-L1 的结合, 进而发挥抗肿瘤功能。不同的是, PD-1 也可与正常组织细胞上的 PD-L2 受体结合, 主要发挥维持免疫耐受、防止自身免疫反应的作用。而 PD-L1 抑制剂不会影响这个过程, 一定程度上保留了部分正常的免疫调节功能。抗 PD-L1 免疫疗法阿替唑单抗在既往治疗晚期或转移性非小细胞肺癌患者的疗效和安全性, 最初在二期 POPLAR 临床试验中进行, 后在第三期 OAK 试验中进行了研究[3]。POPLAR 和 OAK 试验的主要发现显示, 接受阿替唑单抗的患者生存率较西他赛患者存活率显著改善。这些发现促使阿替唑单抗被纳入 ESMO 和 NCCN 指南的第二及后续治疗线[4] [5], 这进一步证明 PD-L1 抑制剂通过单药或联合用药, 在治疗晚期 NSCLC 患者中有显著疗效, 其副作用与 PD-1 抑制剂类似。

3.3. CTLA-4 抑制剂

Table 1. Classification and clinical characteristics of immune checkpoint inhibitors

表 1. 免疫检查点抑制剂分类与临床特征

	代表药物	作用特点	主要毒性	NSCLC 应用
PD-L1 抑制剂	阿替利珠单抗/度伐利尤单抗	阻断 PD-L1 配体	肺炎/肠炎/甲状腺炎	特定人群
PD-1 抑制剂	帕博利珠单抗/纳武利尤单抗	解除 T 细胞抑制	肺炎/肠炎/甲状腺炎	单药或联合
CTLA-4 抑制剂	伊匹木单抗	阻止 T 细胞激活	肠炎/皮炎/垂体炎	联合用药

CTLA-4 属于跨膜受体一类, 是一种白细胞分化抗原, 表达在 T 细胞上, 与 CD28 竞争 CD80/CD86 的结合, 阻止 T 细胞活化[6]。伊匹单抗是一种 CTLA-4 免疫球蛋白 G1 (IgG1) 单克隆抗体, 能增强 T 细胞的活化和增殖, 从而产生抗肿瘤作用。一项随机二期研究显示, 伊匹单抗联合化疗在驱动阴性鳞状非

小细胞肺癌(sq-NSCLC)患者中比单纯化疗更显著地改善结局[7], 目前临床上主要通过联合用药发挥疗效, 而其副作用包括肠炎、皮炎、垂体炎等。

以上阐述了免疫检查点抑制剂的分类, 见表 1。也阐述了免疫检查点抑制剂作用机制, 见图 1。

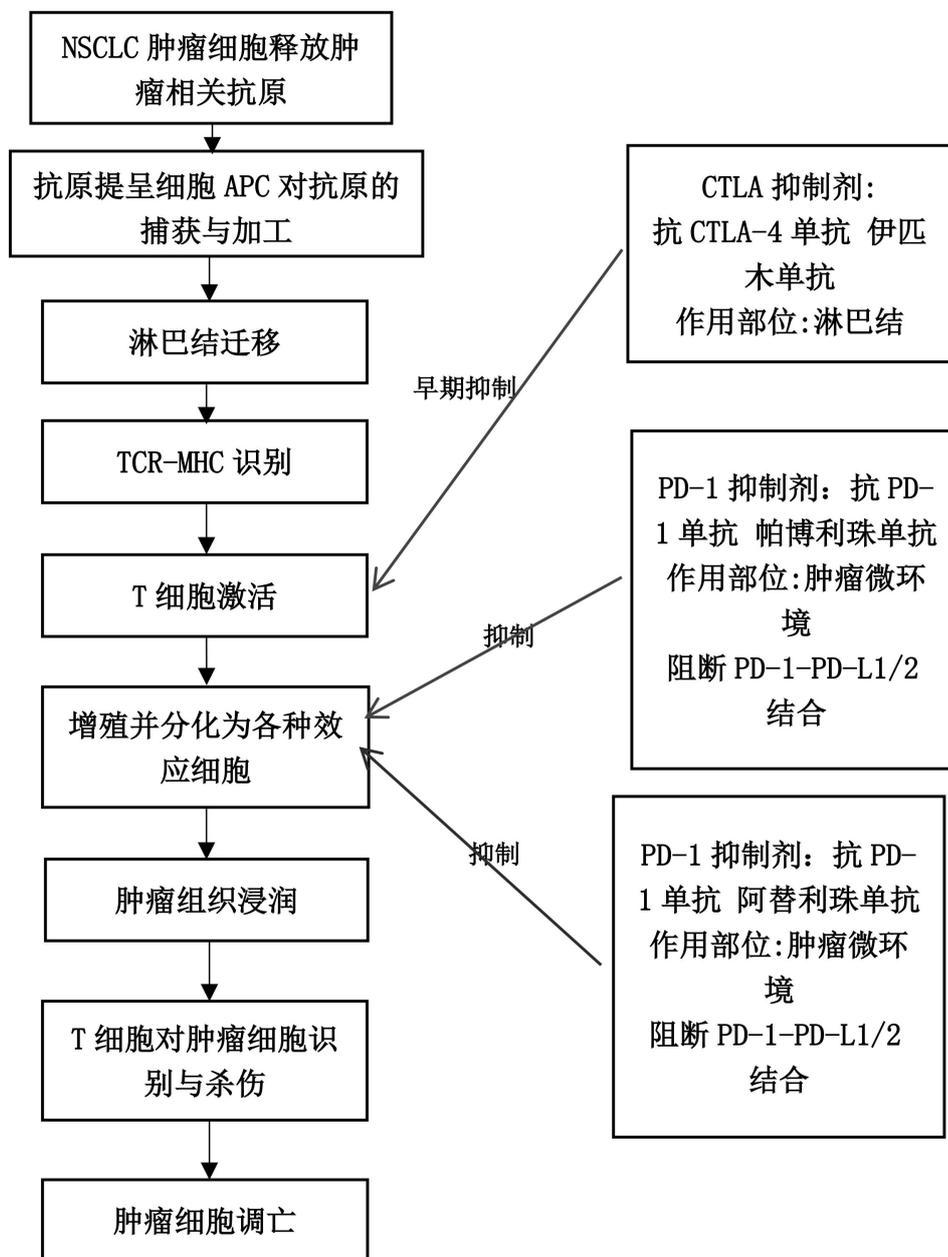


Figure 1. Mechanism of action of immune checkpoint inhibitors

图 1. 免疫检查点抑制剂作用机制

4. ICIS 在晚期 NSCLC 中的临床应用进展

4.1. 单药治疗

1) 帕博利珠单抗(Pembrolizumab)是一种靶向阻断 PD-L1 或 PD-L2 与其受体结合的单克隆抗体, 能

特异性结合到 T 细胞的 PD-1 蛋白上, 阻止癌细胞的 PD-L1 与之结合, 进而发挥抗肿瘤作用。KEYNOTE-001 是首个评估晚期 NSCLC 患者中帕博利珠单抗的 Ib 期研究, 显示客观缓解率(ORR)为 27%, 中位总生存期(OS)为 22.1 个月, 无进展生存期(PFS)为 6.2 个月。在 PD-L1 肿瘤比例评分(TPS) \geq 50% 的患者中, 客观缓解率(ORR)为 45.2% [8]。基于此研究, KEYNOTE-024 进一步研究了一线帕博利珠单抗单剂治疗在晚期非小细胞肺癌患者 PD-L1 肿瘤比例评分(TPS) \geq 50% 患者的疗效, 并与化疗进行了比较[9]。研究发现, 帕博利珠单抗组单药治疗组的无进展生存期(PFS)和客观缓解率(ORR)明显高于化疗组; 但中位总生存期(OS)还未达到化疗组。基于此研究, 美国 Food and Drug Administration (FDA)已宣布批准帕博利珠单抗作为晚期非小细胞肺癌患者 PD-L1 高表达的一线治疗药物[10]。为了进一步研究免疫治疗的治疗范围, KEYNOTE-042 研究被提出, 此研究发现免疫治疗在 PD-L1 TPS \geq 1% 患者中比化疗更有效, 副作用发生率较低, 且手术周期延长近 8 个月。此外, 该研究首次纳入了中国人群, 因此结果对中国患者也更具相关性[11]。基于以上研究, 可以得出 PD-L1 高表达患者免疫单药治疗中获益更多。

2) 纳武利尤单抗(Nivolumab)是一种 IgG4 单克隆抗体, 结合 PD-1 受体, 阻断 PD-1 与 PD-L1 和 PD-L2 的相互作用, 缓解 PD-1 途径介导的免疫反应抑制。帕博利珠单抗与纳武利尤单抗的作用原理大致相同, 但纳武利尤单抗的给药方案相对灵活。Check Mate-012 研究结果显示, 晚期 NSCLC 单用纳武利尤单抗的治疗的客观缓解率 ORR 为 23%, 1 年中位总生存期 OS 为 74%, 证实了纳武利尤单抗在晚期 NSCLC 一线治疗中缓解持续时间(DOR)显著延长[12]。在 CheckMate 078 和 057 试验中, 与多西紫杉醇相比, 纳武利尤单抗显著延长了患者的生存期, 并且在低 PD-L1 表达的患者中获益更为明显[13] [14]。

4.2. 免疫联合化疗

免疫联合化疗的治疗效果此前已有报道。针对非鳞状转移性 NSCLC, 在 KEYNOTE-189 研究中, 一项双盲 III 期试验中评估了帕博利珠单抗联合培美曲塞联合铂类药物或安慰剂治疗非鳞状转移性 NSCLC 的有效性。帕博利珠单抗联合培美曲塞 - 铂组的客观缓解率(ORR)为 48.3%, 而安慰剂联合培美曲塞 - 铂组仅达到 19.9%。在帕博利珠单抗联合组中, 5 年总生存率(OS)为 19.4%, 而在安慰剂联合组中, 5 年 OS 率为 11.3%。5 年无进展生存期百分率(PFS 率)分别为 7.5% 和 0.6% [15] [16], 这项实验首次证明免疫联合化疗作为无驱动基因突变的转移性非鳞状 NSCLC 一线标准治疗的安全性。而针对鳞状转移性 NSCLC 患者, KEYNOTE-407 研究将未经治疗的此类患者随机分为两组: 一组接受帕博利珠单抗加卡铂和紫杉醇或白蛋白 - 紫杉醇, 而另一组接受生理盐水安慰剂加卡铂和紫杉醇或白蛋白 - 紫杉醇的治疗方案。在研究中, 经过 5 年的随访, 帕博利珠单抗联合化疗与安慰剂联合化疗的 5 年总生存率(OS)率分别为 18.4% 和 9.7%, 5 年的客观缓解率(ORR)分别为 62.2% 和 38.8% [17] [18]。以上两项实验证明了免疫联合化疗对治疗疾病的重大价值, 许多临床研究已经报道了化疗加 ICIs 的疗效。

4.3. 免疫联合免疫疗法

免疫系统的元素, 如免疫检查点, 以及细胞因子水平的多样化, 在调节机体对 TME 的免疫反应中发挥作用[19]。与单一免疫疗法相比, 联合使用 ICIs 具有更好的疗效。Checkmate 227 试验的结果表明, 纳武利尤单抗(nivolumab)和伊匹木单抗(ipilimumab)的组合对未经治疗的、无驱动基因突变的晚期 NSCLC 患者具有持久的疗效。在肿瘤 PD-L1 表达为 \geq 1% 的患者中, 接受纳武利尤单抗联合伊匹木单抗和化疗组治疗的 5 年中位总生存率(OS)时间分别为 17.1 个月和 15.7 个月。在 PD-L1 $<$ 1% 的患者中, 纳武利尤单抗联合伊匹木单抗的 5 年中位总生存率 OS 时间为 17.2 个月, 而化疗组为 12.2 个月(95% CI, 9.2~14.3) [20]。此外, 在 CITYSCAPE 临床试验中, tiragolumab 联合阿替利珠单抗(atenzolizumab)组的中位 PFS 时间为 5.4 个月, 而安慰剂加 atenzolizumab 组为 3.6 个月[21]。许多临床试验已经证实了几种 ICIs 组合的有

效性和安全性。

4.4. 免疫联合抗血管生成药物

血管为免疫细胞进入肿瘤提供了便利。血管内皮生长因子(VEGF)可诱导肿瘤新生血管和异常血管生成,促进免疫抑制性 TME 的发生[22],进而滋养肿瘤。基于 VEGF 在 NSCLC 中的免疫调节作用,ICIs 与抗血管生成药物联合治疗已成为另一种治疗方法。抗 VEGF/VEGFR2 药物的使用促进了血管的正常化,导致细胞毒性 T 细胞的浸润增强,并有助于肿瘤内药物的运输。此外,它可以减少免疫抑制细胞,如 MDSCs 和 Tregs,当与 PD-1/PD-L1 抑制剂联合使用时,显示出显著的协同作用[23] [24]。ICIs 联合抗血管生成治疗的临床研究。在 CheckMate 012 I 期研究中,有报道称,纳武利尤单抗联合贝伐珠单抗治疗非鳞状细胞癌患者的中位无进展生存期(PFS)时间为 37.1 周,而在接受纳武利尤单抗单药治疗的非鳞状细胞癌患者中,中位 PFS 时间为 21.4 周[25]。此项研究还表明在 PD-1 低表达或阴性患者中也有效,对后期的临床决策产生了深远影响。此外,在 IMpower150 期 III 试验中,对先前未经治疗的转移性非鳞状 NSCLC 患者,此实验评估了阿替利珠单抗和贝伐珠单抗联合治疗的疗效。阿替利珠单抗加贝伐单抗加卡铂加紫杉醇组(ABCP 组)或贝伐单抗加卡铂加紫杉醇组(BCP 组)中,Kaplan-Meier 分析,据报道,与 BCP 组相比,ABCP 组的 PFS 和 OS 时间明显延长,ABCP 组的中位 PFS 时间为 8.4 个月,BCP 组为 6.8 个月;ABCP 的中位 OS 时间为 19.5 个月,BCP 14.7 个月[26]。另一项研究报道,抗 PD-1/PD-L1 治疗与抗血管生成治疗联合使用,可显著提高对初始或晚期治疗无反应的晚期肺腺癌患者的治疗效果,同时接受抗 PD-1/L1 和抗血管生成治疗组的疾病控制率(DCR)明显高于仅接受抗 PD-1/L1 治疗组,中位 PFS 时间分别为 5.1 个月和 2.0 个月,中位 OS 时间分别为 14.3 个月和 8.4 个月[27]。此外,临床上也有不少证据证实了免疫联合抗血管生成药延长患者的生存期,优化了患者的治疗模式,实现了“去化疗”的可能。

4.5. 免疫联合靶向治疗

在 ICIs 联合靶向治疗的临床研究中,厄洛替尼联合阿替利珠单抗治疗晚期 NSCLC 引起了极大的关注。在这项研究中,结果表明,该组合在 EGFR 突变的 NSCLC 患者中具有较强的安全性,并显示出较强的临床可行性。联合治疗的 ORR 为 75%,中位 PFS 为 15.4 个月[28]。此外,TATTON 试验(NCT02143466)评估了奥西替尼联合司美替尼、赛沃替尼或度伐利尤单抗治疗晚期 NSCLC EGFR 突变患者的疗效。在司美替尼、赛沃替尼和度伐利尤单抗组中,ORR 分别为 42%、44%和 43%。然而,该疗法导致药物相关间质性肺疾病的增加,导致该特定队列中联合治疗方案的终止[29]。安罗替尼(anlotinib)是一种重要的多靶点酪氨酸激酶抑制剂,其核心靶点为 VEGFR1/2/3、PDGFR- α/β 、FGFR1/2/3 等靶点,具有强效抗血管生成,同时可以抑制肿瘤生长和转移。根据一项队列研究,与 ICIs 单药治疗组相比,ICIs 加 anlotinib 组患者的中位 PFS 明显更长(6.37 个月对 3.90 个月)[30]。此外,在 He 等人[31]进行的研究中,与对照组相比,研究组(anlotinib 联合 ICIs)的 DCR 和 ORR 值明显更高(分别为 62.50 vs. 36.11 和 81.25 vs. 55.56; $p < 0.05$)。以上临床试验均表明免疫联合靶向治疗突破了单药免疫治疗的局限,能够诱导更深度的肿瘤缓解,并有可能延长缓解的持续时间,为患者争存更长的无进展生存期。

5. 面临的挑战: 免疫相关不良事件(irAEs)与免疫耐药

irAEs 的发生是由于免疫系统被过度激活,除了攻击肿瘤细胞,还会攻击正常的组织和系统,它可以影响任何器官或系统,发生于免疫治疗开始后的任何时间,同城在停药后仍会出现。针对此不良反应,应采取分级管理的方法,即 CTCAE 标准。CTCAE 分为 3 级,1~2 级:可能需要暂停免疫治疗,需密切监测;3~4 级:可能需要永久停止免疫治疗,改用激素(如泼尼松);危及生命:改用大量激素或者免疫抑

制剂。irAEs 可导致多系统或器官的损伤, 如皮肤(如皮疹、瘙痒、白癜风)、胃肠(结肠炎)、肝脏(肝炎、转氨酶升高)、内分泌系统(甲减或甲亢、垂体炎等)、呼吸系统(各种肺炎)等, 而其所致皮肤毒性、胃肠道毒性和内分泌功能障碍被报告为最多发的不良反应, 其次为肝炎和肺炎[32]。针对这些不良事件的发生, 我们需早识别, 并进行规范管理, 以延长患者生存期。免疫耐药也是目前面临的重大挑战, 肿瘤细胞内因素、肿瘤细胞外因素、宿主因素与 T 细胞功能障碍都可能导致免疫治疗抵抗。肿瘤细胞内因素包括: 1) MHC-1 或 $\beta 2M$ 突变导致的抗原呈递缺陷; 2) JAK1/2、STAT 突变导致 IFN- γ 通路的失活; 3) PD-L1 表达缺失或下调; 4) 驱动基因阳性与 EGFR/ALK 突变; 5) 肿瘤的异质性与克隆进化等。KEYNOTE 系列对 PD-1 抑制剂的研究、CheckMate 系列对 PD-1 联合 CTLA-4 的研究、IMpower 系列对 PD-L1 抑制剂的研究等均证明了肿瘤微环境对免疫治疗耐药的影响。T 细胞多抑制受体的表达、在冷肿瘤表型的浸润障碍、增殖与效应功能降低等障碍也参与了免疫耐受过程。而宿主肠道菌群失调、自身免疫状态、既往治疗影响等也在一定程度上导致免疫耐受, 对此, 精准检测+联合策略是晚期 NSCLC 免疫治疗耐药后的核心破局路径。

6. 未来展望

免疫治疗已在晚期 NSCLC 患者中发挥出难以忽略的作用, 其相关不良反应也正逐渐被研究。未来, 应致力于寻找新型免疫治疗的靶点、核心新型检查点, 以延长患者的生存期。以下为新兴的免疫检查点。

1) LAG-3: 与 PD-L1 协同, LAG-3 主要通过阻断耗竭 T 细胞抑制信号来发挥抗肿瘤作用。已有相关研究表明, Relatlimab + 纳武利尤单抗新辅助 DCR 与术后 1 年 OS 率均明显提高; PERLA 研究也证明 Dostarlimab + 化疗在 PD-L1 TPS \geq 50% 亚组中 mPFS 也有显著提升。因此在 PD-L1 耐药且 LAG-3 高表达或 CD8+ T 耗竭时, LAG-3 与 PD-L1 联用, 可有效提高患者的生存期。

2) TIGIT: 通过抑制 NK/T 细胞、活化 Treg 发挥作用; 阻断后增强 NK 毒性与 T 细胞活化, 延缓肿瘤进展。研究表明, Tiragolumab + 阿替利珠单抗在 PD-L1 \geq 50% 人群 ORR、mPFS 5.4 较单药治疗显著提升。这进一步说明了 PD-L1 耐药后, TIGIT 联合 PD-L1 可以起到精准医疗作用。

其他新兴检查点与免疫调节剂, 如 BTLA、TIM-3、VISTA、双特异性抗体(2025 WCLC/ESMO-IO)等均具有较大的临床潜力, 为晚期 NSCLC 患者的治疗发挥巨大作用。未来应致力于多靶点联合(PD-1 + LAG-3 + TIGIT、双抗/三抗)、生物标志物精准筛选(STK11/KEAP1、TIGIT/LAG3 表达)、免疫 + ADC/抗血管等突破耐药关键。

参考文献

- [1] Reck, M., Rodríguez-Abreu, D., Robinson, A.G., Hui, R., Csőszi, T., Fülöp, A., *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>
- [2] Mao, Y., Sheng, S., Wang, A., Zhai, J., Ge, X., Lu, D. and Wang, J. (2024) [Current Status and Prospect of PD-1/PD-L1 Immune Check-Point Inhibitor Therapy in Elderly Patients with Advanced NSCLC]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, **27**, 367-375. (In Chinese)
- [3] Mazieres, J., Rittmeyer, A., Gadgeel, S., Hida, T., Gandara, D.R., Cortinovis, D.L., *et al.* (2021) Atezolizumab versus Docetaxel in Pretreated Patients with NSCLC: Final Results from the Randomized Phase 2 POPLAR and Phase 3 OAK Clinical Trials. *Journal of Thoracic Oncology*, **16**, 140-150. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.09.022>
- [4] Hendriks, L.E., Kerr, K.M., Menis, J., Mok, T.S., Nestle, U., Passaro, A., *et al.* (2023) Non-Oncogene-Addicted Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Annals of Oncology*, **34**, 358-376. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.013>
- [5] Ettinger, D.S., Wood, D.E., Aisner, D.L., Akerley, W., Bauman, J.R., Bharat, A., *et al.* (2022) Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive*

- Cancer Network*, **20**, 497-530. <https://doi.org/10.6004/jncn.2022.0025>
- [6] Hosseini, A., Gharibi, T., Marofi, F., Babaloo, Z. and Baradaran, B. (2020) CTLA-4: From Mechanism to Autoimmune Therapy. *International Immunopharmacology*, **80**, Article ID: 106221. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106221>
- [7] Lynch, T.J., Bondarenko, I., Luft, A., Serwatowski, P., Barlesi, F., Chacko, R., *et al.* (2012) Ipilimumab in Combination with Paclitaxel and Carboplatin as First-Line Treatment in Stage IIIB/IV Non-Small-Cell Lung Cancer: Results from a Randomized, Double-Blind, Multicenter Phase II Study. *Journal of Clinical Oncology*, **30**, 2046-2054. <https://doi.org/10.1200/jco.2011.38.4032>
- [8] Hui, R., Garon, E.B., Goldman, J.W., Leighl, N.B., Hellmann, M.D., Patnaik, A., *et al.* (2017) Pembrolizumab as First-Line Therapy for Patients with PD-L1-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase 1 Trial. *Annals of Oncology*, **28**, 874-881. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx008>
- [9] Reck, M., Rodríguez-Abreu, D., Robinson, A.G., Hui, R., Csőszi, T., Fülöp, A., *et al.* (2016) Pembrolizumab versus Chemotherapy for Pd-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **375**, 1823-1833. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1606774>
- [10] Pai-Scherf, L., Blumenthal, G.M., Li, H., Subramaniam, S., Mishra-Kalyani, P.S., He, K., *et al.* (2017) FDA Approval Summary: Pembrolizumab for Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: First-Line Therapy and Beyond. *The Oncologist*, **22**, 1392-1399. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0078>
- [11] Mok, T.S.K., Wu, Y., Kudaba, I., Kowalski, D.M., Cho, B.C., Turna, H.Z., *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)
- [12] Wang, F., Xia, T., Li, Z., Gao, X. and Fang, X. (2023) Current Status of Clinical Trial Research and Application of Immune Checkpoint Inhibitors for Non-Small Cell Lung Cancer. *Frontiers in Oncology*, **13**, Article 1213297. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1213297>
- [13] Wu, Y., Lu, S., Cheng, Y., Zhou, C., Wang, J., Mok, T., *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>
- [14] Borghaei, H., Paz-Ares, L., Horn, L., Spigel, D.R., Steins, M., Ready, N.E., *et al.* (2015) Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **373**, 1627-1639. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1507643>
- [15] Garassino, M.C., Gadgeel, S., Speranza, G., Felip, E., Esteban, E., Dómine, M., *et al.* (2023) Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes from the Phase 3 KEYNOTE-189 Study. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 1992-1998. <https://doi.org/10.1200/jco.22.01989>
- [16] Gadgeel, S., Rodríguez-Abreu, D., Speranza, G., Esteban, E., Felip, E., Dómine, M., *et al.* (2020) Updated Analysis from KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 1505-1517. <https://doi.org/10.1200/jco.19.03136>
- [17] Novello, S., Kowalski, D.M., Luft, A., Gümüş, M., Vicente, D., Mazières, J., *et al.* (2023) Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Update of the Phase III KEYNOTE-407 Study. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 1999-2006. <https://doi.org/10.1200/jco.22.01990>
- [18] Paz-Ares, L., Vicente, D., Tafreshi, A., Robinson, A., Soto Parra, H., Mazières, J., *et al.* (2020) A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients with Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of Keynote-407. *Journal of Thoracic Oncology*, **15**, 1657-1669. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.06.015>
- [19] Ma, S., Qin, L., Wang, X., Wang, W., Li, J., Wang, H., *et al.* (2022) The Expression of VISTA on CD4⁺ T Cells Associate with Poor Prognosis and Immune Status in Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, **22**, 707-715. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2021.6531>
- [20] Paz-Ares, L.G., Ramalingam, S.S., Ciuleanu, T., Lee, J., Urban, L., Caro, R.B., *et al.* (2022) First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab in Advanced NSCLC: 4-Year Outcomes from the Randomized, Open-Label, Phase 3 Checkmate 227 Part 1 Trial. *Journal of Thoracic Oncology*, **17**, 289-308. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.09.010>
- [21] Cho, B.C., Abreu, D.R., Hussein, M., Cobo, M., Patel, A.J., Secen, N., *et al.* (2022) Tiragolumab Plus Atezolizumab versus Placebo Plus Atezolizumab as a First-Line Treatment for PD-L1-Selected Non-Small-Cell Lung Cancer (CITY-SCAPE): Primary and Follow-Up Analyses of a Randomised, Double-Blind, Phase 2 Study. *The Lancet Oncology*, **23**, 781-792. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(22\)00226-1](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(22)00226-1)
- [22] Khan, K.A. and Kerbel, R.S. (2018) Improving Immunotherapy Outcomes with Anti-Angiogenic Treatments and Vice Versa. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **15**, 310-324. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2018.9>

- [23] Ghisoni, E., Imbimbo, M., Zimmermann, S. and Valabrega, G. (2019) Ovarian Cancer Immunotherapy: Turning up the Heat. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 2927. <https://doi.org/10.3390/ijms20122927>
- [24] Dong, Q., Diao, Y., Sun, X., Zhou, Y., Ran, J. and Zhang, J. (2022) Evaluation of Tyrosine Kinase Inhibitors Combined with Antiprogrammed Cell Death Protein 1 Antibody in Tyrosine Kinase Inhibitor-Responsive Patients with Microsatellite Stable/Proficient Mismatch Repair Metastatic Colorectal Adenocarcinoma: Protocol for Open-Label, Single-Arm Trial. *BMJ Open*, **12**, e049992. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-049992>
- [25] Rizvi, N.A., Hellmann, M.D., Brahmer, J.R., Jurgens, R.A., Borghaei, H., Gettinger, S., *et al.* (2016) Nivolumab in Combination with Platinum-Based Doublet Chemotherapy for First-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **34**, 2969-2979. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.66.9861>
- [26] Socinski, M.A., Nishio, M., Jotte, R.M., Cappuzzo, F., Orlandi, F., Stroyakovskiy, D., *et al.* (2021) Impower150 Final Overall Survival Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in First-Line Metastatic Nonsquamous NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*, **16**, 1909-1924. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.07.009>
- [27] Huang, D., Cui, P., Huang, Z., Wu, Z., Tao, H., Zhang, S., *et al.* (2020) Anti-PD-1/L1 Plus Anti-Angiogenesis Therapy as Second-Line or Later Treatment in Advanced Lung Adenocarcinoma. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **147**, 881-891. <https://doi.org/10.1007/s00432-020-03380-x>
- [28] Rudin, C.M., Cervantes, A., Dowlati, A., Besse, B., Ma, B., Costa, D.B., *et al.* (2023) Safety and Clinical Activity of Atezolizumab Plus Erlotinib in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer. *ESMO Open*, **8**, Article ID: 101160. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.101160>
- [29] Oxnard, G.R., Yang, J.C., Yu, H., Kim, S., Saka, H., Horn, L., *et al.* (2020) TATTON: A Multi-Arm, Phase IB Trial of Osimertinib Combined with Selumetinib, Savolitinib, or Durvalumab in EGFR-Mutant Lung Cancer. *Annals of Oncology*, **31**, 507-516. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.01.013>
- [30] Shi, Y., Ji, M., Jiang, Y., Yin, R., Wang, Z., Li, H., *et al.* (2022) A Cohort Study of the Efficacy and Safety of Immune Checkpoint Inhibitors Plus Anlotinib versus Immune Checkpoint Inhibitors Alone as the Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in the Real World. *Translational Lung Cancer Research*, **11**, 1051-1068. <https://doi.org/10.21037/tlcr-22-350>
- [31] He, L., Chen, X., Ding, L. and Zhang, X. (2022) Clinical Efficacy of Antianlotinib Combined with Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and Its Effect on Serum VEGF, CEA, and SCC-Ag. *Journal of Oncology*, **2022**, Article ID: 1530875. <https://doi.org/10.1155/2022/1530875>
- [32] Martins, F., Sofiya, L., Sykiotis, G.P., Lamine, F., Maillard, M., Fraga, M., *et al.* (2019) Adverse Effects of Immune-Checkpoint Inhibitors: Epidemiology, Management and Surveillance. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **16**, 563-580. <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0218-0>