

肺癌免疫治疗的临床研究进展

罗添乐¹, 罗斌¹, 姚嘉良¹, 田建辉^{1,2}

(1. 上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200032;

2. 上海市中医药研究院中医肿瘤研究所, 上海 200032)

摘要:目前免疫治疗在晚期肺癌的应用已经进入一线方案,尤其是肺癌的特异性免疫治疗进展迅速,如程序性死亡受体/配体-1(programmed death receptor 1/ligand 1,PD-1/L1)、细胞毒性T淋巴细胞抗原-4(cytotoxic T-lymphocyte antigen 4,CTLA-4)、吡咯啉-2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase,IDO)等检查点抑制剂先后进入临床试验或临床应用,且已证实具有明显生存获益,为肺癌的临床治疗带来了新的曙光,但在适宜人群和不良反应方面仍存在限制性,而且肺癌术后复发转移的防治仍有待深入研究。未来在双免疫药物的联合应用、新辅助免疫治疗、过继性免疫治疗、以及免疫和放化疗的结合方案优化等方向将是临床试验的热点,有望使肺癌的临床疗效得到进一步提高。

关键词:肺癌;免疫治疗;免疫检查点抑制剂;PD-1/L1;CTLA-4

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2021)01-0074-06

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2021.01.B015

Progress of Clinical Research on Immunotherapy for Lung Cancer

LUO Tian-le¹, LUO Bin¹, YAO Jia-liang¹, TIAN Jian-hui^{1,2}

(1. Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China; 2. Cancer Institute of Traditional Chinese Medicine, Shanghai Academy of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China)

Abstract: Currently, the therapeutic modalities for lung cancer include surgery, radiotherapy, chemotherapy, targeted therapy and immunotherapy. Immunotherapy used as the first-line treatment for advanced lung cancer has achieved breakthrough, and checkpoint inhibitors like PD-1/L1, CTLA-4, IDO have widely entered in clinical trials or clinical application. It demonstrated significant survival benefits and brought new hope for the treatment of lung cancer. However, there are still some restrictions in selecting suitable patients and adverse reactions, and the postoperative prevention of recurrence and metastasis need further investigation. In the future, the combination of dual immunotherapy, neoadjuvant immunotherapy and adoptive cell transfer therapy will be the hotspots, which may further improve the treatment efficacy of lung cancer.

Subject words: lung cancer; immunotherapy; checkpoint inhibitors; PD-1/L1; CTLA-4

肺癌是临床最常见的恶性肿瘤,严重威胁人民健康。以免疫微环境干预为核心策略的免疫治疗发展迅速,已成为肺癌治疗的热点。免疫治疗先后出现了以PD-1/L1、CTLA-4为代表的免疫检查点抑制剂,在晚期肺癌的治疗领域已进入临床指南成为一线治疗用药;但是免疫治疗在控制转移、复发等方面

的作用仍待确认。本文总结分析免疫治疗在肺癌中的临床进展和仍待解决的问题,为免疫治疗在肺癌治疗中的临床和基础研究提供参考。

1 免疫治疗进入肺癌一线治疗

2001年美国国立综合癌症网络(national comprehensive cancer network, NCCN)指南将含铂双药方案推荐为晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)标准治疗,2004年小分子抑制剂治疗NSCLC走进临床^[1],对患者临床疗效有一定的提

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81774166,81973517);上海市卫计委市级医疗卫生优秀学科带头人培养计划资助项目(2017BR044)

通信作者:田建辉,主任医师,博士生导师,博士;上海中医药大学附属龙华医院,上海市徐汇区宛平南路725号(200032);E-mail: tjhhawk@shutcm.edu.cn

收稿日期:2020-03-05; **修回日期:**2020-03-21

高。但是“以瘤为主”为核心的理念使现有治疗的发展受限,导致患者的临床疗效及生活质量没有得到明显提升,且不良反应较大,容易出现耐药等^[2]。

20世纪80年代,美国科学家使用高剂量白细胞介素-2刺激活化从患者体内分离的淋巴细胞后进行回输,治愈了1例晚期转移性黑色素瘤患者,开启了现代肿瘤免疫治疗的大门^[3]。直到针对T细胞抗肿瘤活性调控方面的研究不断进展才使免疫治疗取得进一步突破。T细胞活化是一种严格调控的过程,既需要抗原递呈细胞表面的主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)提供的第一信号,又需要其表面协同刺激分子(B7)提供的第二信号,协同刺激分子不但可以提供增强免疫的共刺激信号,还可以提供抑制免疫的共抑制信号,上述免疫抑制信号在自身免疫耐受、移植免疫耐受和肿瘤免疫逃逸等过程中发挥重要作用。免疫抑制信号即为免疫检查点。基于“免疫检查点疗法”在癌症治疗中获得的革命性突破,2018年诺贝尔生理学或医学奖授予James P. Allison和Tasuku Honjo两位免疫学家,表彰他们“发现负性免疫调节治疗癌症疗法方面的贡献”。

用于肺癌治疗的免疫治疗药物主要是免疫检查点抑制剂,这类药物可以恢复机体的抗肿瘤免疫反应,从而起到杀灭肿瘤的作用。基于非小细胞肺癌的分子病理检测,根据不同分子的表达水平选取相应的药物精准治疗。2011年和2014年用于治疗黑色素瘤的CTLA-4抗体Ipilimumab和PD1抗体Pembrolizumab获批,标志着肿瘤免疫检查点疗法时代的到来^[4]。免疫检查点抑制剂在肺癌临床上的应用也不断取得突破性的进展。

2 免疫检查点抑制剂治疗肺癌的临床研究

2.1 PD-1/L1 免疫检查点抑制剂

PD-1/L1免疫检查点抑制剂是利用机体自身的免疫系统来杀伤肿瘤细胞。PD-L1能够与PD-1结合激活PD-1/L1信号通路,从而抑制T细胞的免疫活性,造成肿瘤免疫逃逸,导致肿瘤的发生发展,而阻断PD-1/L1信号通路则可以逆转肿瘤免疫微环境,增强内源性抗肿瘤免疫效应。

基于Ⅲ期KEYNOTE-407(NCT02775435)临床研究,NCCN指南在2019年推荐PD-1抑制剂Pembrolizumab作为PD-L1 $\geq$ 50%、驱动基因阴性晚期NSCLC患者的一线治疗。目前美国食品药品监督管理局(food and drug administration, FDA)批准上市的PD-1/L1抑制剂分为以下两大类:PD-1检查点抑制剂,包括Nivolumab、Pembrolizumab、Cemiplimab;PD-L1检查点抑制剂,包括Atezolizumab、Durvalumab及Avelumab。现已应用于多种实体肿瘤和血液系统恶性疾病^[5-6]。

免疫治疗在延长晚期NSCLC生存期方面具有明显优势。晚期NSCLC患者应用化疗治疗有效率仅为8%~9%。随着免疫治疗的进展,目前已有多项临床试验,如CheckMate-017(NCT01642004)^[7]、CheckMate-057(NCT01673867)^[8]、KEYNOTE-010(NCT01905657)^[9]、全球性Ⅲ期临床研究OAK(NCT02008227)^[10]等多项研究均证实了Nivolumab、Pembrolizumab、Atezolizumab较化疗均显著性延长总生存期(overall survival, OS)。基于上述研究,此三种药物均被FDA批准为晚期NSCLC的二线治疗选择。国内也推动免疫检查点抑制剂的研究发展,如信迪利单抗、欧狄沃、可瑞达、特瑞普利单抗等,目前都积极应用于淋巴瘤、肺恶性肿瘤和黑色素瘤等。

PD-1/PD-L1免疫检查点抑制剂虽已成为晚期NSCLC治疗的新标准,但免疫检查点抑制剂的有效率只有20%左右。PD-L1表达的敏感度和特异性较低,促使人们寻找更多的预测生物标志物。肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)的评估,成为患者选择免疫治疗另一个生物标志物。临床研究相继发现TMB高表达的患者,接受免疫治疗效果更好^[11]。因此,2018年10月TMB作为生物标志物第一次写进了NCCN指南2019年第一版,用来筛选可能对Nivolumab联合Ipilimumab或Nivolumab单药治疗有效的NSCLC患者。尽管TMB已经被写入NCCN指南,但是对于如何衡量TMB,目前尚没有达成共识。

2.2 CTLA-4 免疫检查点抑制剂

可溶性CTLA-4(soluble CTLA-4, sCTLA-4)是由编码CTLA-4的基因失去编码跨膜区(即第456~563个核苷酸序列)的转录产物,与恶性肿瘤患者的临床分期、病理类型及预后密切相关,其机制可能是通过双重影响B7-CD28/B7-CTLA-4信号,从而影响免疫

调控的过程^[12],CTLA-4 阻滞剂通过阻断 CTLA-4 对 T 细胞的抑制作用,加强机体自身抗肿瘤免疫反应来达到杀灭肿瘤细胞的目的。许多研究表明,CTLA-4 在 T 细胞及 NSCLC 肿瘤细胞中的表达增加,能够促进肿瘤的免疫逃逸^[13]。

CTLA-4 与 PD-1 作用相似,但 PD-1 抑制作用更强。CTLA-4 作用在 T 细胞活化的早期,PD-1 作用在 T 细胞活化的晚期,在 T 细胞迁移至肿瘤微环境后发挥作用^[14]。目前临床试验中的 CTLA-4 抗体主要有 Ipilimumab 和 Tremelimumab。CTLA-4 阻滞剂不仅在联合化疗治疗肺癌的临床试验中取得了较好的疗效^[15],而且其联合 PD-L1 阻滞剂的治疗方式也能增强对肺癌细胞的杀伤力^[16]。Tremelimumab 与 CTLA-4 结合可以抑制其与 B7 配体相结合,从而降低 B7-CTLA-4 所介导的 T 细胞活性,但 Tremelimumab 目前在肺癌治疗方面临床数据较少且效果不佳^[17]。

研究发现 CTLA-4*49A/G 位点上 G 等位基因和 GG 基因型不仅在肺癌组织中高表达,还能够在肺癌患者的血液中高表达^[18]。研究发现 CTLA-4*49A>G 基因多态性还与肺癌的预后相关^[19]。上述结论提示 CTLA-4 可能在肺癌的早期筛查中具有临床价值。

目前对 CTLA-4、sCTLA-4 的肿瘤免疫治疗研究进展迅速,正在开展大量的 I~II 期临床试验。CTLA-4 抑制剂与 PD-1、PD-L1 抑制剂相比,在过去的临床试验中出现了更多的毒副作用,其在人体中具体的分子机制仍需进一步探讨。如何明确 CTLA-4 的临床适应证,如何精准地筛选 CTLA-4 抑制剂敏感的肺癌患者,如何合理联合多种治疗方式等问题仍有待研究,CTLA-4 抑制剂有望是下一个进入肺癌常规治疗的药物。

2.3 潜在的免疫治疗靶点

除了目前上市的 PD-1/L1 与 CTLA-4 抑制剂外,也有很多的新兴免疫检查点抑制剂,如淋巴细胞活化基因-3 (LAG-3)、T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子-3 (TIM-3)、TIGIT、IDO、唾液酸结合性免疫球蛋白样凝集素(Siglecs)、CD160/MHC I、杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR)家族和人类白细胞抗原 G(HLA-G)等^[20-22],这些检查点抑制剂正在进行分子机制研究或正在开展早期临床研究,大量关于 IDO 抑制剂联合化疗、靶向治疗 I~III 期临床试验正在投入研究,

有研究表明 IDO/TDO 通路阻断联合放疗和化疗能改善放疗和化疗疗效^[20];但 Epacadostat 联合 Pembrolizumab 因未达到预期效果 III 期临床试验提前终止^[23]。

2.4 过继性免疫细胞疗法

过继性免疫细胞治疗(adoptive cell therapy,ACT)是将机体的免疫细胞在体外诱导、修饰、扩增,把筛选出的具有特异高效肿瘤杀伤活性的效应细胞回输到患者体内,抑制和杀伤肿瘤的一种疗法,是一种具有良好临床应用前景的新型抗肿瘤手段^[24]。ACT 包括淋巴因子激活的杀伤细胞、嵌合抗原受体修饰的 T 细胞(chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy,CAR-T)、CAR-NK 细胞、TCR 修饰的 T 细胞(T cell receptor-T,TCR-T)、细胞因子活化的杀伤细胞(cytokine-induced killer,CIK)、肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes,TILs)、诱导 DC、DC-CIK 等,因其特异性高,副作用小等特点,现在逐渐由基础实验转向临床应用,并在多种恶性肿瘤以及血液病的治疗中取得显著性疗效^[25-27]。

此外,癌症疫苗也是目前恶性肿瘤治疗的重要研究方向。抗原特异性疫苗可以在增强抗肿瘤免疫应答方面具有协同效应,从而克服免疫逃避,但因实验数据有限,现尚未广泛应用于临床^[28-29]。

3 新辅助免疫治疗在临床中的应用

与新辅助免疫治疗恶性肿瘤相关的部分临床前研究及临床研究显示,新辅助治疗可能比辅助治疗效果更好^[30-32],但仍存在如手术与新辅助免疫治疗的时机选择,如何监测及评估其治疗效果,以及不良反应处理等问题。

NADIM(NCT03081689)^[33]研究是首个在 IIIA 期 NSCLC 患者中探究免疫联合化疗疗效的多中心临床研究,主要观察 Nivolumab 联合紫杉醇+卡铂新辅助/辅助治疗可切除 III 期 NSCLC 患者的疗效和安全性。随访数据表明 93% 患者在新辅助免疫联合化疗后取得降低临床分期的效果。该研究获得较高的病理完全缓解(pathologic complete remission,PCR)和病理主要缓解率(major pathological rate,MPR),但是研究病例数只有 30 例,其他类似研究也都是小型 II 期单臂研究,是否能成为标准治疗仍需 III 期随机

对照试验研究的数据。NEOSTAR 试验(NCT03158129)^[34]对比了纳武单抗与纳武单抗联合伊匹单抗作为新辅助治疗,治疗可手术切除的 NSCLC 患者。研究结果表明,双免疫联合较单药新辅助治疗的疗效更优,但仍需要 III 期临床试验验证。

4 免疫治疗与其他疗法联合

单纯免疫治疗的优势在于一旦患者产生应答,其应答效应往往持久,甚至数年之后仍可有效,且获得性耐药发生率较低,CA209-003 研究(NCT00730639)发现 75%接受 PD-1 抑制剂 Nivolumab 治疗的晚期 NSCLC 患者 5 年生存率可达 16%^[35]。但另一方面,单纯免疫治疗原发性无应答患者比例较高,二线单药治疗不考虑 PD-L1 水平时,总体人群有效率为 10%~20%^[36]。多项全球大型临床试验相继探索免疫联合方案治疗晚期 NSCLC 的有效性及安全性,以期进一步扩大受益人群。

双免疫联合治疗:CheckMate227 研究(NCT02477826)^[37]显示,在 PD-L1 $\geq 1\%$ 、未经化疗的晚期 NSCLC 患者中,Nivolumab+Ipilimumab 一线治疗较化疗可使患者 1 年 PFS 率(42.6% vs 13.2%)和中位 PFS(7.2 个月 vs 5.5 个月)显著性改善,ORR 也有所提高(45.3% vs 26.9%)。PD-1 抗体与低剂量 CTLA-4 抗体一线联合治疗 PD-L1 $\geq 1\%$ 的非小细胞肺癌患者,相比于传统的化疗,能够给患者带来明显总生存期获益。

免疫联合放疗:PACIFIC 研究(NCT02125461)^[38]说明同步放化疗后联合 Durvalumab 巩固治疗可作为局部晚期 NSCLC 新的治疗方案,并证明此方案能够改善无法手术的 III 期 NSCLC 患者生存,目前已被 NCCN 指南推荐为 III 期不可手术 NSCLC 患者的一线标准治疗方案。LUN14-179(NCT02343952)^[39]是评估同步放化疗后 Pembrolizumab 巩固治疗 III 期不可手术 NSCLC 疗效的一项单臂多中心 II 期临床试验,其 PFS 和 OS、急性副反应等与 PACIFIC 研究十分接近。

免疫联合化疗:KEYNOTE021(NCT02039674)在不考虑 PD-L1 表达的基础上,研究显示 Pembrolizumab 联合培美曲塞/铂类较单用化疗显著性延长非鳞 NSCLC 的 PFS 和 OS,不论 PD-L1 表达如何均有获益;PD-L1 表达越高获益越大^[40]。据此,美国

FDA 已批准 Pembrolizumab 联合化疗用于 PD-L1 (TPS $\geq 50\%$) 的转移性非鳞 NSCLC 的一线治疗^[41]。

免疫联合抗血管生成:IMpower150(NCT02366143)将免疫联合化疗及抗血管生成治疗用于晚期鳞状 NSCLC 的一线治疗,结果显示在卡铂/紫杉醇联合贝伐珠单抗中加入 Atezoliumab 显著性延长了 PFS,其获益可见于所有人群(包括 EGFR/ALK 突变阳性、Teff 低表达、PD-L1 阴性和肝转移患者),且安全可耐受^[42]。然而,也有一些免疫联合靶向的研究出现了疗效不增、毒性加大的表现^[43]。

5 免疫治疗面临的挑战

免疫治疗和靶向治疗是精准医学临床实施的典范,体现了从肿瘤细胞为中心向肿瘤生长微环境转换的理念,在一定程度上实现了实体瘤的疗效突破。特异性免疫治疗发展迅速,取得可喜的疗效,但其获益有限,并存在许多困境,如耐药性增多、不良反应频发且不可控、费用高昂、疗效出现瓶颈、预防转移不明确等问题,阻碍了其进一步发展。对不良反应的积极预防是当今免疫治疗的一大难题,对患者进行预处理,或从免疫失调的角度构建疗效预测模型,明确适宜人群特征是目前可以考虑的方向。非特异性免疫治疗如肿瘤相关巨噬细胞、NK 细胞、过继性治疗等发展同样迅速,特异性和非特异性治疗协同治疗是否具有更优疗效,是未来需要进一步研究的方向。

随着越来越多免疫治疗临床试验的开展,其不良反应逐渐受到研究者的重视。免疫治疗的常见不良反应表现为各种免疫性炎症、发热、乏力、皮肤瘙痒、皮疹、血小板减少、肝肾功能异常等,尤其是具有致死性的心肌炎、肺毒性等需要重视。引起副作用的共同机理为免疫紊乱,表现为过度免疫以及 T 细胞介导的不良反应。而控制严重不良反应的关键在于提前预防、积极监控、早期诊断,必要时需积极快速使用激素和其他免疫抑制药物。目前没有有效的标志物来检测免疫治疗的毒性,因此该领域值得继续研究探索。

参考文献:

- [1] Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib[J]. N

- Engl J Med, 2004, 350(21): 2129–2139.
- [2] Kerner GSMA, Koole MJB, Bongaerts AHH, et al. Total body metabolic tumor response in ALK positive non-small cell lung cancer patients treated with ALK inhibition[J]. PLoS One, 2016, 11(5): e0149955.
- [3] Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, et al. A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine-activated killer cells and interleukin-2 or high-dose interleukin-2 alone [J]. N Engl J Med, 1987, 316(15): 889–897.
- [4] Sharma P, Allison JP. Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential[J]. Cell, 2015, 161(2): 205–214.
- [5] Topalian Suzanne L. Targeting immune checkpoints in cancer therapy[J]. JAMA, 2017, 318(17): 1647–1648.
- [6] Liu B, Song Y, Liu D. Recent development in clinical applications of PD-1 and PD-L1 antibodies for cancer immunotherapy[J]. J Hematol Oncol, 2017, 10: 174.
- [7] Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2015, 373(2): 123–135.
- [8] Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2015, 373(17): 1627–1639.
- [9] Herbst RS, Garon EB, Kim DW, et al. Long-term outcomes and retreatment among patients with previously treated, programmed death-ligand 1-positive, advanced non-small-cell lung cancer in the KEYNOTE-010 study[J]. J Clin, Oncol, 2020: JCO1902446.
- [10] Gadgeel SM, Lukas RV, Goldschmidt J, et al. Atezolizumab in patients with advanced non-small cell lung cancer and history of asymptomatic, treated brain metastases: exploratory analyses of the phase III OAK study[J]. Lung Cancer, 2019, 128(102): 105–112.
- [11] Cao DD, Xu HL, Xu XM, et al. High tumor mutation burden predicts better efficacy of immunotherapy: a pooled analysis of 103078 cancer patients [J]. Oncoimmunology, 2019, 8(9): e1629258.
- [12] Magistrelli G, Jeannin P, Herbault N, et al. A soluble form of CTLA-4 generated by alternative splicing is expressed by nonstimulated human T cells[J]. Eur J Immunol, 1999, 29(11): 3596–3602.
- [13] Paulsen EE, Kilvaer TK, Rakaee M, et al. CTLA-4 expression in the non-small cell lung cancer patient tumor microenvironment: diverging prognostic impact in primary tumors and lymph node metastases[J]. Cancer Immunol Immunother, 2017, 66(11): 1449–1461.
- [14] Ai LY, Xu AT, Xu J. Roles of PD-1/PD-L1 pathway: signaling, cancer, and beyond [J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1248 (2020): 33–59.
- [15] Sidaway P. Immunotherapy: local chemotherapy synergizes with CTLA-4 inhibition[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2018, 15(4): 202.
- [16] Gu LH, Khadaroo PA, Su H, et al. The safety and tolerability of combined immune checkpoint inhibitors(anti-PD-1/PD-L1 plus anti-CTLA-4): a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Cancer, 2019, 19: 559.
- [17] Juergens RA, Hao D, Ellis Peter M, et al. A phase I B study of durvalumab with or without tremelimumab and platinum-doublet chemotherapy in advanced solid tumours: Canadian Cancer Trials Group Study IND226 [J]. Lung Cancer, 2020, 143(105): 1–11.
- [18] Antczak A, Pastuszak-Lewandoska D, Górski P, et al. CTLA-4 expression and polymorphisms in lung tissue of patients with diagnosed non-small-cell lung cancer[J]. Biomed Res Int, 2013, 2013(2013): 576486.
- [19] Song B, Liu YB, Liu J, et al. CTLA-4 +49A >G polymorphism is associated with advanced non-small cell lung cancer prognosis[J]. Respiration, 2011, 82(5): 439–444.
- [20] Johnson TS, Megaha T, Munn David H. Chemo-immunotherapy: role of indoleamine 2,3-dioxygenase in defining immunogenic versus tolerogenic cell death in the tumor microenvironment[J]. Adv Exp Med Bio, 2017, 1036(2017): 91–104.
- [21] Chauvin JM, Pagliano O, Fourcade J, et al. TIGIT and PD-1 impair tumor antigen-specific CD8+ T cells in melanoma patients[J]. J Clin Invest, 2015, 125(5): 2046–2058.
- [22] Bachanova V, Frankel AE, Cao Q, et al. Phase I study of a bispecific ligand-directed toxin targeting CD22 and CD19(DT2219) for refractory B-cell malignancies[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(6): 1267–1272.
- [23] Long GV, Dummer R, Hamid O, et al. Epcadostat plus pembrolizumab versus placebo plus pembrolizumab in patients with unresectable or metastatic melanoma(ECHO-301/KEYNOTE-252): a phase 3, randomised, double-blind study[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(8): 1083–1097.
- [24] Ben-Avi R, Farhi R, Ben-Nun A, et al. Establishment of adoptive cell therapy with tumor infiltrating lymphocytes for non-small cell lung cancer patients[J]. Cancer Immunol Immunother, 2018, 67(8): 1221–1230.
- [25] Frank MJ, Olsson N, Huang A, et al. A novel antibody-cell conjugation method to enhance and characterize cytokine-

- induced killer cells[J]. *Cytotherapy*, 2020, 22(3): 135–143.
- [26] Abreu TR, Fonseca NA, Gonçalves N, et al. Current challenges and emerging opportunities of CAR-T cell therapies [J]. *J Control Release*, 2020, 319(3): 246–261.
- [27] Zhang X, Yang JF, Zhang G, et al. 5 years of clinical DC-CIK/NK cells immunotherapy for acute myeloid leukemia—a summary[J]. *Immunotherapy*, 2020, 12(1): 63–74.
- [28] Wculek SK, Amores-Iniesta J, Conde-Garrosa R, et al. Effective cancer immunotherapy by natural mouse conventional type-1 dendritic cells bearing dead tumor antigen[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 100.
- [29] Schmidt J, Guillaume P, Dojcinovic D, et al. In silico and cell-based analyses reveal strong divergence between prediction and observation of T-cell-recognized tumor antigen T-cell epitopes[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(28): 11840–11849.
- [30] Bourgeois-Daigneault MC, Roy DG, Aitken AS, et al. Neoadjuvant oncolytic virotherapy before surgery sensitizes triple-negative breast cancer to immune checkpoint therapy[J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(422): eaao1641.
- [31] Eichhorn F, Klotz LV, Bischoff H, et al. Neoadjuvant anti-programmed death-1 immunotherapy by pembrolizumab in resectable nodal positive stage II/III a non-small-cell lung cancer(NSCLC): the NEOMUN trial[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19: 413.
- [32] Ahern E, Cubitt A, Ballard E, et al. Pharmacodynamics of pre-operative PD1 checkpoint blockade and receptor activator of NFkB ligand(RANKL) inhibition in non-small cell lung cancer(NSCLC): study protocol for a multicentre, open-label, phase 1B/2, translational trial (POPCORN)[J]. *Trials*, 2019, 20: 753.
- [33] Provencio M, Nadal E, Insa A, et al. OA13.05 NADIM study: updated clinical research and outcomes[J]. *J Thor Oncol*, 2019, 14(10): S241.
- [34] Cascone T, William W N, Weissferdt A, et al. LBA49 neoadjuvant nivolumab (N) or nivolumab plus ipilimumab (NI) for resectable non-small cell lung cancer(NSCLC)[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(suppl_8): viii738.
- [35] Gettinger S, Horn L, Jackman D, et al. Five-year follow-up of nivolumab in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: results from the CA209-003 study [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(17): 1675–1684.
- [36] Malhotra J, Jabbour SK, Aisner J. Current state of immunotherapy for non-small cell lung cancer[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2017, 6(2): 196–211.
- [37] Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(22): 2093–2104.
- [38] Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(20): 1919–1929.
- [39] Anouti B, Althouse S, Durm G, et al. Prognostic variables associated with improved outcomes in patients with stage III NSCLC treated with chemoradiation followed by consolidation pembrolizumab: a subset analysis of a phase II study from the hoosier cancer research network LUN 14-179[J]. *Clin Lung Cancer*, 2020, 21(3): 288–293.
- [40] Borghaei H, Langer CJ, Gadgeel S, et al. 24-month overall survival from KEYNOTE-021 Cohort G: pemetrexed and carboplatin with or without pembrolizumab as first-line therapy for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(1): 124–129.
- [41] Tamiya M, Tamiya A, Hosoya K, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab as first-line therapy in advanced non-small cell lung cancer with at least 50% PD-L1 positivity: a multicenter retrospective cohort study (HOPE-001)[J]. *Invest New Drugs*, 2019, 37(6): 1266–1273.
- [42] Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(24): 2288–2301.
- [43] Yang JC, Shepherd FA, Kim DW, et al. Osimertinib plus durvalumab versus osimertinib monotherapy in EGFR T790M-Positive NSCLC following previous EGFR TKI therapy: CAURAL brief report[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(5): 933–939.