

免疫检查点抑制剂联合疗法在晚期非小细胞肺癌中的疗效研究进展

马普艳¹, 李春华², 申艳梅¹, 罗铁成³, 闵秋霞³, 曹 玮^{3*}

¹大理大学药学院, 云南 大理

²昆明医科大学药学院, 云南 昆明

³云南省第一人民医院/昆明理工大学附属医院药学部, 云南 昆明

收稿日期: 2025年1月5日; 录用日期: 2025年2月7日; 发布日期: 2025年2月17日

摘 要

晚期非小细胞肺癌临床治疗选择有限且获益率低。如何延长生存期、提高生活质量及控制症状成为了当前研究的热点。免疫检查点抑制剂是治疗晚期非小细胞肺癌的重要手段, 但患者临床治疗的应答率低。近年来, 免疫检查点抑制剂联合疗法成为了抑制肿瘤发展的新策略。深入探究药物联用以及新兴免疫疗法的联合应用, 或将成为提高肿瘤免疫疗效的关键策略之一, 且对提高免疫检查点抑制剂临床治疗有效率及指导临床合理用药都具有重要的理论和实践价值。因此, 本综述将总结常见免疫检查点抑制剂在晚期非小细胞肺癌中的疗效研究进展。

关键词

免疫检查点抑制剂, 非小细胞肺癌, 免疫治疗

Research Progress on the Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitor Combination Therapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

Puyan Ma¹, Chunhua Li², Yanmei Shen¹, Tiecheng Luo³, Qiuxia Min³, Wei Cao^{3*}

¹College of Pharmacy, Dali University, Dali Yunnan

²School of Pharmacy, Kunming Medical University, Kunming Yunnan

³Department of Pharmacy, The First People's Hospital of Yunnan Province/The Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology, Kunming Yunnan

*通讯作者。

文章引用: 马普艳, 李春华, 申艳梅, 罗铁成, 闵秋霞, 曹玮. 免疫检查点抑制剂联合疗法在晚期非小细胞肺癌中的疗效研究进展[J]. 生物医学, 2025, 15(2): 265-272. DOI: 10.12677/hjbm.2025.152030

Abstract

The clinical treatment options for advanced non-small cell lung cancer are limited and the success rate is low. The question of how to prolong survival, improve quality of life and control symptoms is the focus of current research. Immune checkpoint inhibitors (ICIs) are important for the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), but the response rate to clinical treatment is low. In recent years, combination therapy with ICIs has emerged as a new strategy to inhibit tumor development. The in-depth research of drug combinations and the combination of immunotherapies will become one of the key strategies to improve the efficacy of tumor immunity, and has important theoretical and practical value for improving the clinical efficacy of ICIs and for the rational use of clinical drugs. Therefore, this review summarizes the research progress of current ICIs in NSCLC.

Keywords

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

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. 晚期非小细胞肺癌的治疗现状

世界卫生组织国际癌症研究机构(IARC)公布的全球癌症的最新统计数据显示,肺癌是全球癌症相关死亡的主要原因[1]。其中,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是最常见的肺癌类型。晚期非小细胞肺癌(通常指ⅢB 和Ⅳ期)患者的治疗选择相对有限,其治疗方法仍然以手术、放疗、化疗及靶向治疗等经典疗法为主。治疗的主要目标是延长生存期、提高生活质量以及控制症状。对于无法手术的晚期 NSCLC 患者,化疗仍然是目前的标准治疗方法之一。在 NSCLC 治疗中,放疗通常用于局部控制肿瘤,或作为手术或药物治疗的辅助手段。靶向治疗和免疫治疗的出现极大地改善了晚期 NSCLC 患者的治疗现状[2]。对于 EGFR 突变的晚期 NSCLC 患者,酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)已成为一线治疗方案,而第三代 EGFR-TKI(如奥希替尼、阿美替尼、伏美替尼等)不仅显著提高了临床治疗效果,还在一定程度上解决了耐药性问题[3]。近年来,免疫检查点抑制剂(如 PD-1/PD-L1 抑制剂)在晚期 NSCLC 治疗中取得了重大突破。这类药物通过激活患者自身的免疫系统来攻击肿瘤细胞,其疗效与肿瘤组织 PD-L1 表达水平、肿瘤突变负荷等因素相关,部分患者甚至可以实现长期生存。

无论是化疗、靶向治疗还是免疫治疗,都存在耐药性的问题。虽然多数患者初始治疗有效,但一段时间后会疾病进展,需要更换治疗方案[4]。此外,各种治疗手段在治疗过程中均有一定的副作用,如化疗可能导致恶心、脱发、免疫力下降等,EGFR-TKI 靶向药物可能引起皮疹、腹泻等;免疫治疗可能引起免疫相关不良事件[5]。由于每个患者的病情不同,对治疗的反应也各异。因此,如何在控制病情的同时,减轻患者的不适,为每位患者制定最合适的个性化治疗方案,是当前治疗面临的另一个难题。

2. 免疫检查点抑制剂在 NSCLC 治疗中的地位

2.1. PD-1/PD-L1 通路的免疫逃逸机制

程序性细胞死亡蛋白 1 (PD-1)主要表达在 T 细胞、B 细胞和自然杀伤(NK)细胞的表面,而 PD-L1 主

要在肿瘤细胞和某些免疫细胞(如巨噬细胞和树突状细胞)的表面以及一些正常组织(如肺、肝、胰腺等)上表达。当肿瘤细胞表面的 PD-L1 与 T 细胞表面的 PD-1 结合时,会抑制 T 细胞的活化和增殖,导致免疫耐受和免疫逃逸[6]。PD-1 和 PD-L1 抑制剂则可以通过阻断 PD-1 与 PD-L1 的结合,恢复 T 细胞的活性和功能,激活免疫系统中的多种效应细胞,如 CD8⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞、自然杀伤细胞和巨噬细胞,增强对肿瘤细胞的识别和杀伤能力。PD-1/PD-L1 抑制剂还能诱导免疫记忆效应,使患者获得长期的免疫保护,减少肿瘤复发的风险[7]。

2018 年,中国首个 PD-1 单抗——Nivolumab (Opdivo)获批上市。Nivolumab 是一种针对 PD-1 受体的人源化单克隆抗体(IgG4 亚型),主要用于治疗非小细胞肺癌(NSCLC)、颈部鳞状细胞癌、胃腺癌和胃食管连接部腺癌。PD-1 抑制剂,如帕姆单抗(Pembrolizumab)、纳武单抗(Nivolumab),以及 PD-L1 抑制剂(如阿特珠单抗(Atezolizumab)、度伐单抗(Durvalumab)已经成为晚期 NSCLC 的一线治疗选择,尤其是对于 PD-L1 表达水平 $\geq 50\%$ 的患者[8]。目前,PD-1 抑制剂(如纳武利尤单抗、帕姆单抗)和 PD-L1 抑制剂(如阿特珠单抗)已被广泛用于多种癌症的治疗,如黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾细胞癌等。

2.2. CTLA-4 通路的作用

CTLA-4 是免疫球蛋白相关受体家族的成员,主要在活化的 T 细胞上表达,负责 T 细胞免疫调节的各个方面。CTLA-4 通路在调节 T 细胞活性和免疫应答中起着关键作用,其主要功能是抑制过度的免疫反应,维持免疫系统的平衡。CTLA-4 通过与抗原呈递细胞(APC)上的 B7 配体(如 B7-1 和 B7-2)结合,竞争性地抑制 CD28 与 B7 的结合[9]。CD28 是 T 细胞活化的主要共刺激分子,而 CTLA-4 的结合会减弱 T 细胞的活化信号,从而抑制 T 细胞的过度增殖和免疫反应。CTLA-4 的负向调控作用有助于防止免疫系统对自身组织的攻击,防止自身免疫性疾病的发生。在肿瘤微环境中,肿瘤细胞可以通过上调 CTLA-4 的表达来抑制 T 细胞的活性,从而逃避免疫系统的攻击[10]。

伊匹单抗(Ipilimumab)作为一种 CTLA-4 抑制剂,与 PD-1/PD-L1 抑制剂联合使用在某些患者群体中显示出协同效应,尤其是在小细胞肺癌(SCLC)的治疗中[11]。联合治疗虽然增加了治疗效果,但也增加了副作用的发生率。近年来,PD-1 抑制剂与其他治疗方式的联合应用,如化疗、放疗、其他免疫疗法(如 CTLA-4 抑制剂)以及靶向治疗,显示出了显著的临床疗效,特别是在多种恶性肿瘤,如非小细胞肺癌(NSCLC)、黑色素瘤、肾细胞癌、头颈部鳞状细胞癌和结直肠癌等。

3. 免疫检查点抑制剂在 NSCLC 治疗中的疗效研究进展

3.1. PD-1/PD-L1 抑制剂

3.1.1. 单药治疗

在 KEYNOTE-010 研究中,与多西他赛相比,帕博利珠单抗在既往接受过含铂化疗后疾病进展,且 PD-L1 表达水平 $\geq 1\%$ 的患者中疗效显著。在 PD-L1 TPS $\geq 50\%$ 和 $\geq 1\%$ 的患者中,接受帕博利珠单抗治疗后的 12 个月总生存率和无进展生存率分别为 98.7% (95% CI, 91.1%~99.8%)和 72.5% (95% CI, 59.9%~81.8%)。与多西他赛相比,帕博利珠单抗可提供长期 OS 益处,接受 2 年治疗的患者反应持久,二疗程治疗可控制疾病,显示出有前景的抗肿瘤活性[12]。

在另外一项 III 期临床试验(KEYNOTE-025)中,帕博利珠单抗在晚期非小细胞肺癌治疗中表现出显著的疗效。纳入的患者接受治疗 2 年或直至疾病进展/不可接受的毒性。在 PD-L1 TPS $\geq 50\%$ 的可评估患者中,ORR 为 27% (95% CI, 6%~61%)。在 PD-L1 TPS $\geq 1\%$ 的可评估患者中,ORR 为 22% (95% CI, 10%~38%)。中位无进展生存期和总生存期分别为 3.9 (2.0~6.2)个月和 19.2 (8.0~26.7)个月。结果确定了在既往接受过治疗的表达 PD-L1 的 NSCLC 患者中,帕博利珠单抗总体耐受性良好,并显示出有前景的抗肿瘤活性[13]。

3.1.2. PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗

PD-1 抑制剂联合化疗在多种实体瘤中显示出协同的抗肿瘤活性,尤其是在非小细胞肺癌(NSCLC)中,PD-1 抑制剂联合化疗不仅提高了患者的无进展生存期(PFS)和总生存期(OS),而且在一线治疗中显示出了优于单独化疗的疗效。PD-1 抑制剂联合化疗在多种实体瘤中显示出协同的抗肿瘤活性,尤其是在非小细胞肺癌(NSCLC)中,PD-1 抑制剂联合化疗不仅提高了患者的无进展生存期(PFS)和总生存期(OS),而且在一线治疗中显示出了优于单独化疗的疗效。在 NCT02578680 临床研究中,截止中位随访时间(23.1 个月),帕博利珠单抗联合治疗组的 OS 为 22.0 (95% CI, 19.5~25.2)个月,而安慰剂联合治疗组为 10.7 (95% CI, 8.7~13.6)个月(风险比 HR 0.56; 95% CI, 0.45~0.70),两组具有统计学差异。中位 PFS 分别为 9.0 (95% CI, 8.1~9.9)个月和 4.9 (95% CI, 4.7 ~ 5.5)个月(HR 0.48; 95% CI, 0.40~0.58)。从随机分组至下一线治疗出现客观肿瘤进展或任何原因死亡的中位时间分别为 17.0 (95% CI, 15.1~19.4)个月和 9.0 (95% CI, 7.6~10.4)个月(HR 0.49; 95% CI, 0.40~0.59)。结果表明,帕博利珠单抗联合培美曲塞及铂类一线治疗转移性非鳞状 NSCLC,无论是否存在 PD-L1 表达或肝/脑转移,OS 和 PFS 均有明显改善,且安全性和耐受性可控[14]。KEYNOTE-189 研究也显示,帕博利珠单抗联合化疗显著改善非鳞状 NSCLC 患者的 OS 和 PFS [15]。另外,PD-1 抗体联合新辅助化疗(NCT04422392)治疗可切除的 IIIA-N2 期非小细胞肺癌的疗效和安全性的 II 期研究也在进行中。

3.1.3. PD-1/PD-L1 抑制剂联合抗血管生成治疗

免疫治疗和抗血管药物协同增效。当前肿瘤患者的临床试验以 OS 为金标准,试验基于 II 期 ORR 获益的单臂研究即可获批适应症,但是多项上市后的 III 期确证研究纷纷失败,客观反应了当下研究的盲目。其次,III 期试验 OS 多为阴性结果,对于正在进行中的其他各项免疫药物为基石的试验都提出了新的挑战,即短期的缩瘤不一定能够带来患者的长期生存获益。对于晚期非鳞状非小细胞肺癌(NSCLC),一线免疫治疗耐药的机制尚不清楚。Yang 研究[11]评估了既往接受过治疗的转移性 NSCLC 具有抗肿瘤活性和可接受的安全性。联合治疗组对比观察组并未改善 OS (14.1 个月 vs 16.4 个月,HR 1.10 [95% CI, 0.87~1.39])。中位 PFS 分别为 6.6 (95% CI, 6.1~8.2)个月和 4.2 (95% CI, 4.1~6.2)个月(HR 0.78, 95% CI, 0.64~0.95)。与安慰剂加帕博利珠单抗相比,仑伐替尼加帕博利珠单抗的获益-风险特征并不理想。帕博利珠单抗单药治疗仍是许多地区批准的一线转移性 NSCLC 治疗方案,这些 NSCLC 的程序性细胞死亡配体-1 肿瘤比例评分至少为 1%,且无 EGFR/ALK 突变。这一结果对免疫治疗加抗血管治疗的研究并未取得进一步的探索。在另一项单臂、多中心 II 期试验(NCT04670913)中,阿帕替尼(一种血管内皮生长因子受体-2 酪氨酸激酶抑制剂)联合卡瑞利珠单抗对先前接受过一线免疫治疗的晚期非鳞状 NSCLC 患者具有明显的益处[16]。

3.2. 细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4)抑制剂

CTLA-4 是一种关键的免疫检查点分子,主要在活化的 T 细胞表面表达。它通过与抗原呈递细胞(APC)表面的 B7 分子相结合,向 T 细胞传递抑制信号,进而对 T 细胞的激活及增殖过程起到负向调控作用。在正常的生理状态下,CTLA-4 发挥着维持免疫耐受、预防自身免疫疾病发生的关键作用。但在肿瘤微环境中,肿瘤细胞可能会巧妙地利用这一机制,通过增加自身 B7 分子的表达量,促使 B7 分子与 T 细胞表面的 CTLA-4 相结合,从而达到抑制机体抗肿瘤免疫反应。目前,已批准的 CTLA-4 抑制剂包括 Ipilimumab (伊匹单抗)和 Tremelimumab (替西木单抗)。

伊匹单抗是首个获批用于治疗不可切除或转移性黑色素瘤的 CTLA-4 抑制剂。基于 III 期临床试验(Checkmate 037),它显著提高了患者的总生存期(OS)。伊匹单抗正在探索的适应症包括肾细胞癌、肝细胞癌、NSCLC 等。研究发现,CTLA-4 抑制剂与 PD-1/PD-L1 抑制剂联合使用,可能产生协同效应,提高治疗效果。例如,一项 III 期临床试验(CheckMate 227)评估了伊匹单抗与 PD-1 抑制剂纳武单抗(Nivolumab)

联合治疗 NSCLC 患者的疗效[17]。替西木单抗目前尚未在中国获批,但已在多种癌症类型中进行临床试验。在某些晚期肝癌(HCC)患者中,替西木单抗与抗 CTLA-4 单抗联合使用显示出一定的疗效。结果显示,在肿瘤表达 PD-L1 的患者中,联合治疗组的生存期显著优于单独使用 PD-1 抑制剂的患者。尽管 CLTA-4 抑制剂显示出一定的治疗潜力,但其副作用也值得关注[18]。为了更精准地筛选可能从 CLTA-4 抑制剂治疗中获益的患者,研究人员正在探索多种生物标志物。例如,T 细胞浸润水平和特定的基因表达谱可能预示着更好的治疗反应[19]。随着研究的深入,针对 CTLA-4 的新药物不断涌现,一些新型抑制剂正在临床试验阶段,旨在提高疗效的同时减少不良反应的发生。

3.3. CD28 靶点开发

CAR-T 细胞(嵌合抗原受体 T 细胞)疗法通过改造 T 细胞以识别癌细胞表面的特定抗原,从而直接杀死肿瘤细胞。CD28 作为共刺激分子,常被用于 CAR-T 细胞的构建,以增强 T 细胞的持久性和抗肿瘤活性。在 NSCLC 中,CAR-T 细胞疗法的研究主要集中在肿瘤相关抗原(如 CEA、EGFR 等)的靶向作用。部分临床试验已将 CD28 作为共刺激结构域,以增强 CAR-T 细胞的抗肿瘤效应。例如,在某些 EGFR 突变型 NSCLC 患者中,CD28⁺ CAR-T 细胞显示出一定的抗肿瘤活性。然而,针对 CD28 的研究多处于早期临床试验阶段,主要集中在安全性评估和小规模疗效探索[20]。

CD28 激动剂或 CD28 CAR-T 细胞与免疫检查点抑制剂(如 PD-1/PD-L1 抑制剂)的联合应用是目前的研究热点[21]。这种联合策略旨在克服肿瘤免疫逃逸机制,提高治疗效果。在某些晚期 NSCLC 患者中,联合使用 CD28 激动剂和 PD-1 抑制剂显示改善了客观缓解率(ORR)和无进展生存期(PFS)。然而,联合治疗的安全性仍需进一步评估,尤其是在免疫相关不良事件(如细胞因子释放综合征)的管理方面。CD28 在 NSCLC 治疗中的应用仍处于早期阶段,主要集中在 CAR-T 细胞疗法和新型 CD28 激动剂的开发。虽然已显示出一定的抗肿瘤活性,但其安全性和长期疗效仍需通过大规模临床试验进一步验证。联合免疫疗法(如 PD-1/PD-L1 抑制剂)可能是未来 CD28 相关治疗的重要方向。

3.4. 其他在研发中的药物

除了传统的治疗方式,PD-1 抑制剂还在与新兴的免疫疗法如 CAR-T 细胞治疗、肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)治疗等联合应用进行研究,如 NCT05878028 临床试验液体肿瘤浸润淋巴细胞(L-TIL)联合替雷利珠单抗和多西他赛治疗一线化疗和 PD1 抑制剂治疗失败的患者的疗效和安全性的 II 期研究目前正在开展中,旨在通过多重免疫干预来增强治疗效果。除此之外,T 细胞免疫球蛋白黏蛋白-3(TIM-3)、淋巴细胞活化基-3(LAG-3)、T 细胞免疫球蛋白和 ITIM 结构域蛋白(TIGIT)和 T 细胞活化的 V 结构域免疫球蛋白抑制因子(VISTA)等新型免疫检查点抑制剂也正在开发中[22]。

4. 总结与展望

ICIs 在多种恶性肿瘤治疗中具有重要价值,已被批准为治疗 NSCLC 的标准方案,能改善患者预后,然而,受益于该治疗方案的患者群体仍然不多,其中一些患者最终会复发并进展。研究发现,ICIs 的免疫疗效受多种因素影响[23]。肿瘤细胞中 PD-L1 表达水平、肿瘤微环境、肿瘤突变负荷(TMB)、微卫星不稳定性(MSI)、基因表达谱及肠道微生物组等与肿瘤免疫疗效密切相关[24][25]。

联合疗法是癌症治疗领域的一次革命性变革,现已成为拓宽 ICIs(尤其是 PD-1/PD-L1 抑制剂)免疫治疗受益人群和克服或延缓耐药的有效途径[26][27]。ICIs 联合化疗具有协同效应。化疗可以诱导肿瘤细胞凋亡,释放肿瘤相关抗原,增强免疫系统对肿瘤的识别和攻击能力,还能抑制免疫抑制细胞(如 Treg 细胞),减轻免疫抑制微环境,从而提高 ICIs 疗效。高 PD-L1 表达水平、高 TMB 的肿瘤患者更可能从肿瘤

免疫治疗中获益。另外, ICIs 联合放疗也是当前肿瘤治疗领域的热门方向, 二者联合可发挥协同作用, 增强抗肿瘤效果。放疗可以诱导肿瘤细胞发生免疫原性细胞死亡, 释放损伤相关分子模式(DAMPs)和肿瘤抗原, 激活免疫系统, 但也可能引起辐射损伤, 且疗效依赖于肿瘤的免疫原性, 临床应用中具有一定的局限性, 更适用于局部晚期或寡转移患者。此外, 由于癌细胞的致瘤生长取决于癌基因的激活或抑癌基因的失活, 因此针对肿瘤细胞的特定分子靶点(如受体酪氨酸激酶、信号传导通路关键成分等)进行靶向治疗, 可以直接抑制肿瘤细胞的生长和存活。免疫治疗与靶向治疗联合, 一方面靶向治疗可以降低肿瘤细胞的免疫抑制作用, 增加肿瘤细胞对免疫系统的敏感性, 而另一方面免疫治疗可以增强靶向治疗的效果, 二者协同提高整体治疗反应率, 特别适用于靶向治疗敏感的患者, 但也可能增加不良反应风险。近年来, 免疫检查点抑制剂双联合疗法也是肿瘤治疗领域的一大突破。由于不同的免疫检查点抑制剂作用于不同的免疫检查点, 通过抑制这些检查点, 可以解除多种免疫抑制机制, 从而增强 T 细胞的活性和抗肿瘤免疫反应, 能够克服单一用药疗效不足或耐药性问题。常见的联合方案包括 PD-1/PD-L1 抑制剂联合 CTLA-4 抑制剂、PD-1 抑制剂联合 LAG-3 抑制剂、PD-1 抑制剂联合 TIM-3 抑制剂等。当然, 联合使用两种免疫检查点抑制剂可能增加免疫相关不良反应(如肺炎、肝炎、结肠炎和内分泌失调等)的风险, 且增加了治疗成本, 临床使用中需考虑经济负担情况。

免疫检查点抑制剂在肺癌治疗中具有重要价值, 然而, 其在临床应用中 also 面临一些亟待克服的障碍。首先, 在评估免疫疗法和免疫调节剂疗效、机制、药代动力学特征及毒性时, 目前尚缺乏适当标准化的体外内临床模型。因此, 我们迫切需要开发可信赖的模型来理解肿瘤免疫疗效的主要驱动因素、免疫机制、临床疗效、生物标志物及毒性。其次, 我们需要探索通过液体活检(如循环肿瘤 DNA、肿瘤细胞)手段实时监测肿瘤的动态变化, 及时调整治疗方案[28]。再次, 新型免疫疗法还有待进一步开发, 包括抗癌疫苗、溶瘤病毒、基于细胞因子疗法、结合过继性细胞疗法和 T 细胞接合器策略等[29]。

靶向治疗和免疫治疗已经大大改变了晚期 NSCLC 的治疗。然而, 诸如耐药性发展、治疗毒性、高成本、少数群体在试验中代表性不足以及部分患者几乎无法获得诊断和治疗等挑战仍然存在。解决这些问题需要采取新的策略来扩大癌症治疗选择。通过对可靠生物标志物的深入转化研究, 需要更加精确地选择合适的患者群体, 以及更好地理解联合治疗的作用机制以优化治疗方案, 对于提高疗效和最大限度地减少毒性也至关重要。此外, 未来的研究将继续探索这些问题的解决方案, 并进一步推动 PD-1 联合治疗在临床上的应用, 以及研究不同联合治疗方案的最佳适应症和长期疗效, 以进一步优化晚期 NSCLC 治疗。

基金项目

吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金(320.6750.2021-22-3); 云南省临床药学中心开放课题(2023YJZX-YX05、2023YJZX-YX19)。

参考文献

- [1] Leiter, A., Veluswamy, R.R. and Wisnivesky, J.P. (2023) The Global Burden of Lung Cancer: Current Status and Future Trends. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **20**, 624-639. <https://doi.org/10.1038/s41571-023-00798-3>
- [2] Raskova Kafkova, L., Mierzwicka, J.M., Chakraborty, P., Jakubec, P., Fischer, O., Skarda, J., et al. (2024) NSCLC: From Tumorigenesis, Immune Checkpoint Misuse to Current and Future Targeted Therapy. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article 1342086. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1342086>
- [3] Passaro, A., Jänne, P.A., Mok, T. and Peters, S. (2021) Overcoming Therapy Resistance in EGFR-Mutant Lung Cancer. *Nature Cancer*, **2**, 377-391. <https://doi.org/10.1038/s43018-021-00195-8>
- [4] Tagliamento, M., Genova, C., Rossi, G., Coco, S., Rijavec, E., Dal Bello, M.G., et al. (2019) Microtubule-Targeting Agents in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer: Insights on New Combination Strategies and Investigational

- Compounds. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **28**, 513-523. <https://doi.org/10.1080/13543784.2019.1627326>
- [5] Guo, X., Chen, S., Wang, X. and Liu, X. (2023) Immune-Related Pulmonary Toxicities of Checkpoint Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer: Diagnosis, Mechanism, and Treatment Strategies. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1138483. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1138483>
 - [6] Ji, M., Liu, Y., Li, Q., Li, X., Zhao, W., Zhang, H., *et al.* (2015) PD-1/PD-L1 Pathway in Non-Small-Cell Lung Cancer and Its Relation with EGFR Mutation. *Journal of Translational Medicine*, **13**, Article No. 5. <https://doi.org/10.1186/s12967-014-0373-0>
 - [7] Jiang, X., Wang, J., Deng, X., Xiong, F., Ge, J., Xiang, B., *et al.* (2019) Role of the Tumor Microenvironment in PD-L1/PD-1-Mediated Tumor Immune Escape. *Molecular Cancer*, **18**, Article No. 10. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0928-4>
 - [8] 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>
 - [9] Nagel, T., Kalden, J.R. and Manger, B. (1998) Regulation der T-Zell-Aktivierung über CD28 und CTLA-4. *Medizinische Klinik*, **93**, 592-597. <https://doi.org/10.1007/bf03042674>
 - [10] Leach, D.R., Krummel, M.F. and Allison, J.P. (1996) Enhancement of Antitumor Immunity by CTLA-4 Blockade. *Science*, **271**, 1734-1736. <https://doi.org/10.1126/science.271.5256.1734>
 - [11] Yang, J.C., Han, B., De La Mora Jiménez, E., Lee, J., Koralewski, P., Karadurmus, N., *et al.* (2024) Pembrolizumab with or without Lenvatinib for First-Line Metastatic NSCLC with Programmed Cell Death-Ligand 1 Tumor Proportion Score of at Least 1% (LEAP-007): A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial. *Journal of Thoracic Oncology*, **19**, 941-953. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.12.023>
 - [12] Herbst, R.S., Garon, E.B., Kim, D., Cho, B.C., Perez-Gracia, J.L., Han, J., *et al.* (2020) Long-Term Outcomes and Re-treatment among Patients with Previously Treated, Programmed Death-Ligand 1-Positive, Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer in the KEYNOTE-010 Study. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 1580-1590. <https://doi.org/10.1200/jco.19.02446>
 - [13] Nishio, M., Takahashi, T., Yoshioka, H., Nakagawa, K., Fukuhara, T., Yamada, K., *et al.* (2019) Keynote-025: Phase 1b Study of Pembrolizumab in Japanese Patients with Previously Treated Programmed Death Ligand 1-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cancer Science*, **110**, 1012-1020. <https://doi.org/10.1111/cas.13932>
 - [14] 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>
 - [15] Garon, E.B., Aerts, J., Kim, J.S., Muehlenbein, C.E., Peterson, P., Rizzo, M.T., *et al.* (2021) Safety of Pemetrexed Plus Platinum in Combination with Pembrolizumab for Metastatic Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer: A Post Hoc Analysis of Keynote-189. *Lung Cancer*, **155**, 53-60. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.02.021>
 - [16] Xing, P., Wang, M., Zhao, J., Zhong, W., Chi, Y., Xu, Z., *et al.* (2021) Study Protocol: A Single-Arm, Multicenter, Phase II Trial of Camrelizumab Plus Apatinib for Advanced Nonsquamous NSCLC Previously Treated with First-Line Immunotherapy. *Thoracic Cancer*, **12**, 2825-2828. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.14113>
 - [17] Hellmann, M.D., Paz-Ares, L., Bernabe Caro, R., Zurawski, B., Kim, S., Carcereny Costa, E., *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>
 - [18] Kelley, R.K., Sangro, B., Harris, W., Ikeda, M., Okusaka, T., Kang, Y., *et al.* (2021) Safety, Efficacy, and Pharmacodynamics of Tremelimumab Plus Durvalumab for Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Randomized Expansion of a Phase I/II Study. *Journal of Clinical Oncology*, **39**, 2991-3001. <https://doi.org/10.1200/jco.20.03555>
 - [19] Sangro, B., Chan, S.L., Kelley, R.K., Lau, G., Kudo, M., Sukeepaisarnjaroen, W., *et al.* (2024) Four-Year Overall Survival Update from the Phase III HIMALAYA Study of Tremelimumab Plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Annals of Oncology*, **35**, 448-457. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.02.005>
 - [20] Lotze, M.T., Olejniczak, S.H. and Skokos, D. (2024) CD28 Co-Stimulation: Novel Insights and Applications in Cancer Immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*, **24**, 878-895. <https://doi.org/10.1038/s41577-024-01061-1>
 - [21] Kamphorst, A.O., Wieland, A., Nasti, T., Yang, S., Zhang, R., Barber, D.L., *et al.* (2017) Rescue of Exhausted CD8 T Cells by PD-1-Targeted Therapies Is CD28-Dependent. *Science*, **355**, 1423-1427. <https://doi.org/10.1126/science.aaf0683>
 - [22] Kong, X., Zhang, J., Chen, S., Wang, X., Xi, Q., Shen, H., *et al.* (2024) Immune Checkpoint Inhibitors: Breakthroughs in Cancer Treatment. *Cancer Biology & Medicine*. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2024.0055>
 - [23] Li, J., Huang, J., Jiang, Z., Li, R., Sun, A., Lai-Han Leung, E., *et al.* (2019) Current Clinical Progress of PD-1/PD-L1 Immunotherapy and Potential Combination Treatment in Non-Small Cell Lung Cancer. *Integrative Cancer Therapies*,

-
18. <https://doi.org/10.1177/1534735419890020>
- [24] Zhang, W., Li, S., Li, C., Li, T. and Huang, Y. (2022) Remodeling Tumor Microenvironment with Natural Products to Overcome Drug Resistance. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 1051998. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1051998>
- [25] Chen, D.S. and Mellman, I. (2017) Elements of Cancer Immunity and the Cancer-Immune Set Point. *Nature*, **541**, 321-330. <https://doi.org/10.1038/nature21349>
- [26] Huang, M., Jiang, X., Wang, B., Sun, Y. and Lu, J. (2021) Combination Therapy with PD-1/PD-L1 Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer: Strategies and Mechanisms. *Pharmacology & Therapeutics*, **219**, Article ID: 107694. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107694>
- [27] Butterfield, L.H. and Najjar, Y.G. (2023) Immunotherapy Combination Approaches: Mechanisms, Biomarkers and Clinical Observations. *Nature Reviews Immunology*, **24**, 399-416. <https://doi.org/10.1038/s41577-023-00973-8>
- [28] Sholl, L.M. (2022) Biomarkers of Response to Checkpoint Inhibitors Beyond PD-L1 in Lung Cancer. *Modern Pathology*, **35**, 66-74. <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00932-5>
- [29] Lahiri, A., Maji, A., Potdar, P.D., Singh, N., Parikh, P., Bisht, B., *et al.* (2023) Lung Cancer Immunotherapy: Progress, Pitfalls, and Promises. *Molecular Cancer*, **22**, Article No. 40. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01740-y>