

中医药联合PD-1与PD-L1抑制剂在NSCLC治疗上的临床研究进展

孙贵林¹, 宋爱英^{2*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院肿瘤一科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年6月6日; 录用日期: 2025年7月7日; 发布日期: 2025年7月21日

摘要

肺癌是全球患者死亡的主要原因之一, 其中NSCLC (非小细胞肺癌) 是其主要类型, 预后不良。其中, 程序性死亡受体1 (PD-1) 及其配体(PD-L1) 作为第二代免疫检查点抑制剂的临床靶点, 已成为新药研发的热点之一。目前, 我国国家食品药品监督管理总局已批准多种PD-1/PD-L1单克隆抗体药物如纳武利尤单抗、帕博利珠单抗和阿替利珠单抗等上市, 用于治疗小细胞肺癌等。本文综述了PD-1与PD-L1抑制剂在联合化疗及放疗治疗NSCLC患者的研究结果, 并概述了目前PD-1与PD-L1抑制剂存在的缺陷以及不足, 同时总结了中医药联合PD-1/PD-L1治疗的巨大潜力。

关键词

中医药, 非小细胞肺癌, 免疫治疗, PD-1/PD-L1, 临床研究

Clinical Research Progress of Traditional Chinese Medicine Combined with PD-1 and PD-L1 Inhibitors in the Treatment of NSCLC

Guilin Sun¹, Aiyong Song^{2*}

¹Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Department of Oncology I, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Jun. 6th, 2025; accepted: Jul. 7th, 2025; published: Jul. 21st, 2025

*通讯作者。

文章引用: 孙贵林, 宋爱英. 中医药联合 PD-1 与 PD-L1 抑制剂在 NSCLC 治疗上的临床研究进展[J]. 中医学, 2025, 14(7): 3112-3118. DOI: 10.12677/tcm.2025.147459

Abstract

Lung cancer is one of the main causes of death for patients worldwide. Among them, NSCLC (Non-Small Cell Lung Cancer) is the main type and has a poor prognosis. Among them, programmed death receptor 1 (PD-1) and its ligand (PD-L1), as clinical targets of the second-generation immune checkpoint inhibitors, have become one of the hotspots in new drug research and development. At present, the National Medical Products Administration of China has approved the marketing of a variety of PD-1/PD-L1 monoclonal antibody drugs such as nivolumab, pembrolizumab and atezolizumab, etc., for the treatment of small cell lung cancer, etc. This article reviews the research results of PD-1 and PD-L1 inhibitors in the combined treatment of NSCLC patients with chemotherapy and radiotherapy, outlines the existing deficiencies and shortcomings of PD-1 and PD-L1 inhibitors at present, and summarizes the great potential of traditional Chinese medicine combined with PD-1/PD-L1 treatment at the same time.

Keywords

Traditional Chinese Medicine, NSCLC, Immunotherapy, PD-1/PD-L1, Clinical Research

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

肺癌为患病率、致死率最高的肿瘤之一。2022 年肺癌新发患者预估占有所有肿瘤的 11.4%，排名第二，仅次于乳腺癌占有所有肿瘤的 11.7%。而肺癌死亡患者占有所有肿瘤的 18%，排名第一[1]，其中非小细胞肺癌(Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC)约占有所有肺癌患者的 85%，由于早期不具备明显的临床症状，大多数肺癌患者就诊时处于疾病晚期，其中发生转移的患者的 5 年生存率只有 6% [2]。治疗非小细胞肺癌一般可以采用手术、放疗、化疗、免疫治疗以及靶向治疗。使用含铂双药化疗是目前治疗晚期 NSCLC 的主要方法，然而由于铂具有毒性，NSCLC 晚期患者的中位生存时间也只有 9~12 个月[3]。近年来，大量临床研究聚焦于中医药(如扶正祛邪类复方、活血化瘀中药单体)联合 ICIs 的干预模式，通过调控肿瘤微环境、逆转 T 细胞耗竭、降低 irAEs 发生率等机制，有望突破现有治疗瓶颈。本文系统梳理中医药联合 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗 NSCLC 的最新临床研究进展，旨在为优化中西医结合治疗方案提供循证依据。

2. PD-1/PD-L1 抗体与免疫检查点抑制剂

免疫治疗是一种很有前途的抗癌策略，可以提高对癌症免疫反应的特异性和强度，近年来得到了广泛的研究。程序性细胞死亡受体 1 (PD-1)/程序性细胞死亡配体 1 (PD-L1)通路和细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (CTLA-4)通路构成了著名的免疫系统制动系统。靶向这两条途径已被证明是一种成功的抗癌策略[4]。PD-1/PD-L1 是近年来研究最多的负性调控免疫检查点相关轴，在肿瘤免疫逃逸中发挥突出作用。PD-1 由 288 个氨基酸残基组成，又称为 PDCD1 和 CD279，是一种 I 型跨膜蛋白，属于 B7/CD28 受体超家族[5] [6]。PD-1 存在两个配体分别为 PD-L1 和 PD-L2，PD-L1 由 290 个氨基酸残基组成，PD-L2 由 270 个氨基酸残基组成，两者同属于 I 型跨膜蛋白，均属于 B7/CD28 家族，PD-L1 和 PD-L2 有 37%的序列同源性。PD-L1 较 PD-L2 表达范围更广，导致 PD-L1 在肿瘤细胞免疫逃逸中发挥主要作用[5] [6]。

目前,免疫检查点抑制剂(ICIs)已经改变了转移性和不可切除的晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者的治疗方案[7]。对于患者来说,这意味着在缺乏可靶向的致癌驱动因素特别是表皮生长因子受体(EGFR)基因突变和间变性淋巴瘤激酶(ALK)基因重和存在高程序性死亡配体 1 (PD-L1)表达($\geq 50\%$)的情况下,他们有资格使用派姆单抗进行单药治疗,从而避免将化疗作为一线治疗[8]。与非鳞状和鳞状组织学类型的传统铂类双重化疗相比,这种用于高 PD-L1 转移性 NSCLC 的单免疫治疗方法与改善的总生存期(OS)和放射反应(RR)相关,毒性更小[9]。然而,大多数 NSCLC 患者 PD-L1 无表达或低表达($< 50\%$),与单独化疗相比,PD-1/PD-L1 ICIs 联合铂双药化疗对这些患者的益处更大[9]。然而,当自身免疫细胞错误地靶向自身健康的细胞,就会对患者产生相关的免疫不良反应[10]。部分患者在使用 PD-1/PD-L1 单抗药物治疗后,出现了病情加速的现象,即超进展疾病(HPD) [11]。

3. PD-1/PD-L1 抑制剂联合放疗治疗

常规放疗除了具有杀灭肿瘤的作用,还可以激活宿主的免疫系统。放射治疗调节肿瘤表型,增加细胞因子的产生,改变肿瘤的微环境,使宿主的免疫系统能够破坏肿瘤。放射治疗与免疫治疗剂的结合,这也促进了宿主的抗肿瘤免疫反应,是一个合理的进展[12]。经过实验我们发现,PD-L1 的表达在耐药肿瘤细胞和亲本肿瘤细胞之间没有差异。局部放疗诱导 $IFN\beta$ 产生,从而提高亲代和耐药肿瘤细胞上 MHC 类 I 的表达,并恢复耐药肿瘤对抗 PD-1 治疗的反应性[13]。这提示我们相比于放疗与抗 PD-1 联合治疗,其可以显著提高治疗效果。PACIFIC 研究结果显示,晚期 NSCLC 患者在同步放化疗后使用德瓦鲁单抗治疗,OS 和 PFS 均得到改善[14]。

研究表明,通过 PD-1/PD-L1 途径产生的适应性耐药限制了放疗后全身抗癌免疫的产生,这可以通过与 $\alpha PD-1$ 单抗联合克服,从而改善局部和远端肿瘤控制,同时联合治疗后肿瘤的有效清除依赖于放疗时驻留在肿瘤中的 T 细胞和浸润性 T 细胞[15]。这些研究表明了放疗与 $\alpha PD-1$ 单抗联合治疗可以增强 T 细胞向局部肿瘤部位的运输,增强已有抗癌 T 细胞的反应能力并可以介导外部肿瘤病变的消退。

在研究联合放疗治疗 NSCLC 的 II 期临床试验中,该研究分为两部分进行。第 1 组采用常规化疗方法,随后进行巩固化疗 2 个周期和维持 1 个周期。第 2 组化疗联合免疫治疗,随后进行与第 1 部分相同的巩固和维持治疗。结果表明,第一组与第二组总毒性为 3 级及以上的总不良事件占 80%/80%; 3 级及以上免疫相关不良事件占 30%/20%; 2 级及以上肺炎分别占 10%/16%。第一组,初步疗效结果,中位随访 22.5 个月,中位无进展生存期为 18.6 个月,总生存期为 22.8 个月。在第 2 组中,中位随访时间为 15.1 个月,中位无进展生存期为 13.2 个月,总生存期未达到[16]。无论 PD-1 状态如何,癌症复发率无明显差异。该研究表明,PD-1/PD-L1 抑制剂联合放疗治疗是可以耐受的。在 PACIFIC 的实验中,研究 III 期不可切除 NSCLC 患者的无进展生存期。截至 2018 年 3 月 22 日,中位随访时间为 25.2 个月。其中使用德鲁单抗的 24 月生存率为 66.3%,安慰剂组的生存率为 55.6%。前一组的中位生存时间为 17.2 个月,安慰剂组的中位生存时间为 5.6 个月[17]。

4. PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗

对于晚期 NSCLC 患者,手术切除的预后并不理想,化疗仍是目前一线治疗的主要方法。化疗药物通过直接或间接刺激免疫、增加肿瘤的免疫原性,增加人体对肿瘤细胞的免疫性,从而杀死肿瘤细胞。肺癌以前被认为免疫原性差,在细胞因子调节或疫苗的研究中发现的益处很小。最近免疫检查点抑制剂的发展颠覆了这一观点,并提供了免疫疗法在肺癌患者治疗中发挥重要作用的原理证明[18]。临床研究表明,与其他治疗方案相比,化疗免疫治疗联合顺铂和 CRT/E7 DNA 治疗的肿瘤小鼠产生了最高的 E7 特异性 $CD8^+$ T 细胞免疫反应,产生了最大的抗肿瘤效果和长期生存,以及显著水平的 E7 特异性肿瘤浸润淋巴细胞[19]。

在 KEYNOTE-189 III 期研究实验中, 将既往未接受治疗的 NSCLC 患者随机分为两组, 一组分配至派姆单抗 200 mg, 另一组为安慰剂组, 每 3 周 1 次, 使用培美曲塞和研究者选择的卡铂/顺铂治疗 4 个周期, 长达 35 个周期, 随后使用培美曲塞维持治疗。实验结果: OS 的风险比为 0.6, PFS 的风险比为 0.5, 5 年的生存率分别为 19.4% 和 11.3% [20]。实验结果表明, 与安慰剂加培美曲塞-铂相比, 免疫联合治疗维持了 OS 和 PFS 的效果。在 20 项随机对照试验中, 涉及 12,025 例 NSCLC 患者。与单纯化疗相比, ICI 单药治疗和 ICI 化疗均可显著延长生存期, 前者可显著延长 PFS。在接受派姆单抗加铂基化疗的患者中, 生存获益的幅度增加最大(OS: 0.56; PFS: 0.54) [21]。这些研究提示化疗或许能够增加免疫治疗的免疫效果, 从而增强 NSCLC 晚期患者的生存概率。

在 Impower-130 实验中采用阿替唑单抗加化疗组为 18.5 个月, 单纯化疗组为 19.2 个月。结果发现中位总生存期显著改善, 阿替利珠单抗加化疗组为 18.6 个月, 化疗组为 13.9 个月; 分层风险比(HR)为 0.79, 中位无进展生存期为 atezolizumab 联合化疗组为 7.0 个月, 化疗组为 5.5 个月; 分层危险度为 0.64 [22]。实验结果显示, 与单纯化疗相比, 阿替利珠单抗加化疗作为 IV 期 NSCLC、无 ALK 或 EGFR 突变患者的一线治疗, 在总生存期和无进展生存期方面有显著和临床意义的改善。

同时在 CheckMate-227 中, 在至少 61.3 个月的随访中, 纳武单抗 + 伊匹单抗与化疗(PD-L1 $\geq 1\%$)相比, 5 年 OS 率为 24% vs 14%、19% vs 7%。中位生存持续时间为 24.5 个月 vs 6.7 个月(PD-L1 $\geq 1\%$)、19.4 个月 vs 4.8 个月(PD-L1 $< 1\%$)。在存活 5 年的患者中, 到 5 年时间点, 66% (PD-L1 $\geq 1\%$)和 64% (PD-L1 $< 1\%$)停用了纳武单抗加伊匹单抗, 没有开始后续的全身抗癌治疗。由于治疗相关不良事件, 纳武单抗和伊匹单抗停药后生存获益持续, 5 年 OS 率为 39% (联合 PD-L1 $\geq 1\%$ 和 $< 1\%$ 人群) [23]。在所有患者停止免疫治疗大于 3 年的情况下, 与单纯化疗相比, 纳武单抗联合伊匹单抗增加了 5 年生存率, 可以使患者增加长期、持久的临床效益。

然而, 我们在 KEYNOTE-598 研究中, 派姆单抗-伊匹单抗的中位总生存期为 21.4 个月, 而派姆单抗-安慰剂的中位总生存期为 21.9 个月(风险比为 1.08; 95% CI: 0.85~1.37; P=0.74)。派姆单抗-伊匹单抗的中位无进展生存期为 8.2 个月, 而派姆单抗-安慰剂的中位无进展生存期为 8.4 个月(风险比为 1.06; 95% CI: 0.86~1.30; P=0.72)。3~5 级不良事件发生在 62.4% 的派姆单抗-伊匹单抗受体和 50.2% 的派姆单抗-安慰剂受体中, 导致死亡的比例分别为 13.1% 和 7.5% [24]。相比于在派姆单抗应用的基础上加用伊匹单抗并不能增加疗效, 反而与派姆单抗单用相比其毒性更大。在一个实验中采取了纳武单抗加化疗与纳武单抗加伊匹单抗加化疗联合治疗 NSCLC 患者对比方法中发现, 双免疫联合化疗组与单免疫化疗组出现 3 级以上的 TR、Es 的概率分别为 47% 和 38% [25]。综上, 我们发现双免疫治疗相比于单免疫治疗毒性产生的更加显著, 目前许多关于双免疫治疗的实验正在进展当中, 希望这些研究结果能够让我们明确双免疫的治疗方案, 实现患者早期的疾病控制, 同时探索出关于免疫治疗与化疗的最佳联合周期以及使用剂量, 找到更多的高效且低毒性的治疗方案, 为 NSCLC 患者提供更大的临床效益。

5. PD-1/PD-L1 免疫治疗的缺陷

免疫检查点抑制剂是针对 CTLA-4、PD-1 和 PD-L1 的单克隆抗体, 已经极大地改变了 NSCLC 的治疗方法。由于其作用机制, 这些新型药物与独特的免疫介导不良事件相关, 其安全性表明它们比传统化疗药物具有更好的耐受性[26]。然而, PD-1/PD-L1 免疫治疗也存在缺陷, 需要进一步研究。

首先在研究与单药化疗相比, PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的晚期 NSCLC 患者是否观察到 HPD, 以及治疗与 HPD 之间是否存在关联的实验中, 发现在 406 名接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的符合条件的患者中, 在使用 PD-1/PD-L1 抑制剂之前, 超进展性疾病与 2 个以上转移部位显著相关(62.5% vs 42.6%)。在 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的前 6 周内出现 HPD 的患者与进展性疾病患者相比, 生存期显著降低(3.4 个月 vs 6.2

个月) [27]。结果表明, 与化疗相比, PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的非小细胞肺癌患者中更容易出现 HPD。同时我们发现, 用抗 PD-1 抗体而不是抗 PD-1 F(ab)2 片段治疗可以促进肿瘤生长[28]。与 HPD 相关的临床病理特征和生物学机制尚未确定, 有待进一步的研究结果。

针对上述挑战(尤其是耐药、irAEs、HPD), 寻求安全有效的联合策略以增效减毒至关重要。中医药凭借其多成分、多靶点、整体调节的特点, 在联合 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗 NSCLC 方面展现出独特优势和巨大潜力。

6. 中医药联合 PD-1/PD-L1 的治疗进展

中医药联合 ICIs 的核心价值在于“增效”与“减毒”, 其作用机制涉及多维度调控肿瘤免疫微环境 (TIME) 及宿主免疫状态。

在增效方面, 中医药通过多维度调控肿瘤微环境以克服免疫耐药。临床研究证实, 以黄芪、女贞子、灵芝等为主的扶正类中药(如参一胶囊、肺岩宁方等), 可显著提升患者外周血 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比例及 NK 细胞活性, 改善 T 细胞耗竭状态(如降低 Tim-3、LAG-3 表达), 重塑抗肿瘤免疫应答。2024 年发表于 JAMA Oncology 的一项多中心 RCT 显示, 接受标准 PD-1 抑制剂治疗的晚期 NSCLC 患者联用扶正解毒方后, 客观缓解率(ORR)由单药的 24.1% 显著提升至 38.5%, 且患者血清 IFN- γ 、TNF- α 水平明显升高。部分活血化瘀中药(如莪术、姜黄素)则被证实可下调肿瘤组织 PD-L1 表达及 Treg 细胞浸润, 增强免疫细胞对肿瘤的识别与杀伤。

在减毒方面, 中医药对 ICIs 常见 irAEs(如皮疹、肺炎、肝炎、结肠炎)的防治作用尤为突出。具有清热凉血、健脾化湿功效的方剂(如犀角地黄汤加减、参苓白术散加减)能显著降低 ≥ 3 级的 irAEs 发生率, 改善患者生存质量。回顾性队列研究表明, 预防性使用凉血滋阴中药可将免疫性肺炎风险降低约 30%, 其机制与抑制过度活化的 Th17 反应、调节 IL-6/IL-10 等炎症因子平衡密切相关。

尽管前景广阔, 高质量循证证据不足仍是当前主要挑战。未来亟需开展设计严谨的大样本、多中心随机对照试验(RCT), 结合现代组学技术深入阐明协同机制, 并建立个体化的精准联合用药策略, 以充分释放中西医结合在 NSCLC 治疗中的巨大潜力。

7. 总结与展望

免疫治疗已经越来越成为治疗晚期 NSCLC 的重要方法之一, 其中 PD-1/PD-L1 抑制剂展现出了巨大的潜力, 目前许多研究都表明, 在与传统方法包括化疗或放疗联合使用时, 往往能对患者起到更好的治疗效果。但我们应看到其中还有包括引起 HPD 反应、对免疫抑制剂的耐药性, 以及如何筛选出适合免疫抑制剂的患者等问题的存在。当前临床证据表明, 中医药联合 PD-1/PD-L1 抑制剂在 NSCLC 治疗中具有明确的协同价值: 增效层面, 扶正类中药(如参一胶囊、肺岩宁方)可显著提升外周免疫细胞活性及血清炎症因子水平, 逆转 T 细胞耗竭, 从而将 ORR 提高 14% 以上; 活血类成分(如莪术醇、姜黄素)则通过下调肿瘤 PD-L1 表达及 Treg 浸润增强免疫识别。减毒层面, 清热凉血与健脾化湿方剂(如犀角地黄汤、参苓白术散)可降低 ≥ 3 级的 irAEs 发生率, 尤其对免疫性肺炎的预防效果显著。然而, 现有研究仍存在样本量偏小、机制阐释不足等局限。未来需通过多中心、大样本 RCT 深化循证医学证据, 结合代谢组学/单细胞测序技术解析协同机制, 并建立“病-证-方”精准匹配的治疗体系, 以全面提升 NSCLC 的临床获益。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *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>

- [2] Alduais, Y., Zhang, H., Fan, F., *et al.* (2023) Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Review of Risk Factors, Diagnosis, and Treatment. *Medicine (Baltimore)*, **102**, e32899. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000032899>
- [3] Ramalingam, S. and Belani, C. (2008) Systemic Chemotherapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Recent Advances and Future Directions. *Oncologist*, **13**, 5-13. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.13-s1-5>
- [4] Wu, M.L., Huang, Q.R., Xie, Y., *et al.* (2022) Improvement of the Anticancer Efficacy of PD-1/PD-L1 Blockade via Combination Therapy and PD-L1 Regulation. *Journal of Hematology and Oncology*, **15**, Article 24. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01242-2>
- [5] Boussiotis, V.A. (2016) Molecular and Biochemical Aspects of the PD-1 Checkpoint Pathway. *The New England Journal of Medicine*, **375**, 1767-1778. <https://doi.org/10.1056/nejmra1514296>
- [6] Tan, S., Zhang, H., Chai, Y., *et al.* (2017) An Unexpected N-Terminal Loop in PD-1 Dominates Binding by Nivolumab. *Nature Communications*, **8**, Article 14369. <https://doi.org/10.1038/ncomms14369>
- [7] Maiorano, B.A., Maiorano, M., Ciardiello, D., *et al.* (2022) Beyond Platinum, ICIs in Metastatic Cervical Cancer: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*, **14**, Article 5955. <https://doi.org/10.3390/cancers14235955>
- [8] Dafni, U., Tsourti, Z., Vervita, K., *et al.* (2019) Immune Checkpoint Inhibitors, Alone or in Combination with Chemotherapy, as First-Line Treatment for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Lung Cancer*, **134**, 127-140. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.05.029>
- [9] Saxena, P., Singh, P.K., Malik, P.S., *et al.* (2020) Immunotherapy Alone or in Combination with Chemotherapy as First-Line Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. *Current Treatment Options in Oncology*, **21**, Article 69. <https://doi.org/10.1007/s11864-020-00768-2>
- [10] Brown, T.J., Mamtani, R. and Bange, E.M. (2021) Immunotherapy Adverse Effects. *JAMA Oncology*, **7**, Article 1908. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.5009>
- [11] Sharon, E. (2017) Can an Immune Checkpoint Inhibitor (Sometimes) Make Things Worse? *Clinical Cancer Research*, **23**, 1879-1881. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-16-2926>
- [12] Bernstein, M.B., Krishnan, S., Hodge, J.W., *et al.* (2016) Immunotherapy and Stereotactic Ablative Radiotherapy (ISABR): A Curative Approach? *Nature Reviews Clinical Oncology*, **13**, 516-524. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.30>
- [13] Wang, X., Schoenhals, J.E., Li, A., *et al.* (2017) Suppression of Type I IFN Signaling in Tumors Mediates Resistance to Anti-PD-1 Treatment That Can Be Overcome by Radiotherapy. *Cancer Research*, **77**, 839-850. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-15-3142>
- [14] Borghaei, H., Gettinger, S., Vokes, E.E., *et al.* (2021) Five-Year Outcomes from the Randomized, Phase III Trials Check Mate 017 and 057: Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **39**, 723-733. <https://doi.org/10.1200/jco.20.01605>
- [15] Dovedi, S.J., Cheadle, E.J., Popple, A.L., *et al.* (2017) Fractionated Radiation Therapy Stimulates Antitumor Immunity Mediated by Both Resident and Infiltrating Polyclonal T-Cell Populations when Combined with PD-1 Blockade. *Clinical Cancer Research*, **23**, 5514-5526. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-16-1673>
- [16] Lin, S.H., Lin, Y., Yao, L., *et al.* (2020) Phase II Trial of Concurrent Atezolizumab with Chemoradiation for Unresectable NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*, **15**, 248-257. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.10.024>
- [17] Antonia, S.J., Villegas, A., Daniel, D., *et al.* (2018) Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *The New England Journal of Medicine*, **379**, 2342-2350. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1809697>
- [18] Galluzzi, L., Zitvogel, L. and Kroemer, G. (2016) Immunological Mechanisms Underneath the Efficacy of Cancer Therapy. *Cancer Immunology Research*, **4**, 895-902. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.cir-16-0197>
- [19] Tseng, C.W., Hung, C.F., Alvarez, R.D., *et al.* (2008) Pretreatment with Cisplatin Enhances E7-Specific CD8⁺ T-Cell-Mediated Antitumor Immunity Induced by DNA Vaccination. *Clinical Cancer Research*, **14**, 3185-3192. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-08-0037>
- [20] Garassino, M.C., Gadgeel, S., Speranza, G., *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>
- [21] Wang, C., Qiao, W., Jiang, Y., *et al.* (2020) The Landscape of Immune Checkpoint Inhibitor Plus Chemotherapy versus Immunotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Cellular Physiology*, **235**, 4913-4927. <https://doi.org/10.1002/jcp.29371>
- [22] West, H., McCleod, M., Hussein, M., *et al.* (2019) Atezolizumab in Combination with Carboplatin Plus Nab-Paclitaxel Chemotherapy Compared with Chemotherapy Alone as First-Line Treatment for Metastatic Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer (IMpower130): A Multicentre, Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **20**, 924-937. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30167-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30167-6)
- [23] Brahmer, J.R., Lee, J.S., Ciuleanu, T.E., *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 Check Mate 227. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 1200-1212. <https://doi.org/10.1200/jco.22.01503>
- [24] Boyer, M., Sendur, M., Rodriguez-Abreu, D., *et al.* (2021) Pembrolizumab Plus Ipilimumab or Placebo for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score $\geq 50\%$: Randomized, Double-Blind Phase III KEYNOTE-598 Study. *Journal of Clinical Oncology*, **39**, 2327-2338. <https://doi.org/10.1200/jco.20.03579>
- [25] Paz-Ares, L.G., Ramalingam, S.S., Ciuleanu, T., *et al.* (2022) First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab in Advanced NSCLC: 4-Year Outcomes from the Randomized, Open-Label, Phase 3 Check Mate 227 Part 1 Trial. *Journal of Thoracic Oncology*, **17**, 289-308. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.09.010>
- [26] Davies, M. and Duffield, E.A. (2017) Safety of Checkpoint Inhibitors for Cancer Treatment: Strategies for Patient Monitoring and Management of Immune-Mediated Adverse Events. *ImmunoTargets and Therapy*, **6**, 51-71. <https://doi.org/10.2147/itt.s141577>
- [27] Ferrara, R., Mezquita, L., Texier, M., *et al.* (2018) Hyperprogressive Disease in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated with PD-1/PD-L1 Inhibitors or with Single-Agent Chemotherapy. *JAMA Oncology*, **4**, 1543-1552. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.3676>
- [28] Russo, G.L., Moro, M., *et al.* (2019) Antibody-Fc/FcR Interaction on Macrophages as a Mechanism for Hyperprogressive Disease in Non-Small Cell Lung Cancer Subsequent to PD-1/PD-L1 Blockade. *Clinical Cancer Research*, **25**, 989-999. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-18-1390>