



肺癌免疫治疗*

李沛阳^{1,3)**} 李凤旗^{2)**} 侯小君⁴⁾ 李学任³⁾ 穆昕^{2,3)***} 刘慧敏^{3)***} 彭守春^{3)***}⁽¹⁾ 天津大学医学院, 天津 300072; ⁽²⁾ 天津大学药物科学与技术学院, 天津 300072;⁽³⁾ 天津大学津南医院 (天津市津南医院), 天津 300350; ⁽⁴⁾ 天津市第一中心医院生殖医学科, 天津 300192)

摘要 肺癌是发病率和死亡率均位居全球首位的恶性肿瘤。据国际癌症研究机构 (IARC) 最新统计数据显示, 2022 年肺癌新发病例约 250 万例, 肺癌死亡病例约 180 万例, 给社会带来了巨大的疾病负担。肺癌的高死亡率与其早期症状隐匿、患者就诊时多已处于晚期密切相关, 这不仅增加了治疗难度, 还造成了巨大的经济损失。肺癌的治疗方法包括手术、放疗、化疗、靶向药物治疗和免疫治疗等, 免疫治疗因其独特的抗肿瘤机制和显著的临床获益, 已成为当前肺癌治疗领域最具突破性的研究方向。与放疗、化疗等传统肺癌治疗方法相比, 免疫治疗通过激活或增强患者自身的免疫系统来识别和杀伤肿瘤细胞, 具有疗效更持久、毒副作用相对较小等优势。肺癌免疫治疗的方法主要包括免疫检查点抑制剂、肿瘤特异性抗原靶向治疗、过继细胞疗法、肿瘤疫苗、溶瘤病毒治疗等, 其中免疫检查点抑制剂和肿瘤特异性抗原靶向治疗已获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于肺癌临床治疗, 显著改善了晚期非小细胞肺癌患者的预后。其他类型的免疫疗法虽然还在临床试验阶段, 但在提高治疗精准性等方面同样展现出巨大潜力。本文系统综述了肺癌免疫治疗领域的最新研究进展, 包括新型免疫检查点分子的研发、治疗策略的优化、生物标志物的探索以及近期开展的临床试验等。同时, 本文还探讨了肺癌免疫治疗面临的挑战, 并对未来研究方向提出了展望, 包括开发新一代免疫治疗药物、探索更有效的联合治疗方案以及建立精准的疗效预测体系等, 旨在为该领域的进一步发展提供参考。

关键词 肺癌, 免疫治疗, 免疫检查点抑制剂, 肿瘤特异性抗原靶向治疗, 过继细胞疗法, 肿瘤疫苗, 溶瘤病毒**中图分类号** R734.2, R459.9, R392.9**DOI:** 10.16476/j.pibb.2025.0038**CSTR:** 14.32369.pibb.20250038

肺癌作为一项全球性的健康挑战, 其发病率和死亡率正持续攀升。根据《Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries》(GLOBOCAN 2022) 发布的统计结果显示, 肺癌已成为最常见的癌症诊断类型, 占全球癌症总数的 12.4%, 也是导致全球癌症死亡的主要原因, 占癌症死亡总数的 18.4%^[1]。同时, 全球癌症统计数据显示, 肺癌的发病率和死亡率在不同地区存在显著差异, 这提示了开发地域特异性防控措施必要性^[2]。预计到 2050 年, 全球恶性肿瘤新发病例将超过 3 500 万, 与 2022 年的 2 000 万相比增加 77%, 这强调了开展针对性干预措施的紧迫性^[2]。

根据组织病理学, 肺癌可分为非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 和小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 两类, 其中的 NSCLC 又依据癌变细胞种类的不同分为腺癌、鳞

状细胞癌、大细胞癌、腺鳞癌以及肉瘤样癌。肺癌的传统治疗手段, 包括手术、放射治疗、化学治疗和靶向药物治疗, 这些治疗手段在一定程度上有助于肺癌的治疗, 但是在实现持续反应等方面仍存在局限性^[3]。例如, 仅有 20%~30% 的患者适合临床手术治疗^[4], 传统化疗方案的疗效有限^[5], 5 年生存率仍小于 15%, 放疗的副作用相对较大^[6-7]。此外, 由于肺癌起病隐匿, 缺乏早期诊断平台, 其预

* 天津市卫生健康科技项目 (TJWJ2024MS059, TJWJ2024ZD012), 天津市津南医院基础科研与临床应用孵化项目 (JNYYKY-202303), 和天津市科技计划 (22JCZDJC0030) 资助。

** 并列第一作者。

** 通讯联系人。

穆昕 Tel: 022-87401835, E-mail: xin_mu@tju.edu.cn

刘慧敏 Tel: 022-28562528, E-mail: l-h-m-1979@163.com

彭守春 Tel: 022-28562509, E-mail: pengshouchun@163.com

收稿日期: 2025-01-20, 接受日期: 2025-05-16

后也同样具有挑战性^[8]。因此,迫切需要更为有效的策略来治疗肺癌。

免疫疗法的引入为肺癌治疗提供了新思路。肿瘤免疫疗法的目标是激发宿主的免疫系统或直接输送肿瘤靶向的杀伤性免疫细胞,使其对恶性肿瘤产生免疫攻击从而发挥抗击肿瘤的作用^[9]。近年来,免疫治疗在 NSCLC 和 SCLC 中均取得了巨大进展^[10]。免疫单药、免疫联合化疗、双免疫联合用药等策略极大改变了肺癌的治疗形式,相继取得治疗突破,使肺癌患者实现长期生存,成为肺癌重要的治疗手段^[11-12]。此外,用药模式的优化、新靶点药物的研发、克服耐药策略的探索等多方面的研究也在同步推进,研究者们正在寻求通过精准医学(如利用时空组学技术揭示不同患者之间的肿瘤异

质性并监测治疗过程中的肿瘤变化情况)指导个体化治疗。人工智能(artificial intelligence, AI)也在医疗影像学分析、医疗大数据分析等多个临床领域发挥越来越重要的作用,给肺癌治疗带来新的希望。有鉴于免疫疗法在当今包括肺癌在内的多种癌症治疗中发挥越来越重要的作用,本文将对肺癌的免疫治疗进行进展讨论与未来展望,从免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)、肿瘤特异性抗原靶向治疗(tumor-specific antigen-targeted therapy)、过继细胞疗法(adoptive cell therapy, ACT)、肿瘤疫苗(cancer vaccines)、溶瘤病毒(oncolytic viruses, OV)s 治疗等不同方向展开讨论(图1)。

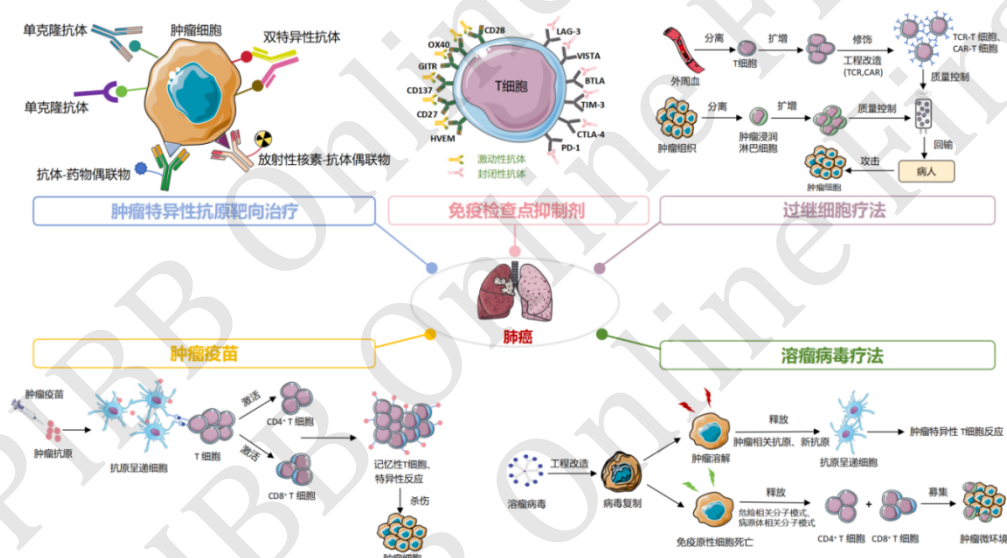


Fig. 1 Primary immunotherapy for lung cancer

图1 肺癌的主要免疫疗法

1 免疫检查点抑制剂 (ICIs)

免疫检查点 (immune checkpoints, ICs) 是免疫系统的正常组成部分,通过受体-配体相互作用与配体蛋白结合,启动免疫抑制信号,抑制T细胞的过度免疫应答反应,防止免疫损伤。但是,肿瘤细胞会利用这一调节过程来避免免疫细胞介导的肿瘤细胞死亡。目前已发现多种ICPs,包括程序性死亡受体1 (programmed death-1, PD-1)、程序性死亡受体-配体1 (programmed death-ligand 1, PD-L1)、细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4

(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)、T细胞免疫球蛋白黏蛋白3 (T cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 3, TIM-3)、具有免疫球蛋白和ITIM结构域的T细胞免疫受体 (T cell immunoglobulin and ITIM domain, TIGIT)、B和T淋巴细胞衰减剂 (B and T lymphocyte attenuator, BTLA)、淋巴细胞活化基因3 (lymphocyte activation gene 3, LAG3)、T细胞活化的V结构域免疫球蛋白抑制因子 (V-domain immunoglobulin suppressor of T cell activation, VISTA) 和 CD200 等^[13] (表1)。其

中, PD-1 和 CTLA-4 是目前研究最多的 ICPs。PD-1 (在效应 T 细胞上表达) 与 PD-L1 (由肿瘤细胞和肿瘤微环境相关髓系细胞表达) 的相互作用可以充当抑制信号导致效应 T 细胞功能耗竭。CTLA-4 在活化的 T 细胞中表达上调, 其通过高亲和力结合抗原呈递细胞 (antigen presenting cell, APC) 表面的共刺激配体 CD80/86, 竞争性阻断共刺激受体 CD28 与 CD80/86 的结合, 对 T 细胞活化和功能产生抑制性作用。其他 ICPs 的机制研究和应用研究也都通过负反馈调节杀伤性免疫细胞的活性实现, 例如 TIGIT 可以与其配体 (CD155、CD112) 结合抑制 T 细胞和自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK cell) 介导的免疫反应, TIM3 和 LAG-3 可以使 T 细胞功能失活并诱导耗竭等^[14-15]。此外, 一些治疗肺癌的新的免疫检查点分子也在研发中, 例如 IL4I1、NKG2A 和 CD73 等。Zhu 等^[16]通过细胞功能实验证实, IL4I1 可以通过激活 JAK/STAT 通路, 上调肺腺癌细胞中 PD-L1 的表达, 进而介导免疫逃逸、促进肿瘤细胞增殖和抑制凋亡程序。Herbst 等^[17]的一项 II 期临床试验结果显示, 在不可切除的 III 期 NSCLC 患者中, Monalizumab (抗 NKG2A) 联合 Durvalumab (抗 PD-L1) 的客观缓解率和无进展生存期均大于与单独使用 Durvalumab (35.5% vs. 17.9%, 72.7% vs. 33.9%), Oleclumab (抗 CD73) 联合 Durvalumab 的客观缓解率和无进展生存期也均大于与单独使用 Durvalumab (30.0% vs. 17.9%, 62.6% vs. 33.9%), 并且两种方案的安全性单独使用 Durvalumab 的安全性一致。一项开放标签的 I/II 期临床试验 (NCT05431270) 正在评估 Mavrostobart (抗 CD73) 单独使用和与 PD-1 抑制剂或化疗联合使用治疗 NSCLC 和胰腺导管腺癌的安全性、耐受性、药代动力学、药效学和初步疗效。

ICIs 通过阻止 ICPs 与其伴侣蛋白结合来防止抑制信号被激活, 从而使 T 细胞发挥杀伤肿瘤细胞的作用。ICIs 尤适用于围手术期、晚期或转移性 NSCLC 患者和放化疗后的 SCLC 患者, 有免疫治疗禁忌症 (包括同类药物过敏史、恶性血液系统疾病、中枢神经系统恶性肿瘤、合并其他恶性肿瘤、未经控制的活性感染、获得性免疫缺陷病、重要脏器功能受损或器官移植史、4 周内接受过抗肿瘤治疗或使用过免疫抑制剂、正在使用抗病毒药物、妊娠期、哺乳期等) 的患者不适合使用 ICIs 治疗。PD-1 抑制剂 (如 Nivolumab) 或 PD-L1 抑制剂 (如

Atezolizumab) 可以通过阻断 PD-1/PD-L1 通路, 增强机体对肿瘤的免疫应答^[10, 18], 目前单药或联合化疗的免疫疗法已成为晚期或转移性 NSCLC 的新标准治疗方案^[19]。Lin 等^[20]的一项单臂、多中心、开放标签、I-IIb/II 期临床试验 (NCT02608268) 结果显示, Sabatolimab (抗 TIM3) 联合 Spartalizumab (抗 PD-1) 在晚期 NSCLC 患者中表现出初步的抗肿瘤活性, 且耐受性良好。Cho 等^[21]的一项多中心、开放标签、II 期临床试验 (NCT03563716) 结果表明, Tiragolumab (抗 TIGIT) 联合 Atezolizumab (抗 PD-1) 在 PD-L1 阳性、尚未接受化疗、复发性或转移性 NSCLC 患者中的客观缓解率和无进展生存期均优于安慰剂联合 Atezolizumab 方案 (客观缓解率 31.3 vs. 16.2%, 中位生存期 5.6 vs. 3.9 个月), 并且前者的耐受性良好、安全性与单独使用 Atezolizumab 的安全性相似。一项多中心、开放标签、Ia/b 期临床试验 (NCT05789069) 正在测试 HFB200603 (抗 BTLA) 单独使用或与 Tislelizumab (抗 PD-1) 联合使用治疗晚期 NSCLC 患者的安全性和耐受性。一项 II 期临床试验 (NCT05787613) 正在评估 HLX26 (抗 LAG-3) 联合 Serplulimab (抗 PD-1) 和化疗在既往未治疗的晚期 NSCLC 患者中的疗效、安全性和耐受性。HMBD-002 (抗 VISTA) 已在动物模型中被证明可以抑制肿瘤生长, 研究人员正在进行一项多中心、开放标签、I 期临床试验 (NCT05082610), 评估单独使用 HMBD-002 或与联合 Pembrolizumab (抗 PD-1) 使用在晚期 NSCLC 患者中的抗肿瘤活性。

尽管 ICIs 已在临床实践中得到广泛应用, 但其仍存在一定的局限性。大多数肺癌患者对 ICIs 不敏感, 并且只有约 30% 的转移性 NSCLC 患者和 20% 的广泛期 SCLC 患者能够从 ICIs 中获得持久益处^[22]。ICIs 在肺癌治疗中也存在耐药性问题, 其耐药机制涵盖多个方面。肺癌肿瘤微环境 (tumour microenvironment, TME) 中的 APC、免疫细胞和非免疫细胞的结构破坏可能会导致耐药性的产生^[23]。肿瘤细胞中干扰抗原呈递机制的突变, 如主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC)、抗原呈递转运蛋白 (transporter for antigen presentation, TAP) 和 β -2 微球蛋白 (beta-2 microglobulin, β 2M) 的突变, 会导致新抗原呈递受损、T 细胞无法识别肿瘤抗原和耐药性的产生^[24]。Gettinger 等^[25]研究表

明, MHC I类分子抗原加工呈递受损是ICIs治疗获得性耐药的机制之一, 在肺癌小鼠模型中敲除 $\beta 2M$ 会导致MHC I类分子表达缺失, 使T细胞无法识别肿瘤抗原, 从而产生耐药性。此外, Wnt/ β -catenin、IFN- γ 等信号转导通路的异常也会引发肺癌患者对ICIs治疗的耐药。例如, Kerdidani等^[26]研究表明, Wnt1信号通过沉默树突状细胞中的趋化因子基因来诱导肺腺癌的适应性耐药。Memon等^[27]发现, NSCLC患者对PD-1抑制剂的获得性耐药与IFN- γ 反应途径的持续上调有关, 并且氧化磷酸化和DNA修复途径基因的显著上调也与PD-1抑制剂的获得性耐药有关。同时, TIM3等替代免疫检查点 (alternative immune checkpoints, AICs) 的代偿性上调也可导致ICIs治疗的获得性耐药。

Chen等^[28]研究发现, 对PD-1抑制剂治疗无反应的NSCLC患者的血清可溶性TIM-3浓度比反应者的更高。另外, 肿瘤组织深处的缺氧环境会诱导缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 促进细胞外腺苷 (extracellular adenosine, eADO) 和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 抑制抗肿瘤免疫, 从而导致耐药^[29]。Ikeda等^[30]发现, 肿瘤组织中的线粒体DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 突变是接受ICIs治疗的NSCLC患者预后不良的因素。而肠道微生物组也可能影响与ICIs的治疗反应。有研究表明, 与未服用抗生素的肺癌患者相比, 接受抗生素治疗的肺癌患者的ICIs治疗反应更差, 这可能是由于抗生素导致的肠道微生物菌

表1 部分免疫检查点
Table 1 Selected immune checkpoints

免疫检查点	功能	细胞系分布	对应受体或配体	开发/应用	参考文献
PD-1	抑制T细胞活化	T细胞、B细胞、自然杀伤细胞、单核细胞、树突状细胞	PD-L1、PD-L2	信迪利单抗 (Sintilimab)	[33]
PD-L1	抑制T细胞功能	T细胞、B细胞、树突状细胞、巨噬细胞	PD-1	度伐利尤单抗 (Durvalumab)	[34]
CTLA-4	抑制T细胞的活化和增殖	T细胞、调节性T细胞	CD80、CD86	曲美木单抗 (Tremelimumab)	[35]
TIM-3	调节树突状细胞的激活	T细胞、B细胞、自然杀伤细胞、树突状细胞、巨噬细胞、肥大细胞	Galectin-9、CEACAM1、HMGB1、PS	BGB-A425	[36]
TIGIT	抑制T细胞的活化和增殖	T细胞、自然杀伤细胞	CD155、CD112、CD113、CD114	多瓦那利单抗 (Domvanalimab)	[37-38]
BTLA	抑制B细胞和T细胞的活化和增殖	B细胞、T细胞、树突状细胞、单核细胞、肿瘤浸润淋巴细胞	HVEM	HFB200603	[39-40]
LAG3	抑制T细胞的活化、增殖和分化	T细胞、自然杀伤细胞、B细胞、浆细胞、树突状细胞	MHC classII、Galectin-3、LSECtin、FGL1、 α -syn	HLX26	[41]
VISTA	抑制T细胞活化	单核细胞、树突状细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、调节性T细胞	VSIG3、PSGL-1	HMBD-002	[42-43]
CD200	抑制T细胞和自然杀伤细胞活化	调节性T细胞、B细胞、树突状细胞	CD200R	沙马组单抗 (Samalizumab)	[44]

PD-1: 程序性死亡受体1 (programmed death-1); PD-L1: 程序性死亡受体配体1 (programmed death-ligand 1); CTLA-4: 细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4); TIM3: T细胞免疫球蛋白和黏蛋白3 (T cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 3); TIGIT: 具有免疫球蛋白和ITIM结构域的T细胞免疫受体 (T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains); BTLA: B和T淋巴细胞衰减剂 (B and T lymphocyte attenuator); LAG-3: 淋巴细胞活化基因3 (lymphocyte activation gene-3); VISTA: T细胞活化的V结构域免疫球蛋白抑制因子 (V-domain immunoglobulin suppressor of T cell activation); PD-L2: 程序性死亡配体-2 (programmed death ligand-2); CEACAM1: 癌胚抗原相关细胞黏附分子1 (carcinoemryonic antigen-related cell adhesion molecule 1); HMGB1: 高迁移率族蛋白B1 (high mobility group box 1 protein); PS: 磷脂酰丝氨酸 (phosphatidylserine); HVEM: 疱疹病毒入侵介质 (herpesvirus entry mediator); MHC classII: II类主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex classII); LSECtin: 肝、淋巴结窦内皮细胞凝集素 (liver and lymph node sinusoidal endothelial cell C-type lectin); FGL1: 纤维蛋白原样蛋白1 (recombinant fibrinogen like protein 1); α -syn: α -突触核蛋白 (α -synuclein); PSGL-1: P-选凝素糖蛋白配体1 (P-selectin glycoprotein ligand 1)。

群失调^[29]。值得注意的是, 性别、年龄、激素、饮食等因素也与ICIs治疗的耐药性有关^[29]。采取联合疗法或探索新的靶点或许有助于改善ICIs治疗的耐药性问题。

此外, 尽管肿瘤突变负荷 (tumour mutational burden, TMB) 已被提议作为生物标志物来区分肺癌中的ICIs反应者和非反应者, 但依旧不够可靠, 无法在临床实践中常规应用, 而PD-L1表达水平作为免疫治疗反应的预测性生物标志物虽然已被用于临床实践, 但是效果有限, 仍需要寻找可靠的预测治疗反应的生物标志物^[31]。为此, 一些研究正在试图探索其他生物标志物并将其与PD-L1相结合, 例如预后营养指数 (prognostic nutrition index, PNI)、免疫相关不良事件 (immune-related adverse events, irAEs) 频率以及中性粒细胞与淋巴细胞比值 (neutrophil to lymphocyte ratio, NLR) 等^[32]。

2 肿瘤特异性抗原靶向治疗

肿瘤特异性抗原靶向治疗聚焦于将驱动肿瘤发展与生存的特定基因、蛋白质或肿瘤微环境作为治疗靶点, 这种疗法在一定程度上可以抑制肿瘤细胞的生长和扩散^[45], 提高肺癌患者的生存率。肿瘤特异性抗原靶向治疗尤其适用于一线治疗失败或一线治疗不耐受的晚期、转移性肺癌患者, 有免疫治疗禁忌症的肺癌患者不适用。针对肿瘤细胞上特异性表达的靶抗原的抗体药物主要包括单克隆抗体 (monoclonal antibodies, mAbs)、抗体-药物偶联物 (antibody-drug conjugates, ADCs)、双特异性抗体 (bispecific antibodies, BsAbs) 和放射性核素-抗体偶联物 (radionuclide-antibody conjugates, RACs) 等。

2.1 单克隆抗体 (mAbs)

mAbs由单克隆B细胞产生, 能够特异性结合单一抗原表位。靶向肿瘤细胞特异性或过表达抗原的mAbs可通过阻断生长因子受体信号转导 (直接机制)、补体依赖的细胞毒性 (间接机制)、抗体依赖性细胞吞噬作用 (间接机制) 和抗体依赖性细胞介导的细胞毒性 (间接机制) 等多种机制诱导肿瘤细胞死亡^[46]。PD-1、PD-L1和CTLA-4既是ICPs, 也是肿瘤细胞表面表达的肿瘤特异性抗原。目前已获得美国食品药品监督管理局 (U.S. Food and Drug Administration, FDA) 批准用于治疗肺癌的mAbs见表2。研究人员还致力于开发其他mAbs,

如Tarextumab (靶向Notch 2/Notch 3)、Demcizumab (靶向Delta样配体4 (delta-like ligand 4,

DLL4))等, 这些mAbs在临床试验中展现出一定的肺癌治疗潜力^[47]。

尽管mAbs在肺癌治疗中已经取得了一定成效, 但仍面临重大挑战。mAbs可能诱发不良反应, 如超敏反应、血管性水肿、湿疹、胃肠道并发症、哮喘和结膜炎等^[48]。这通常见于初次接受mAbs治疗的肺癌患者。此外, mAbs还存在耐药性问题, 例如肺癌细胞中的MHC基因突变或抗原呈递加工途径的破坏会下调MHC分子的表达, 使免疫系统难以检测和靶向肿瘤细胞, 促进肿瘤免疫逃逸^[49]。将mAbs与化疗、放疗、分子靶向药物 (例如酪氨酸激酶抑制剂) 治疗或其他免疫疗法联合使用, 或许能够改善耐药性问题, 提高疗效。

2.2 抗体-药物偶联物 (ADCs)

ADCs由选择性结合肿瘤细胞表面抗原的单克隆抗体、连接子和细胞毒性药物有效载荷这三部分组成^[50]。ADCs中的单克隆抗体与肿瘤细胞上特异性表达的靶抗原结合, 然后ADCs被肿瘤细胞内化, 与溶酶体融合, 释放细胞毒性药物有效载荷, 从而导致肿瘤细胞死亡或凋亡。肺癌中已经确定的ADCs靶点包括人类表皮生长因子受体 (human epidermal growth factor receptor, HER) 2、HER3、滋养层细胞表面抗原2 (trophoblast cell-surface antigens 2, Trop2)、细胞间质上皮转化因子 (cellular mesenchymal-epithelial transition factor, c-MET)

等^[51]。研究人员也在研究其他ADCs靶点, 如Delta样配体3 (delta-like ligand 3, DLL3)^[52-53]、AXL^[54-56]、CD56^[57]、癌胚抗原相关细胞黏附分子5 (carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 5, CEACAM5)

^[58]等。Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) 是第一个被FDA批准 (2019年12月20日获批, 数据来自<https://www.fda.gov>) 用于治疗NSCLC的ADC。近期 (2019~2024年) 部分关于ADCs的临床试验研究见表3 (数据来自<https://ClinicalTrials.gov>)。

ADCs在治疗肺癌方面同样存在一定的局限性, 例如高昂的研发成本、耐药性和不稳定性等。ADCs的耐药机制较为复杂, 涉及抗原结合力减弱、抗原或抗体内化障碍、有效载荷靶点突变、Fc

片段（抗体分子中重链（H链）的恒定区域）介导的细胞杀伤过程减弱以及凋亡信号改变等多个方面^[58]。与其他药物联合治疗、改用具有不同靶点的药物偶联物或开发新的有效载荷药物是解决耐药性的潜在方法。ADCs在某些情况下稳定性欠佳，这会导致有效载荷过早释放和脱靶毒性^[59]。通过调整药物偶联物的结构（如偶联位点和连接子）来提高ADCs的稳定性的措施有助于降低脱靶毒性。

2.3 双特异性抗体（BsAbs）

BsAbs是工程化的混合分子，具有两个不同的结合结构域，可以靶向两种不同的抗原。BsAbs可根据Fc分为两类，有Fc区的IgG样亚型和无Fc区的非IgG样亚型。在肺癌治疗中，BsAbs主要通过将免疫细胞与肿瘤细胞桥接以实现重定向细胞毒性（如双特异性T细胞接合器）、同时阻断两个信号通路以抑制肿瘤生长、靶向双重免疫调节分子以促进免疫反应这三种机制发挥抗肿瘤作用^[60]。Amivantamab（靶向表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor, EGFR）和c-MET）^[61]是第一个被FDA批准（2021年5月21日获批）用于治疗NSCLC的BsAb，Tarlatabamab（靶向DLL3和CD3）是第一个被FDA批准（2024年5月16日获批，数据来自<https://www.fda.gov>）用于治疗SCLC的BsAb。其他用于治疗肺癌的BsAbs也在研究中，如Sotorasib（2021年5月28日获FDA批准）适用于治疗KRAS G12C基因突变的NSCLC患者，Bafisontamab（靶向EGFR和c-MET）适用于治疗

有EGFR突变的晚期肺癌患者^[62-63]。近期（2019~2024年）部分关于BsAbs的临床试验研究见表4（数据来自<https://ClinicalTrials.gov>）。

BsAbs在肺癌治疗中取得显著成就的同时也面临着诸多挑战。肺癌等实体瘤由于具有高间质压和复杂的血管系统形成的天然物理屏障，这些屏障限制了BsAbs向肿瘤渗透以及T细胞的浸润^[60]。与其他免疫疗法联合使用或开发递送BsAbs到肿瘤部位的新载体是应对这一挑战的潜在解决方案。BsAbs也存在不良反应，例如细胞因子释放综合征（cytokine release syndrome, CRS）。皮质类固醇预处理是目前控制CRS的标准治疗方法。然而皮质类固醇是否会抑制BsAbs的抗肿瘤效果还有待进一步研究。此外，目前能够预测对BsAbs治疗反应的生物标志物很少，这可能是由于双靶点的特异性造成的^[60]。因此，需要更多的临床数据来发现和验证相关的生物标志物。

2.4 放射性核素-抗体偶联物（RACs）

RACs由放射性核素和靶向抗体偶联组成^[64]。RACs中的抗体精确识别并结合肿瘤细胞上特异性表达的靶抗原，将放射性核素输送到肿瘤部位，放射性核素发出电离辐射对肿瘤细胞的DNA和其他功能性大分子造成损伤，肿瘤细胞损伤导致细胞因子等效应分子释放到细胞外微环境中并与细胞死亡受体结合，通过旁观者效应诱导邻近肿瘤细胞死亡^[59]。当前，用于肺癌治疗的RACs还处于临床试验阶段，尚无被FDA批准的用于治疗肺癌的

表2 FDA批准的用于治疗肺癌的部分单克隆抗体（包含ICIs）

Table 2 Selected FDA-approved monoclonal antibodies for the treatment of lung cancer (including ICIs)

单克隆抗体	靶标	肺癌类型	生产公司
纳武利尤单抗（Nivolumab）	PD-1	非小细胞肺癌、小细胞肺癌	百时美施贵宝（Bristol Myers Squibb）
帕博利珠单抗（Pembrolizumab）	PD-1	非小细胞肺癌、小细胞肺癌	默沙东（Merck Sharp & Dohme）
阿替利珠单抗（Atezolizumab）	PD-L1	非小细胞肺癌、小细胞肺癌	基因泰克（Genentech）
度伐利尤单抗（Durvalumab）	PD-L1	非小细胞肺癌、小细胞肺癌	阿斯利康（AstraZeneca）
西米普利单抗（Cemiplimab）	PD-L1	非小细胞肺癌	再生元（Regeneron Pharmaceuticals）
伊匹木单抗（Ipilimumab）	CTLA-4	非小细胞肺癌、小细胞肺癌	百时美施贵宝（Bristol Myers Squibb）
曲美木单抗（Tremelimumab）	CTLA-4	非小细胞肺癌	阿斯利康（AstraZeneca）
西妥昔单抗（Cetuximab）	EGFR	非小细胞肺癌	英克隆（ImClone）
耐昔妥珠单抗（Necitumumab）	EGFR	非小细胞肺癌	礼来（Eli Lilly and Company）
贝伐珠单抗（Bevacizumab）	VEGF	非小细胞肺癌	基因泰克（Genentech）
雷莫芦单抗（Ramucirumab）	VEGFR2	非小细胞肺癌	礼来（Eli Lilly and Company）

表2数据来自<https://www.fda.gov>; PD-1: 程序性死亡受体1（programmed death-1）; PD-L1: 程序性死亡受体配体1（programmed death-ligand 1）; CTLA-4: 细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4（cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4）; EGFR: 表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor）; VEGF: 血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor）; VEGFR2: 血管内皮细胞生长因子受体2（vascular endothelial growth factor receptor -2）。

RACs。¹³¹I-*chTNT*是获得中国国家药品监督管理局批准的用于治疗难治性晚期肺癌的放射性核素-抗体偶联物^[65], 该药于2007年1月上市。

RACs在肺癌治疗中的局限性主要在于肿瘤组

织血管异常造成的递送障碍和非靶器官的毒性问题^[59]。针对肿瘤类型和肿瘤抗原选择合适的放射性核素和载体, 对于优化治疗效果、提高肿瘤吸收剂量并降低对非靶组织的毒性至关重要。

表3 近期部分抗体-药物偶联物临床试验研究

Table 3 Recent partial clinical trials of ADCs

NCT编号	研究目标	靶标	试验阶段	疾病类型	研究状态
NCT04681131	BA3011+/-PD-1抑制剂	AXL	II期	转移性非小细胞肺癌	进行中
NCT06003231	维迪西妥单抗 (disitamab vedotin)	HER2	II期	晚期或转移性实体瘤 (非小细胞肺癌)	
NCT06496490	TQB2102		II期	局部晚期或转移性非小细胞肺癌	
NCT06303505	TUB-040	NaPi2b	I/IIa期	非小细胞肺癌	
NCT05460273	德达博妥单抗 (Dato-DXd)	Trop2	I/II期	晚期非小细胞肺癌	
NCT04940325	德达博妥单抗		II期	晚期或不可切除的非小细胞肺癌	
NCT05687266	德达博妥单抗+度伐利尤单抗、卡铂		III期	局部晚期或转移性非小细胞肺癌	
NCT05941507	LCB84+/-PD-1抑制剂		I/II期	晚期实体瘤	
NCT06549816	SGN-B6A	ITGB6	I期	晚期实体瘤 (非小细胞肺癌)	
NCT06012435	SGN-B6A+多西他赛		III期	非小细胞肺癌	
NCT06555263	STRO-002	FOLR1	II期	晚期或转移性非小细胞肺癌	
NCT05797168	AZD5335+/-贝伐珠单抗、AZD5305、卡铂		I/IIa期	晚期实体瘤 (肺腺癌)	
NCT06203210	Ifinatamab deruxtecan (I-DXd)	B7-H3	III期	复发性小细胞肺癌	
NCT05280470	Ifinatamab deruxtecan (I-DXd)		II期	广泛期小细胞肺癌	
NCT06362252	Ifinatamab deruxtecan (I-DXd)+阿替利珠单抗+/-卡铂		Ib/II期	广泛期小细胞肺癌	
NCT05652868	MYTX-011	c-MET	I期	局部晚期、复发性或转移性非小细胞肺癌	
NCT05865990	Patritumab deruxtecan (HER3-DXd)	HER3	II期	非小细胞肺癌	
NCT04925284	XB002+/-纳武利尤单抗	TF	I期	晚期实体瘤 (非小细胞肺癌)	
NCT06074588	MK-2870+多西他赛/培美曲塞	EGFR	III期	晚期或转移性非小细胞肺癌	
NCT06238479	LY4101174	Nectin 4	Ia/b期	复发性、晚期或转移性实体瘤 (非小细胞肺癌)	

表3数据来自<https://ClinicalTrials.gov>; PD-1: 程序性死亡受体1 (programmed death-1); c-MET: 细胞间质上皮转化因子 (cellular mesenchymal-epithelial transition factor); ILT4: 免疫球蛋白样转录物4 (immunoglobulin-like transcript 4); HER2: 人类表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2); NaPi2b: 钠依赖性磷酸盐转运蛋白2B (Sodium-dependent phosphate transport protein 2B); Trop2: 滋养层细胞表面抗原2 (trophoblast cell-surface antigens 2); ITGB6: 整合素β6 (integrin β 6); FOLR1: 叶酸受体1 (folate receptor 1); c-MET: 细胞间质上皮转化因子 (cellular mesenchymal-epithelial transition factor); HER3: 人类表皮生长因子受体3 (human epidermal growth factor receptor 3); TF: 组织因子 (tissue factor); EGFR: 表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor)。

Notes:

表4 近期部分双特异性抗体临床试验研究

Table 4 Recent partial clinical trials of BsAbs

NCT编号	研究目标	靶标	试验阶段	疾病类型	研究状态
NCT04995523	AZD2936	PD-1、TIGIT	I/II期	晚期或转移性非小细胞肺癌	
NCT06467500	卡度尼利单抗 (Cadonilimab) +化疗		II期	驱动基因阴性且免疫治疗失败的晚期非小细胞肺癌	
NCT06424821	卡度尼利单抗+化疗		II期	PD-L1阴性的晚期非小细胞肺癌	
NCT05816499	卡度尼利单抗+安罗替尼、多西他赛	PD-1、CTLA-4	Ib/II期	晚期 (非小细胞肺癌)	
NCT04606472	SI-B003		I期	晚期实体瘤	
NCT05377658	卡度尼利单抗+紫杉醇、卡铂		II期	可切除的II-III A期非小细胞肺癌	
NCT06532591	卡度尼利单抗+紫杉醇、卡铂		II期	PD-L1阴性可切除的IB (≥4 cm)、-IIIB (N2) 期非小细胞肺癌	
NCT05299125	埃万妥单抗 (Amivantamab) +拉泽替尼、培美曲塞		II期	伴有EGFR突变的复发/转移性非小细胞肺癌	
NCT05845671	埃万妥单抗+酪氨酸激酶抑制剂	EGFR、c-MET	I/II期	携带ALK、ROS1、RET基因融合的晚期非小细胞肺癌	
NCT04868877			I/II期	实体瘤 (晚期非小细胞肺癌)	进行中
NCT04930432	MCLA-129		I/II期		
NCT05780307	IMM2520	PD-L1、CD47	I期	晚期实体瘤 (非小细胞肺癌)	
NCT05420220	KN046+阿昔替尼	PD-L1、CTLA-4	II期	晚期非小细胞肺癌	
NCT05102214	HLX301	PD-L1、TIGIT	I/II期	局部晚期或转移性实体瘤 (非小细胞肺癌)	
NCT04777084	IBI318+仑伐替尼	PD-1、PD-L1	I期	晚期非小细胞肺癌	
NCT05180474	GEN1047	CD3、B7-H4	I/IIa期	肺鳞癌	
NCT05360381	HLX35	EGFR、4-1BB	I期	晚期或转移性实体瘤 (肺鳞癌)	
NCT04931654	AZD7789	PD-1、TIM-3	I/IIa期	晚期或转移性实体瘤 (非小细胞肺癌)	
NCT05117242	GEN1046+/-帕博利珠单抗	PD-L1、4-1BB	II期	复发或难治性转移性非小细胞肺癌	
NCT04140500	RO7247669	PD-1、LAG-3	I期	晚期或转移性实体瘤 (非小细胞肺癌)	
NCT05788484	CDX-585	PD-1、ILT4	I期	晚期恶性肿瘤 (非小细胞肺癌)	
NCT05805956	IMM2902	HER2、CD47	I/II期	表达HER2的晚期实体瘤 (肺癌)	
NCT06361927	SSGJ-707		II期	PD-L1阳性的晚期非小细胞肺癌	
NCT06412471	SSGJ-707+培美曲塞、卡铂	PD-1、VEGF	II期	晚期非小细胞肺癌	
NCT04695847	M1231	EGFR、MUC1	I期	晚期实体瘤 (非小细胞肺癌)	
NCT04440943	CDX-527	PD-L1、CD27	I期	晚期恶性肿瘤 (非小细胞肺癌)	
NCT03752398	XmAb23104+/-伊匹木单抗	PD-1、ICOS	I期	晚期实体瘤 (肺癌)	完成
NCT04881045	PF-07257876	PD-L1、CD47	I期	晚期或转移性肿瘤 (非小细胞肺癌)	
NCT03849469	XmAb22841+/-帕博利珠单抗	CTLA-4、LAG-3	I期	晚期实体瘤 (肺癌)	
NCT05116007	AK112+依托泊苷、卡铂	PD-1、VEGF	Ib期	广泛期小细胞肺癌	

表4数据来自<https://ClinicalTrials.gov>; PD-1: 程序性死亡受体1 (programmed death-1); PD-L1: 程序性死亡受体配体1 (programmed death-ligand 1); CTLA-4: 细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4); TIM3: T细胞免疫球蛋白黏蛋白3 (T cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 3); TIGIT: 具有免疫球蛋白和ITIM结构域的T细胞免疫受体 (T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains); BTLA: B和T淋巴细胞衰减剂 (B and T lymphocyte attenuator); LAG-3: 淋巴细胞活化基因3 (lymphocyte activation gene-3); VISTA: T细胞活化的V结构域免疫球蛋白抑制因子 (V-domain immunoglobulin suppressor of T cell activation); VEGF: 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor); c-MET: 细胞间质上皮转化因子 (cellular mesenchymal-epithelial transition factor); ILT4: 免疫球蛋白样转录物4 (immunoglobulin-like transcript 4); EGFR: 表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor); HER2: 人类表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2); MUC1: 黏液蛋白-1 (muc-1); ICOS: 诱导性共刺激分子 (inducible costimulator); ALK: 间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase)。

3 过继细胞疗法 (ACT)

ACT通过提取患者体内的免疫细胞,在体外进行基因工程改造和扩增后回输至患者体内,使这些免疫细胞获得特异性识别并杀伤肿瘤细胞的能力,从而实现抗肿瘤的目的。常用的ACT包括肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor-infiltrating lymphocyte, TIL) 疗法、T 细胞受体工程 T 细胞 (T-cell receptor-engineered T cell, TCR-T) 疗法和嵌合抗原受体 T 细胞免疫治疗 (chimeric antigen receptor T cell immuno-therapy, CAR-T) 等。ACT已在血液系统肿瘤中取得了成功^[66],但在肺癌等实体瘤中仍处于临床试验阶段,尚无被FDA批准用于肺癌治疗的ACT。近期(2019~2024年)部分关于ACT的临床试验研究见表5(数据来自<https://ClinicalTrials.gov>)。ACT适用于标准治疗失败或不耐受的晚期肺癌患者,有免疫治疗禁忌症的肺癌患者不适用。

3.1 肿瘤浸润淋巴细胞 (TIL) 疗法

TILs可以自然识别并靶向肿瘤细胞,与外周血中的T细胞相比,TILs通常富含肿瘤抗原特异性T细胞克隆^[67]。由于免疫抑制性肿瘤微环境,TILs失去了攻击肿瘤的能力,但是TILs被从肿瘤中提取出来并在体外扩增时,它们会被重新激活并靶向肿瘤细胞^[68]。因此,TIL疗法通过分离患者的TILs,然后用重组白介素-2 (recombinant interleukin-2, rIL-2) 进行离体扩增和激活,再回输入患者体内来发挥抗肿瘤的作用^[67, 69]。一项于2023年完成的单臂、开放标签、I期临床试验(NCT03215810)结果显示了TIL疗法在治疗PD-1耐药的转移性肺癌中的安全性,提示TIL疗法可能成为接受过ICIs治疗的NSCLC患者的治疗选择^[70]。

目前,TIL疗法在肺癌治疗中的应用仍较为有限,其面临临床反应疗效较低、毒副作用较明显、治疗周期长和费用高等多重挑战^[71]。提升TILs的质量、缩短TILs制备周期、改善TILs归巢能力、降低毒性以及增强肿瘤对TILs的反应性等策略或许有助于解决这些问题。

3.2 T细胞受体基因工程T细胞 (TCR-T) 疗法

TCR-T疗法通过分离患者的T细胞,利用基因工程修饰TCR,使其特异性识别并攻击肿瘤细胞上的特定抗原,从而发挥抗肿瘤的作用^[72]。TCR-T细胞不仅能够识别细胞表面抗原,还能够识别细

胞内抗原,而肺癌等实体瘤中的细胞内抗原更常见,因此TCR-T疗法在治疗肺癌等实体瘤方面有着巨大潜力。TCR-T疗法尤适用于治疗经二线方案治疗失败或二线方案不耐受的肺癌患者^[73]。Blumenschein等^[74]进行了一项I期临床试验,旨在评估ADP-A2M10在表达MAGE-A10的晚期NSCLC患者中的安全性和有效性。结果显示,在接受治疗的11例患者中,1例出现部分缓解(第二次输注后),4例病情稳定,5例出现疾病恶化,3例出现CRS。

尽管TCR-T疗法在治疗肺癌等实体瘤方面有一定优势,但也存在TCR亲和力和抗原识别之间的平衡、脱靶效应以及耐药性等方面的挑战。TCR亲和力和抗原识别之间的平衡至关重要,TCR亲和力不足会使T细胞无法有效识别肿瘤细胞抗原,而TCR亲和力过高则会导致T细胞过早衰竭和CRS等不良反应^[75]。通过TCR筛选来选择对肿瘤抗原具有适当特异性和亲和力的TCR或许能够帮助解决该问题。此外,TCR-T虽然能够识别特定抗原,但其特异性不足以完全区分肿瘤细胞和正常细胞,特别是针对肿瘤相关抗原的TCR-T细胞,由于肿瘤相关抗原在多种正常组织中也有表达,尽管表达水平较低,但仍有可能导致T细胞攻击表达相同抗原的正常组织,引发脱靶效应^[75]。优化TCR的结构、利用TCR测序技术等鉴定新型肿瘤相关抗原和新抗原、利用基因工程技术生产同时靶向多个抗原的TCR-T细胞等方法或许有助于减少脱靶效应的发生。另外,由于肿瘤抗原异质性,一些肺癌细胞可能不表达或低表达被靶向的抗原,这可能导致TCR-T治疗的耐药性。而肿瘤细胞中ICPs分子表达的上调、MHC I类分子表达的下调以及免疫抑制性肿瘤微环境也会影响TCR-T细胞的功能,导致对TCR-T细胞治疗的耐药^[76]。

3.3 嵌合抗原受体T细胞免疫治疗 (CAR-T)

嵌合抗原受体 (chimeric antigen receptor, CAR) 是重组受体,主要由细胞外抗原识别结构域(胞外结构域)、铰链和跨膜结构域以及细胞内信号转导结构域(内结构域)组成。CAR-T细胞的生产过程包括收集患者的T细胞,工程改造T细胞以得到在T细胞表面表达肿瘤特异性抗原的CAR,体外扩增和筛选表达CAR的T细胞以得到大量CAR-T细胞,将CAR-T细胞输回患者体内,使CAR-T细胞被转运到肿瘤部位并在肿瘤微环境中发挥其功能^[77]。当CAR被改造到T细胞中时,

可实现特异性抗原识别并促进T细胞活化,从而发挥杀伤肿瘤的作用^[78]。CAR-T疗法也致力于研究肺癌等实体瘤^[79]。已发现的具有肺癌治疗潜力的靶点包括MSLN、HER2、GPC3、ROR1、EGFR^[80]、CD133、CDH17、GD2、GM2、CD56和CD47^[81]等。已经确定并进入临床试验的靶点包括促红细胞生成素产生肝细胞受体A2(erythropoietin-producing hepatocellular A2, EphA2)、组织因子(tissue factor, TF)和蛋白酪氨酸激酶7(protein tyrosine kinase 7, PTK7)等。Zhang等^[82]进行了一项I期临床试验,旨在评估piggyBac转座子系统产生的EGFR特异性CAR-T用于晚期复发或难治性NSCLC患者的安全性和可行性。结果显示,9例患者输注CAR-T细胞2个月后,在8例患者的外周血中检测到EGFR-CAR-T细胞,其中1例患者部分缓解并持续超过13个月,6例病情稳定,2例病情恶化,证实了CAR-T治疗肺

癌的安全性和可行性^[82-83]。

CAR-T在肺癌治疗中取得巨大进步的同时也面临着一些挑战,包括肿瘤抗原异质性、免疫抑制性肿瘤微环境、CAR-T细胞的持久性和CRS等。肺癌中肿瘤抗原表达的异质性致使一些抗原不仅在肿瘤组织中表达,还在健康组织中表达,导致潜在的靶向非肿瘤毒性^[84]。免疫抑制性肿瘤微环境和肿瘤物理屏障(如肿瘤基质)限制了CAR-T细胞向肿瘤的输送和浸润的能力^[85]。肿瘤细胞中ICPs分子表达上调使T细胞功能受到抑制,导致T细胞耗竭,影响治疗反应^[84]。此外,激活的CAR-T细胞可导致免疫细胞分泌的IL-6、IFN- γ 和TNF- α 等促炎因子显著增加,破坏促炎和抗炎反应之间的平衡,引起CRS^[86]。通过优化CAR的结构、寻找特异性靶抗原、降低CAR-T细胞的毒性和探索联合疗法等方法或许有助于克服这些挑战。

表5 近期部分过继细胞疗法临床研究
Table 5 Recent partial clinical trials of adoptive cell therapy

NCT编号	研究目标	试验阶段	疾病类型	研究状态
NCT05483491	靶向KK-LC-1的TCR-T细胞疗法	I期	KK-LC-1阳性的肺癌	进行中
NCT05035407		I期		
NCT05296564	抗NY-ESO-1 TCR-T细胞疗法	I/II期	表达NY-ESO-1的转移性NSCLC	
NCT05361174	IOV-4001 (TIL疗法)	I/II期	晚期非小细胞肺癌	
NCT03645928	LN-144/LN-145/LN-145-S1 (TIL疗法)	II期	局部晚期或转移性非小细胞肺癌	
NCT05902520	AGX148 (TIL疗法)	I期	晚期实体瘤(肺癌)	
NCT04503278	CLDN6 CAR-T细胞+/-RNA-LPX	I期	CLDN6阳性的复发或难治性晚期实体瘤	
NCT02876510	IMA101+/-阿替利珠单抗	I期	复发和/或难治性实体瘤	
NCT02118415	靶向自然杀伤细胞的过继细胞疗法	II期	放化疗后的非小细胞肺癌	
				完成

表5数据来自<https://ClinicalTrials.gov>。

4 肿瘤疫苗

肿瘤疫苗治疗通过引入肿瘤抗原来刺激宿主免疫系统产生肿瘤抗原特异性反应和记忆T细胞,从而发挥抗肿瘤的作用。用于肺癌治疗的肿瘤疫苗包括蛋白质疫苗、DNA疫苗、mRNA疫苗、载体疫苗和全树突状细胞疫苗等^[87],目前均处于临床试验阶段,尚无被FDA批准用于治疗肺癌的肿瘤疫苗。肿瘤疫苗更适用于早期肺癌患者。为了扩大受益群体,针对晚期肺癌患者的肿瘤疫苗也在大量研发中。有免疫治疗禁忌症的肺癌患者不适用。近期(2019~2024年)部分关于肿瘤疫苗的临床试验研究见表6(数据来自<https://ClinicalTrials.gov>)。

CIMAvax-EGF疫苗是一种蛋白质疫苗,Flores Vega等^[88]对106例晚期NSCLC患者进行了真实世界临床研究,结果显示,用CIMAvax-EGF疫苗来治疗一线治疗后的晚期NSCLC患者是安全有效的。Weng等^[89]研究表明,KRAS DNA疫苗在转基因小鼠中产生有效的抗肿瘤反应,这对治疗携带RAS突变的肺癌的治疗有启发作用。一项单臂、开放标签的I/II期临床试验(NCT03908671)正在评估编码新抗原的个体化mRNA疫苗在NSCLC患者中的安全性、耐受性和有效性^[90]。TG4010是一种病毒载体疫苗,Ouoix等^[91]对222例晚期NSCLC患者进行了一项IIb/III期临床试验,结果显示,与安慰剂相比,TG4010联合一线化疗的方案延长了中位无进展生存期(5.9 vs.5.1个月),并且3级或4级不

良事件的发生率较低 (4%), 无严重不良事件迹象。Li 等^[92] 利用一种载有肿瘤裂解物的树突状细胞疫苗, 提出了一种制备新抗原反应性 T 细胞 (neoantigen-reactive T cells, NRT) 的方法, 小鼠实验结果表明, 树突状细胞疫苗不仅在体内诱导肺癌小鼠的新抗原反应性免疫反应, 还促进了体外 NRT 细胞的制备, 有助于个体化免疫疗法的开发。

肿瘤疫苗在肺癌治疗中同样存在挑战, 主要包括免疫抑制性 TME 和免疫逃逸。TME 中的免疫抑制性细胞 (如调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg cell)、M2 型巨噬细胞、PD-L1 阳性的树突状细胞、髓源性抑制细胞等) 将 PD-L1、转化生长因

子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 和 VEGF 等免疫抑制信号释放到肿瘤微环境中, 直接或间接作用于效应 T 细胞来抑制抗肿瘤反应, 促进免疫逃逸^[87]。例如 Treg 细胞能够抑制效应 T 细胞的活化和增殖, M2 型巨噬细胞通过诱导血管生成和组织重塑来促进肿瘤生长, PD-L1 阳性的树突状细胞通过呈递抗原来抑制 T 细胞功能, 癌症相关成纤维细胞分泌的细胞外基质成分会限制 T 细胞向肿瘤内浸润^[87]。因此, 未来的研究方向可能会聚焦于鉴定高免疫原性的新抗原、优化疫苗递送平台以及采取联合治疗策略等几个方面。

表6 近期部分肿瘤疫苗临床试验研究
Table 6 Recent partial clinical trials for cancer vaccines

NCT编号	研究目标	试验阶段	疾病类型	研究状态
NCT05886439	LK10+帕博利珠单抗/度伐利尤单抗	Ib/IIa期	晚期肺癌	进行中
NCT05104515	OVM-200	I期	非小细胞肺癌	
NCT04147078	新抗原引发的树突状细胞疫苗	I期	非小细胞肺癌	
NCT05344209	UV1+/-帕博利珠单抗	II期	非小细胞肺癌	
NCT05195619	个体化树突状细胞疫苗+低剂量环磷酰胺	I期	晚期或复发性转移性非小细胞肺癌	
NCT05142189	BNT116+/-西米普利单抗、多西他赛、卡铂、紫杉醇	I期	晚期非小细胞肺癌	
NCT05557591	BNT116+西米普利单抗	II期	晚期非小细胞肺癌	
NCT06015724	KRAS疫苗+抗CD38单克隆抗体、达雷妥尤单抗 (Dara-tumumab)、纳武利尤单抗	II期	晚期非小细胞肺癌	
NCT06472245	OSE2101+多西紫杉醇	III期	对免疫检查点抑制剂有继发性耐药的HLA-A2阳性的转移性非小细胞肺癌	
NCT04397003	个体化新抗原DNA疫苗+度伐利尤单抗	II期	广泛期小细胞肺癌	
NCT05254184	KRAS长肽疫苗+纳武利尤单抗、伊匹木单抗	I期	晚期KRAS突变的非小细胞肺癌	完成
NCT05242965	STEMVAC	II期	IV期非小细胞肺癌	
NCT05269381	个体化新抗原肽疫苗+帕博利珠单抗	I/II期	晚期非小细胞肺癌	
NCT03639714	GRT-C901/GRT-R902+纳武利尤单抗、伊匹木单抗	I/II期	转移性非小细胞肺癌	
NCT03953235	GRT-C903/GRT-R904+纳武利尤单抗、伊匹木单抗	I/II期	晚期或转移性非小细胞肺癌	
NCT03761914	Galinpepimut-S+帕博利珠单抗	I/II期	晚期小细胞肺癌	
NCT05898763	TEIPP24	I/II期	复发性晚期非小细胞肺癌	
NCT04316689	S-488210/S-488211	I期	复发性或转移性实体瘤 (肺癌)	

表6数据来自<https://ClinicalTrials.gov>; HLA-A2: 人类白细胞抗原A2 (human leukocyte antigen A2); KRAS: Kirsten大鼠肉瘤病毒癌基因同源物 (Kirsten ratsarcoma viral oncogene homolog)。

5 溶瘤病毒 (OVs)

OVs 是一种倾向于感染和杀死肿瘤细胞的病毒, 包括自然界中天然存在的病毒和在实验室中修饰过的病毒。OVs 经过工程改造, 可在肿瘤细胞中选择性复制, 导致肿瘤细胞裂解并释放肿瘤相关抗原 (tumor-associated antigens, TAAs) 和新抗原 (tumour-associated neoantigens, TANs), TAAs 和

TANs 可以被肿瘤浸润抗原呈递细胞 (antigen presenting cell, APC) (特别是树突状细胞) 捕获和处理, 最终导致肿瘤特异性 T 细胞反应。同时, OVs 可促进多种形式的免疫原性细胞死亡 (immunogenic cell death, ICD), 导致危险相关分子模式 (danger-associated molecular patterns, DAMPs) 和病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) 的释放,

DAMPs 和 PAMPs 被免疫细胞上的模式识别受体识别, 促进肿瘤特异性 T 细胞向 TME 募集^[93]。由于 OV 目前大多采用瘤内注射的方式, 因此需要患者具有易于通过临床或影像学方法测量的体表转移病灶, 所以 OV 适用于治疗无明显骨髓抑制、预计生存期大于 6 个月以及无严重的心、脑、肝、肾、肺等脏器功能损伤的转移性肺癌患者^[94]。有免疫治疗禁忌症的肺癌患者不适合使用 OV 治疗。溶瘤病毒有多种类型, 最常用于肺癌治疗的 3 种类型是单纯疱疹病毒、腺病毒和痘病毒^[95]。Cui 等^[96]研究显示, 柯萨奇病毒 B 组 5 型/标准原型株 (coxsackievirus B5/Faulkner, CV-B5/F) 通过诱导细胞凋亡和自噬从而对 NSCLC 具有一定的抗肿瘤活性, 对于难治性 NSCLC, CV-B5/F 可以与 DNA 损伤反应 (DNA damage response, DDR) 抑制剂协同作用, 从而产生溶瘤作用。目前 FDA 已批准

了 4 种 OV, 但是用于治疗肺癌的 OV 还处于临床试验阶段, 尚未获得 FDA 批准。近期 (2019~2024 年) 部分关于溶瘤病毒疗法的临床试验研究见表 7 (数据来自 <https://ClinicalTrials.gov>)。

尽管 OV 已在众多肺癌临床前及临床试验中展现出了一定的疗效, 但其在非靶组织中的复制和感染可能会引发相关生物安全问题^[97]。并且许多 OV 的毒性限值仍未完全评估, 有关潜在长期的影响或生存结果的数据仍然有限。通过基因工程改进 OV 设计以及联合 ICI、化疗等其他疗法或许能够降低病毒毒性、增强抗肿瘤疗效。此外, 病毒的递送是影响 OV 治疗肺癌的主要挑战, 例如机体中预先存在的中和抗病毒抗体会阻碍病毒向肿瘤组织的递送^[98]。使用聚合物颗粒等载体系统促进病毒递送以及使用替代病毒血清或聚合物涂层来防止抗体中和或许有助于克服这些挑战。

表7 部分溶瘤病毒临床试验研究
Table 7 Partial clinical trials for oncolytic viruses

NCT编号	研究目标	试验阶段	疾病类型	研究状态
NCT06508307	GC001溶瘤病毒注射液	I期	晚期实体瘤 (肺癌)	进行中
NCT05788926	TG6050	I期	晚期非小细胞肺癌	
NCT05076760	MEM-288溶瘤病毒+/-纳武利尤单抗	I期	实体瘤 (非小细胞肺癌)	
NCT06444815	VET3-TGI +/-帕博利珠单抗	I期	晚期实体瘤 (非小细胞肺癌)	
NCT06463665	GL-ONC1+免疫检查点抑制剂、化疗	II期	非小细胞肺癌	
NCT03647163	VSV-IFN β -NIS +免疫检查点抑制剂	I/II期	实体瘤 (非小细胞肺癌)	
NCT03740256	CAdVEC+HER2特异性CAR-T细胞	I期	HER2阳性晚期实体瘤 (肺癌)	
NCT04725331	BT-001 (TG6030) +/-帕博利珠单抗	I/IIa期	转移性/晚期实体瘤	
NCT02879760	Ad-MAGEA3/MG1-MAGEA3+帕博利珠单抗	I/II期	转移性非小细胞肺癌	完成
NCT03004183	ADV/HSV-tk+立体定向放射治疗	II期	转移性非小细胞肺癌	

表7数据来自<https://ClinicalTrials.gov>; HER2: 人类表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2)。

6 联合免疫疗法

多项研究表明, 与单一免疫疗法相比, 联合免疫疗法 (combination immunotherapy) 能够更好地增强抗肿瘤效果, 提高肺癌患者的生存率, 起到扬长避短的作用。在肺癌免疫治疗中, 研究最多的联合免疫方案是免疫疗法与传统疗法联合。不同免疫疗法的相互联合或同种免疫疗法的不同种类之间的联合也正在研究中。

免疫疗法与传统疗法联合: 研究显示, 使用 Pembrolizumab 联合卡铂或顺铂与培美曲塞的方案治疗肺腺癌患者, 疗效优于单独使用化疗方案, 使用 Pembrolizumab 联合卡铂与紫杉醇的方案治疗肺鳞癌患者的疗效同样优于单独使用化疗方案^[99]。

一项于 2022 年完成的多中心、随机双盲、III 期临床试验结果显示, 与单独化疗相比, Penpulimab (抗 PD-1) 联合化疗 (紫杉醇、卡铂) 显著提高了晚期肺鳞状癌患者的无进展生存期^[100]。

不同免疫疗法的相互联合: 2023 年完成的一项开放标签 I 期临床试验 (NCT03215810) 评估了 TIL 疗法联合 Nivolumab 治疗 20 例晚期 NSCLC 患者的毒性和初步疗效。在可评估的 13 例患者中, 11 例患者肿瘤突变负荷减轻, 3 例患者达到缓解, 2 例患者在治疗 1.5 年后达到完全缓解, 显示出 TIL 疗法联合 Nivolumab 方案是安全有效的。

同种免疫疗法的不同种类之间的联合: Ready 等^[101]进行了一项开放标签的 II 期临床试验, 旨在评估 Nivolumab 联合低剂量 Ipilimumab 治疗晚期

NSCLC 患者的疗效和安全性。结果显示, 接受该双重免疫疗法患者的客观缓解率高于接受 Nivolumab 单药治疗患者的客观缓解率 (43% vs. 23%), 表明了该联合免疫疗法治疗晚期 NSCLC 的有效性和安全性。

7 挑战与问题

尽管各种免疫疗法在肺癌治疗领域已取得突破性进展, 但仍存在亟待解决的挑战, 主要包括免疫治疗的耐药性、研发更加有效的生物标志物、不良反应和毒副作用以及较高的生产成本等。

免疫治疗耐药可分为先天性 (原发性) 耐药、获得性 (继发性) 耐药和适应性耐药, 其机制各不相同。先天性耐药主要是由于肿瘤细胞在治疗前就已经存在某些突变, 从而导致对免疫治疗不敏感。获得性耐药则是在治疗过程中, 由于肿瘤受到免疫选择压力和免疫编辑的影响, 逐渐发展出对免疫治疗的抵抗性。适应性耐药是肿瘤细胞虽然可以被免疫系统识别, 但由于肿瘤细胞通过一些机制适应了机体免疫系统的攻击, 从而介导免疫耐药。具体机制已在前面的章节中进行了表述。采用联合治疗的策略或许有助于克服免疫治疗的耐药性问题。

识别预测生物标志物是提高免疫治疗疗效的重要途径之一。然而, 在探索预测免疫治疗反应的生物标志物的过程中也面临一些困难。由于肺癌存在肿瘤异质性, 肿瘤组织来源的潜在生物标志物的表达在时间和空间上可能存在显著差异, 因此仅通过肿瘤组织活检难以全面反映肿瘤组织中的不同基因型和表型的差异。同时, 由于生物标志物的表达在 TME 中与外周血中存在显著差异, 加大了对生物标志物解读的难度, 因此仅依靠外周血来源的生物标志物表达可能无法全面反映 TME 的复杂性和多样性。而外周免疫细胞的基线水平会受年龄、性别等多种因素的影响, 可能导致治疗前的基线值稳定性不足, 从而降低其作为预测生物标志物的可靠性。此外, 大多数关于预测生物标志物的研究是回顾性分析且样本量相对较小, 这可能存在选择偏倚和混杂因素等局限性, 影响研究结果的准确性和可靠性^[102]。开展更多前瞻性、大样本量的生物标志物研究以充分验证其临床价值和预测准确性, 以及将多项生物标志物联合使用, 或利用单细胞转录组测序 (single-cell RNA sequencing, scRNA-seq) 技术有助于筛选出更有效的生物标志物。

肺癌患者在接受 ICIs 等免疫治疗过程中出现一

系列有别于传统化疗、放疗等治疗手段的不良反应, 称为免疫相关不良反应 (immune-related adverse events, irAEs)。irAEs 的临床表现通常与细胞毒性药物的副作用相似, 如腹泻、肝毒性、皮疹和疲劳等。irAEs 的应对措施主要包括暂停免疫治疗, 进行对症治疗或内分泌替代治疗, 严重时可采用皮质类固醇或其他免疫抑制药物治疗^[103]。

8 前景与趋势

肺癌免疫治疗的前景与趋势展现出多元化的探索路径, 技术创新与治疗策略的优化有助于突破肺癌免疫治疗的局限性, 为肺癌免疫治疗提供更广阔的前景。

8.1 技术创新: 新兴技术的使用

肺癌类器官作为体外模型, 为肺癌免疫治疗的个体化评估提供了帮助, 其能够评估接受免疫治疗的肺癌患者的临床反应以及新型免疫治疗药物在肺癌治疗中的潜在价值, 有助于临床试验的设计^[104]。多光谱分析技术, 例如多重免疫组化/免疫荧光 (multiplex immunohistochemistry/immunofluorescence, mIHC/IF) 技术可以帮助鉴定肺癌组织中的复杂免疫表型、量化免疫细胞亚群和评估生物标志物表达的空间排列^[105]。外泌体能够作为诸如多西他赛等化疗药物^[106]或其他药物的载体, 促进药物的高效递送, 提升安全性和整体治疗效果^[107]。此外, 研究人员利用纳米材料来实现更精确的免疫治疗药物递送和提高联合疗法 (例如光疗联合免疫疗法、磁热疗法联合免疫疗法) 的疗效, 从而增强免疫治疗的效果^[108]。例如, Zhang 等^[109]开发了一种载有抗 PD-1 抗体的纳米颗粒。在肺癌小鼠模型中, 与游离抗体相比, 该纳米颗粒显示出更好的抗肿瘤效果。研究人员也在探索利用液体活检技术监测肺癌患者的循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) 和免疫细胞动态变化, 来实时评估治疗反应并预测是否发生耐药情况, 从而及时调整治疗方案^[110]。这种基于患者个体特征的动态监测和实时调整治疗方案的策略, 或将成为肺癌免疫治疗的重要趋势。人工智能技术在图像和大数据处理方面具有独特的优势。研究人员正在尝试利用人工智能进行肿瘤风险分层、肿瘤转移检测和免疫治疗反应监测, 从而加深对免疫疗法的理解, 实现精准治疗^[111]。例如, Rakae 等^[22]开发了一种基于深度学习的反应分层模型, 旨在探究能否使用组织学图像直接预测晚期 NSCLC 患者

对ICIs的治疗反应。其研究结果显示,该模型能够直接从苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色玻片的单个图像中预测ICIs的治疗反应,这或许能够成为指导ICIs治疗的新工具。

8.2 治疗策略优化: 联合治疗与多组学整合分析

研究表明,肿瘤电场治疗(tumour-treating fields, TTFs)联合ICIs或化疗药物多西他赛,能够显著提高转移性NSCLC患者的总生存期,并且不会加重全身毒性^[112]。这种物理治疗与免疫治疗的结合方式在肺癌治疗中显示出巨大潜力。代谢组学与转录组学的联合应用,为肺癌免疫治疗提供了新的视角。通过整合多组学数据,研究人员能够鉴定出对肺癌患者生存具有预后价值的基因特征、潜在治疗靶点和治疗药物,为肺癌患者的预后和创新治疗提供新的见解^[113]。这种多组学的联合分析,有助于从多维度、多层次理解肿瘤的异质性,同时也为创新药物的开发提供了新的方向。

8.3 未来发展方向: 精准治疗与个体化治疗

基于患者特定的基因突变和生物标志物,制定个体化的治疗方案已成为当前肺癌治疗的重要趋势,为患者提供了更为精准和有效的治疗选择。例如研究人员可以利用基因组测序技术揭示肺癌的关键遗传变异,促进个性化治疗策略的开发^[114]。TCR测序技术能够揭示肿瘤突变组和细胞特异性TCR,这些TCR是特异性新抗原,能够帮助肿瘤疫苗发挥抗肿瘤的作用^[115]。单细胞转录组测序技术有助于揭示与癌症亚型或异质性相关的免疫景观,帮助鉴定生物标志物和潜在治疗靶点,为肺癌患者提供个体化治疗决策^[116]。时空组学技术为肺癌的起源、演进、耐药机制以及系统性治疗提供了全新的视角^[117]。该技术可以对肿瘤组织进行高精度分析,揭示不同患者之间的肿瘤异质性,监测治疗过程中的肿瘤变化情况,评估治疗效果^[118]。

随着研究的深入和科学技术的进步,例如人工智能、大数据和生物技术的深度融合,肺癌免疫治疗将朝着更加个体化的方向发展,未来,将会有更多的创新疗法和治疗策略出现,从而进一步提高肺癌患者的生存率和生活质量,改善患者预后。

参考文献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA A Cancer J Clin*, 2024, **74**(3): 229-263
- [2] 张希,杨雷,刘硕,等.2022年全球恶性肿瘤统计报告解读.中华

肿瘤杂志,2024, **46**(7): 710-721

Zhang X, Yang L, Liu S, *et al.* Chinese Journal of Oncology, 2024, **46**(7):710-721

- [3] Meyer M L, Fitzgerald B G, Paz-Ares L, *et al.* New promises and challenges in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Lancet*, 2024, **404**(10454): 803-822
- [4] Li T, Zhang Y, Fu F, *et al.* The evolution of the treatment of non-small cell lung cancer: a shift in surgical paradigm to a more individualized approach. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2025, **169**(3): 737-744.e2
- [5] Lamy D, Mouillot P, Mariet A, *et al.* Real-world comparison of chemo-immunotherapy and chemotherapy alone in the treatment of extensive-stage small-cell lung cancer. *Respir Med Res*, 2024, **86**: 101125
- [6] Jiang L, Yu J, Meng X. Stereotactic ablative radiotherapy and immunotherapy for early-stage lung cancer. *Lancet*, 2024, **404** (10449): 240-241
- [7] Walls G M, Bergom C, Mitchell J D, *et al.* Cardiotoxicity following thoracic radiotherapy for lung cancer. *Br J Cancer*, 2025, **132**(4): 311-325
- [8] Hendriks L E L, Remon J, Faivre-Finn C, *et al.* Non-small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers*, 2024, **10**: 71
- [9] Zhang Y, Zhang Z. The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications. *Cell Mol Immunol*, 2020, **17**(8): 807-821
- [10] 柳菁菁,张良,张爽,等.肺癌免疫治疗的研究进展.中国肿瘤临床,2023, **50**(1): 1-7
- [11] Liu J J, Zhang L, Zhang S, *et al.* Chin J Clin Oncol, 2023, **50**(1): 1-7
- [12] Zugazagoitia J, Osma H, Baena J, *et al.* Facts and hopes on cancer immunotherapy for small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*, 2024, **30**(14): 2872-2883
- [13] 中国抗癌协会肺癌专业委员会,中国胸部肿瘤研究协作组,中华医学会肿瘤学分会肺癌专家委员会.非小细胞肺癌围术期免疫治疗的共识与争议(2024版).中华肿瘤杂志,2024, **46**(12): 1107-1126
- [14] Lung Cancer Expert Committee of the China Anti-Cancer Association, Chinese Thoracic Oncology Group, Lung Cancer Expert Committee of the Chinese Medical Association Oncology Society. *Chin J Oncol*, 2024, **46**(12): 1107-1126
- [15] Salehi-Rad R, Li R, Paul M K, *et al.* The biology of lung cancer: development of more effective methods for prevention, diagnosis, and treatment. *Clin Chest Med*, 2020, **41**(1): 25-38
- [16] Esen F, Deniz G, Aktas E C. PD-1, CTLA-4, LAG-3, and TIGIT: the roles of immune checkpoint receptors on the regulation of human NK cell phenotype and functions. *Immunol Lett*, 2021, **240**: 15-23
- [17] Esen F, Cikman D I, Engin A, *et al.* Functional and phenotypic changes in natural killer cells expressing immune checkpoint receptors PD-1, CTLA-4, LAG-3, and TIGIT in non-small cell lung cancer: the comparative analysis of tumor microenvironment, peripheral venous blood, and tumor-draining veins. *Immunol Res*,

- 2024, **73**(1): 18
- [16] Zhu J, Li Y, Lv X. IL4I1 enhances PD-L1 expression through JAK/STAT signaling pathway in lung adenocarcinoma. *Immunogenetics*, 2023, **75**(1): 17-25
- [17] Herbst R S, Majem M, Barlesi F, *et al.* COAST: an open-label, phase II, multidrug platform study of durvalumab alone or in combination with oleclumab or monalizumab in patients with unresectable, stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2022, **40**(29): 3383-3393
- [18] Wang Y, Safi M, Hirsch F R, *et al.* Immunotherapy for advanced-stage squamous cell lung cancer: the state of the art and outstanding questions. *Nat Rev Clin Oncol*, 2025, **22**(3): 200-214
- [19] Qu J, Mei Q, Liu L, *et al.* The progress and challenge of anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy in treating non-small cell lung cancer. *Ther Adv Med Oncol*, 2021, **13**: 1758835921992968
- [20] Lin C C, Curigliano G, Santoro A, *et al.* Sabatolimab in combination with spartalizumab in patients with non-small cell lung cancer or melanoma who received prior treatment with anti-PD-1/PD-L1 therapy: a phase 2 multicentre study. *BMJ Open*, 2024, **14**(8): e079132
- [21] Cho B C, Abreu D R, Hussein M, *et al.* Tiragolumab plus atezolizumab versus placebo plus atezolizumab as a first-line treatment for PD-L1-selected non-small-cell lung cancer (CITYSCAPE): primary and follow-up analyses of a randomised, double-blind, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2022, **23**(6): 781-792
- [22] Rakaee M, Tafavvoghi M, Ricciuti B, *et al.* Deep learning model for predicting immunotherapy response in advanced non-small cell lung cancer. *JAMA Oncol*, 2025, **11**(2): 109-118
- [23] Das L, Das S. A comprehensive insights of cancer immunotherapy resistance. *Med Oncol*, 2025, **42**(3): 57
- [24] Wang J, Lu Q, Chen X, *et al.* Targeting MHC-I inhibitory pathways for cancer immunotherapy. *Trends Immunol*, 2024, **45**(3): 177-187
- [25] Gettinger S, Choi J, Hastings K, *et al.* Impaired HLA class I antigen processing and presentation as a mechanism of acquired resistance to immune checkpoint inhibitors in lung cancer. *Cancer Discov*, 2017, **7**(12): 1420-1435
- [26] Keridani D, Chouvardas P, Arjo A R, *et al.* Wnt1 silences chemokine genes in dendritic cells and induces adaptive immune resistance in lung adenocarcinoma. *Nat Commun*, 2019, **10**(1): 1405
- [27] Memon D, Schoenfeld A J, Ye D, *et al.* Clinical and molecular features of acquired resistance to immunotherapy in non-small cell lung cancer. *Cancer Cell*, 2024, **42**(2): 209-224.e9
- [28] Chen C, Zhao F, Peng J, *et al.* Soluble Tim-3 serves as a tumor prognostic marker and therapeutic target for CD8⁺ T cell exhaustion and anti-PD-1 resistance. *Cell Rep Med*, 2024, **5**(8): 101686
- [29] Konen J M, Wu H, Gibbons D L. Immune checkpoint blockade resistance in lung cancer: emerging mechanisms and therapeutic opportunities. *Trends Pharmacol Sci*, 2024, **45**(6): 520-536
- [30] Ikeda H, Kawase K, Nishi T, *et al.* Immune evasion through mitochondrial transfer in the tumour microenvironment. *Nature*, 2025, **638**(8049): 225-236
- [31] Sun Q, Hong Z, Zhang C, *et al.* Immune checkpoint therapy for solid tumours: clinical dilemmas and future trends. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, **8**(1): 320
- [32] Mountzios G, Remon J, Hendriks L E L, *et al.* Immune-checkpoint inhibition for resectable non-small-cell lung cancer - opportunities and challenges. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, **20**(10): 664-677
- [33] Lee D, Cho M, Kim E, *et al.* PD-L1: From cancer immunotherapy to therapeutic implications in multiple disorders. *Mol Ther*, 2024, **32**(12): 4235-4255
- [34] Ortega M A, Boaru D L, De Leon-Oliva D, *et al.* PD-1/PD-L1 axis: implications in immune regulation, cancer progression, and translational applications. *J Mol Med*, 2024, **102**(8): 987-1000
- [35] Kim G R, Choi J M. Current understanding of cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) signaling in T-cell biology and disease therapy. *Mol Cells*, 2022, **45**(8): 513-521
- [36] Joller N, Anderson A C, Kuchroo V K. LAG-3, TIM-3, and TIGIT: distinct functions in immune regulation. *Immunity*, 2024, **57**(2): 206-222
- [37] Zhao J, Li L, Yin H, *et al.* TIGIT: an emerging immune checkpoint target for immunotherapy in autoimmune disease and cancer. *Int Immunopharmacol*, 2023, **120**: 110358
- [38] Harjunpää H, Guillerey C. TIGIT as an emerging immune checkpoint. *Clin Exp Immunol*, 2020, **200**(2): 108-119
- [39] Andrzejczak A, Karabon L. BTLA biology in cancer: from bench discoveries to clinical potentials. *Biomark Res*, 2024, **12**(1): 8
- [40] Guruprasad P, Carturan A, Zhang Y, *et al.* The BTLA-HVEM axis restricts CAR T cell efficacy in cancer. *Nat Immunol*, 2024, **25**(6): 1020-1032
- [41] Luca V C. LAG time in the era of immunotherapy—new molecular insights into the immunosuppression mechanism of lymphocyte activation gene-3. *Immunol Rev*, 2025, **330**(1): e70002
- [42] Yuan L, Tatineni J, Mahoney K M, *et al.* VISTA: a mediator of quiescence and a promising target in cancer immunotherapy. *Trends Immunol*, 2021, **42**(3): 209-227
- [43] Huang X, Zhang X, Li E, *et al.* VISTA: an immune regulatory protein checking tumor and immune cells in cancer immunotherapy. *J Hematol Oncol*, 2020, **13**(1): 83
- [44] Tang Y, Liu W, Kadu S, *et al.* Exploiting the CD200-CD200R immune checkpoint axis in multiple myeloma to enhance CAR T-cell therapy. *Blood*, 2024, **143**(2): 139-151
- [45] Xie N, Shen G, Gao W, *et al.* Neoantigens: promising targets for cancer therapy. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, **8**(1): 9
- [46] Koban M U, Hartmann M, Amexis G, *et al.* Targeted therapies, novel antibodies, and immunotherapies in advanced non-small cell lung cancer: clinical evidence and drug approval patterns. *Clin Cancer Res*, 2024, **30**(21): 4822-4833
- [47] Sun J, Dong M, Xiang X, *et al.* Notch signaling and targeted therapy in non-small cell lung cancer. *Cancer Lett*, 2024, **585**: 216647
- [48] Hsu C Y, Pallathadka H, Jasim S A, *et al.* Innovations in cancer immunotherapy: a comprehensive overview of recent

- breakthroughs and future directions. *Crit Rev Oncol*, 2025, **206**: 104588
- [49] Dong S, Li X, Huang Q, *et al.* Resistance to immunotherapy in non-small cell lung cancer: Unraveling causes, developing effective strategies, and exploring potential breakthroughs. *Drug Resist Updat*, 2025, **81**: 101215
- [50] Wass R E, Lang D, Horner A, *et al.* Antibody – drug conjugates (ADCs) in lung cancer treatment. *Memo Mag Eur Med Oncol*, 2024, **17**(3): 198-203
- [51] Coleman N, Yap T A, Heymach J V, *et al.* Antibody-drug conjugates in lung cancer: dawn of a new era? *NPJ Precis Oncol*, 2023, **7**(1): 5
- [52] Ahn M J, Cho B C, Felip E, *et al.* Tarlatamab for patients with previously treated small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2023, **389** (22): 2063-2075
- [53] Sands J M, Champiat S, Hummel H D, *et al.* Practical management of adverse events in patients receiving tarlatamab, a delta-like ligand 3 – targeted bispecific T-cell engager immunotherapy, for previously treated small cell lung cancer. *Cancer*, 2025, **131**(3): e35738
- [54] Waqar S N, Redman M W, Arnold S M, *et al.* A phase II study of telisotuzumab vedotin in patients with c – MET-positive stage IV or recurrent squamous cell lung cancer (LUNG-MAP sub-study S1400K, NCT03574753). *Clin Lung Cancer*, 2021, **22**(3): 170-177
- [55] Yadav M, Sharma A, Patne K, *et al.* AXL signaling in cancer: from molecular insights to targeted therapies. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, **10**(1): 37
- [56] Han R, Lu C H, Hu C, *et al.* Brigatinib, a newly discovered AXL inhibitor, suppresses AXL-mediated acquired resistance to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer. *Acta Pharmacol Sin*, 2024, **45**(6): 1264-1275
- [57] Rosner S, Valdivia A, Hoe H J, *et al.* Antibody-drug conjugates for lung cancer: payloads and progress. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2023, **43**: e389968
- [58] Chen X, Zeng C. Pioneering the way: the revolutionary potential of antibody – drug conjugates in NSCLC. *Curr Treat Options Oncol*, 2024, **25**(4): 556-584
- [59] Zhou L, Lu Y, Liu W, *et al.* Drug conjugates for the treatment of lung cancer: from drug discovery to clinical practice. *Exp Hematol Oncol*, 2024, **13**(1): 26
- [60] Wang W, Qiu T, Li F, *et al.* Current status and future perspectives of bispecific antibodies in the treatment of lung cancer. *Chin Med J: Engl*, 2023, **136**(4): 379-393
- [61] Park K, Haura E B, Leighl N B, *et al.* Amivantamab in EGFR exon 20 insertion-mutated non-small-cell lung cancer progressing on platinum chemotherapy: initial results from the CHRYSALIS phase I study. *J Clin Oncol*, 2021, **39**(30): 3391-3402
- [62] Sattler M, Salgia R. The expanding role of the receptor tyrosine kinase MET as a therapeutic target in non-small cell lung cancer. *Cell Rep Med*, 2025, **6**(3): 101983
- [63] Herrera M, Pretelli G, Desai J, *et al.* Bispecific antibodies: advancing precision oncology. *Trends Cancer*, 2024, **10**(10): 893-919
- [64] Xu M, Chen J, Zhang P, *et al.* An antibody-radionuclide conjugate targets fibroblast activation protein for cancer therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imag*, 2023, **50**(11): 3214-3224
- [65] 赵子琳, 苏振敏, 张王峰, 等. 微波消融序贯 ¹³¹I-*chTNT* 放射免疫治疗肺癌对血清肿瘤标志物的影响. *四川医学*, 2016, **37**(1): 28-31
- Zhao Z L, Su Z M, Zhang W F, *et al.* *Sichuan Med J*, 2016, **37**(1): 28-31
- [66] Garitaonandia Y, Martínez-Cutillas M, Uribarren M, *et al.* Adoptive cell therapies in thoracic malignancies: a comprehensive review. *Clin Transl Oncol*, 2025. DOI: 10.1007/s12094-02403834-5
- [67] Veatch J R, Simon S, Riddell S R. Tumor-infiltrating lymphocytes make inroads in non-small-cell lung cancer. *Nat Med*, 2021, **27**(8): 1339-1341
- [68] Hu W, Bian Y, Ji H. TIL therapy in lung cancer: current progress and perspectives. *Adv Sci*, 2024, **11**(46): 2409356
- [69] Wang S, Sun J, Chen K, *et al.* Perspectives of tumor-infiltrating lymphocyte treatment in solid tumors. *BMC Med*, 2021, **19**(1): 140
- [70] Creelan B C, Wang C, Teer J K, *et al.* Tumor-infiltrating lymphocyte treatment for anti-PD-1-resistant metastatic lung cancer: a phase I trial. *Nat Med*, 2021, **27**(8): 1410-1418
- [71] Qiu X, Li S, Fan T, *et al.* Advances and prospects in tumor infiltrating lymphocyte therapy. *Discov Oncol*, 2024, **15**(1): 630
- [72] Klebanoff C A, Chandran S S, Baker B M, *et al.* T cell receptor therapeutics: immunological targeting of the intracellular cancer proteome. *Nat Rev Drug Discov*, 2023, **22**(12): 996-1017
- [73] 中国抗癌协会肿瘤生物治疗专业委员会. 恶性肿瘤免疫治疗技术应用指南(精简版). *中国肿瘤临床*, 2024, **51**(16): 838-846
- Committee of Cancer Biotherapy, China Anti-Cancer Association. *Chin J Clin Oncol*, 2024, **51**(16): 838-846
- [74] Blumenschein G R, Devarakonda S, Johnson M, *et al.* Phase I clinical trial evaluating the safety and efficacy of ADP-A2M10 SPEAR T cells in patients with MAGE-A10⁺ advanced non-small cell lung cancer. *J Immunother Cancer*, 2022, **10**(1): e003581
- [75] Lin P, Lin Y, Mai Z, *et al.* Targeting cancer with precision: strategic insights into TCR-engineered T cell therapies. *Theranostics*, 2025, **15**(1): 300-323
- [76] Zhang Y, Liu Z, Wei W, *et al.* TCR engineered T cells for solid tumor immunotherapy. *Exp Hematol Oncol*, 2022, **11**(1): 38
- [77] Dabas P, Danda A. Revolutionizing cancer treatment: a comprehensive review of CAR-T cell therapy. *Med Oncol*, 2023, **40**(9): 275
- [78] D'Avanzo C, Blaesche F, Lysandrou M, *et al.* Advances in cell therapy: progress and challenges in hematological and solid tumors. *Trends Pharmacol Sci*, 2024, **45**(12): 1119-1134
- [79] Zhong S, Cui Y, Liu Q, *et al.* CAR-T cell therapy for lung cancer: a promising but challenging future. *J Thorac Dis*, 2020, **12**(8): 4516-4521
- [80] Villanueva N, Bazhenova L. New strategies in immunotherapy for lung cancer: beyond PD-1/PD-L1. *Ther Adv Respir Dis*, 2018, **12**:

- 1753466618794133
- [81] Yin L, Sun P, Guo S, *et al.* CAR-T cell therapy: Challenge and opportunity for effective treatment of small cell lung cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2024, **1879**(6): 189228
- [82] Zhang Y, Zhang Z, Ding Y, *et al.* Phase I clinical trial of EGFR-specific CAR-T cells generated by the piggyBac transposon system in advanced relapsed/refractory non-small cell lung cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2021, **147**(12): 3725-3734
- [83] Lv L, Chen W, Chen N, *et al.* Advances of cell therapy in lung cancer: a narrative review. *J Thorac Dis*, 2023, **15**(12): 7050-7062
- [84] Ma H Y, Das J, Prendergast C, *et al.* Advances in CAR T cell therapy for non-small cell lung cancer. *Curr Issues Mol Biol*, 2023, **45**(11): 9019-9038
- [85] Sterner R C, Sterner R M. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies. *Blood Cancer J*, 2021, **11**(4): 69
- [86] Chen L, Chen F, Li J, *et al.* CAR-T cell therapy for lung cancer: Potential and perspective. *Thorac Cancer*, 2022, **13**(7): 889-899
- [87] Fan T, Zhang M, Yang J, *et al.* Therapeutic cancer vaccines: advancements, challenges, and prospects. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, **8**(1): 450
- [88] Flores Vega Y I, Páramo González D L, Alsina Sarmiento S C, *et al.* Survival of NSCLC patients treated with cimavax-EGF as switch maintenance in the real-world scenario. *J Cancer*, 2023, **14**(5): 874-879
- [89] Weng T Y, Yen M C, Huang C T, *et al.* DNA vaccine elicits an efficient antitumor response by targeting the mutant Kras in a transgenic mouse lung cancer model. *Gene Ther*, 2014, **21**(10): 888-896
- [90] Yaremenko A V, Khan M M, Zhen X, *et al.* Clinical advances of mRNA vaccines for cancer immunotherapy. *Med*, 2025, **6**(1): 100562
- [91] Quoix E, Lena H, Losonczy G, *et al.* TG4010 immunotherapy and first-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer (TIME): results from the phase 2b part of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b/3 trial. *Lancet Oncol*. 2016, **17**(2):212-223
- [92] Li Q, Zeng H, Liu T, *et al.* A dendritic cell vaccine for both vaccination and neoantigen-reactive T cell preparation for cancer immunotherapy in mice. *Nat Commun*, 2024, **15**(1): 10419
- [93] Ylösmäki E, Cerullo V. Design and application of oncolytic viruses for cancer immunotherapy. *Curr Opin Biotechnol*, 2020, **65**: 25-36
- [94] 许青, 陆舜, 朱蕙燕, 等. 溶瘤病毒治疗恶性肿瘤临床应用上海专家共识(2021年版). *中国癌症杂志*, 2021, **31**(3): 231-240
Xu Q, Lu S, Zhu H Y, *et al.* *China Oncol*, 2021, **31**(3): 231-240
- [95] Nia G E, Nikpayam E, Farrokhi M, *et al.* Advances in cell-based delivery of oncolytic viruses as therapy for lung cancer. *Mol Ther Oncol*, 2024, **32**(1): 200788
- [96] Cui B, Song L, Wang Q, *et al.* Non-small cell lung cancers (NSCLCs) oncolysis using coxsackievirus B5 and synergistic DNA-damage response inhibitors. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, **8**(1): 366
- [97] Lowenstein P R, Varela M L, Castro M G. The discrete charm of oncolytic viruses: Toward the finish line. *Cancer Cell*, 2025, **43**(4): 611-618
- [98] Malhotra J, Kim E S. Oncolytic viruses and cancer immunotherapy. *Curr Oncol Rep*, 2023, **25**(1): 19-28
- [99] Riely G J, Wood D E, Ettinger D S, *et al.* Non-small cell lung cancer, version 4.2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*, 2024, **22**(4): 249-274
- [100] Zhong H, Sun S, Chen J, *et al.* First-line penpulimab combined with paclitaxel and carboplatin for metastatic squamous non-small-cell lung cancer in China (AK105-302): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 clinical trial. *Lancet Respir Med*, 2024, **12**(5): 355-365
- [101] Ready N, Hellmann MD, Awad MM, *et al.* First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (CheckMate 568): Outcomes by Programmed Death Ligand 1 and Tumor Mutational Burden as Biomarkers. *J Clin Oncol*. 2019, **37**(12):992-1000
- [102] Shen Y, Liu Z, Chen Y, *et al.* Candidate biomarker of response to immunotherapy in small cell lung cancer. *Curr Treat Options Oncol*, 2025, **26**(2): 73-83
- [103] Rached L, Laparra A, Sakkal M, *et al.* Toxicity of immunotherapy combinations with chemotherapy across tumor indications: Current knowledge and practical recommendations. *Cancer Treat Rev*, 2024, **127**: 102751
- [104] Verstegen M M A, Coppes R P, Beghin A, *et al.* Clinical applications of human organoids. *Nat Med*, 2025, **31**(2): 409-421
- [105] Taube J M, Sunshine J C, Angelo M, *et al.* Society for immunotherapy of cancer: updates and best practices for multiplex immunohistochemistry (IHC) and immunofluorescence (IF) image analysis and data sharing. *J Immunother Cancer*, 2025, **13**(1): e008875
- [106] Wang Y, Guo M, Lin D, *et al.* Docetaxel-loaded exosomes for targeting non-small cell lung cancer: preparation and evaluation *in vitro* and *in vivo*. *Drug Deliv*, 2021, **28**(1): 1510-1523
- [107] Batista I A, Machado J C, Melo S A. Advances in exosomes utilization for clinical applications in cancer. *Trends Cancer*, 2024, **10**(10): 947-968
- [108] Zhang C, Fan J, Wu L. Application of nanomaterials in precision treatment of lung cancer. *iScience*, 2025, **28**(1): 111704
- [109] Zhang D, Liu L, Wang J, *et al.* Drug-loaded PEG-PLGA nanoparticles for cancer treatment. *Front Pharmacol*, 2022, **13**: 990505
- [110] Ma L, Guo H, Zhao Y, *et al.* Liquid biopsy in cancer current: status, challenges and future prospects. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, **9**(1): 336
- [111] Li Y, Liu F, Cai Q, *et al.* Invasion and metastasis in cancer: molecular insights and therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, **10**(1): 57
- [112] Leal T, Kotecha R, Ramlau R, *et al.* Tumor Treating Fields therapy with standard systemic therapy versus standard systemic therapy alone in metastatic non-small-cell lung cancer following

- progression on or after platinum-based therapy (LUNAR): a randomised, open-label, pivotal phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2023, **24**(9): 1002-1017
- [113] Thaiparambil J, Dong J, Grimm S L, *et al.* Integrative metabolomics and transcriptomics analysis reveals novel therapeutic vulnerabilities in lung cancer. *Cancer Med*, 2023, **12** (1): 584-596
- [114] Sen T, Takahashi N, Chakraborty S, *et al.* Emerging advances in defining the molecular and therapeutic landscape of small-cell lung cancer. *Nat Rev Clin Oncol*, 2024, **21**(8): 610-627
- [115] Lu Y C, Zheng Z, Lowery F J, *et al.* Direct identification of neoantigen-specific TCRs from tumor specimens by high-throughput single-cell sequencing. *J Immunother Cancer*, 2021, **9** (7): e002595
- [116] Boxer E, Feigin N, Tschernichovsky R, *et al.* Emerging clinical applications of single-cell RNA sequencing in oncology. *Nat Rev Clin Oncol*, 2025, **22**(5): 315-326
- [117] Han G, Sinjab A, Rahal Z, *et al.* An atlas of epithelial cell states and plasticity in lung adenocarcinoma. *Nature*, 2024, **627**(8004): 656-663
- [118] Liu L, Chen A, Li Y, *et al.* Spatiotemporal omics for biology and medicine. *Cell*, 2024, **187**(17): 4488-4519

Immunotherapy for Lung Cancer*

LI Pei-Yang^{1,3)**}, LI Feng-Qi^{2)**}, HOU Xiao-Jun⁴⁾, LI Xue-Ren³⁾, MU Xin^{2,3)***}, LIU Hui-Min^{3)***},
PENG Shou-Chun^{3)***}

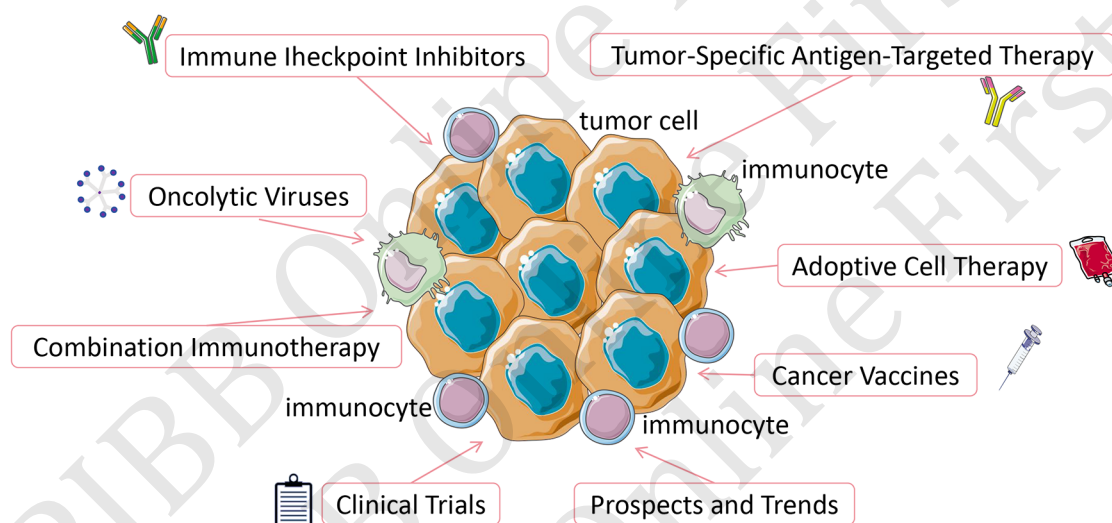
⁽¹⁾Medical School of Tianjin University, Tianjin 300072, China;

⁽²⁾School of Pharmaceutical Sciences, Tianjin University, Tianjin 300072, China;

⁽³⁾Jinnan Hospital of Tianjin University (Tianjin Jinnan Hospital), Tianjin 300350, China;

⁽⁴⁾Department of Reproductive Medicine, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China)

Graphical abstract



Abstract Lung cancer is the most common malignant tumor worldwide, ranking first in both incidence and mortality rates. According to the latest statistics from the International Agency for Research on Cancer (IARC), approximately 2.5 million new cases and around 1.8 million deaths from lung cancer occurred in 2022, placing a tremendous burden on global healthcare systems. The high mortality rate of lung cancer is closely linked to its subtle early symptoms, which often lead to diagnosis at advanced stages. This not only complicates treatment but also results in substantial economic losses. Current treatment options for lung cancer include surgery, radiotherapy, chemotherapy, targeted drug therapy, and immunotherapy. Among these, immunotherapy has emerged as the most groundbreaking advancement in recent years, owing to its unique antitumor mechanisms and impressive clinical benefits. Unlike traditional therapies such as radiotherapy and chemotherapy, immunotherapy activates or enhances the patient's immune system to recognize and eliminate tumor cells. It offers advantages such as more durable therapeutic effects and relatively fewer toxic side effects. The main approaches to lung cancer immunotherapy include immune checkpoint inhibitors, tumor-specific antigen-targeted therapies, adoptive cell therapies, cancer vaccines, and oncolytic virus therapies. Among these, immune checkpoint inhibitors and tumor-specific antigen-targeted therapies have received approval from the U.S. Food and Drug Administration (FDA) for clinical use in lung cancer, significantly improving outcomes for patients with advanced non-small cell lung cancer. Although other immunotherapy strategies are still in clinical trials, they show great potential in

improving treatment precision and efficacy. This article systematically reviews the latest research progress in lung cancer immunotherapy, including the development of novel immune checkpoint molecules, optimization of treatment strategies, identification of predictive biomarkers, and findings from recent clinical trials. It also discusses the current challenges in the field and outlines future directions, such as the development of next-generation immunotherapeutic agents, exploration of more effective combination regimens, and the establishment of precise efficacy prediction systems. The aim is to provide a valuable reference for the continued advancement of lung cancer immunotherapy.

Key words lung cancer, immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, tumor-specific antigen-targeted therapy, adoptive cell therapy, cancer vaccines, oncolytic viruses

DOI: 10.16476/j.pibb.2025.0038

CSTR: 14.32369.pibb.20250038

* This work was supported by grants from Tianjin Health Science and Technology Project(TJWJ2024MS059, TJWJ2024ZD012), Basic Research and Clinical Application Incubation Project of Tianjin Jinnan Hospital(JNYKY-202303), and Tianjin Science and Technology Program Key Projects (22JCZDJC0030).

** These authors contributed equally to this work.

*** Corresponding author.

MU Xin. Tel: 86-22-87401835, E-mail: xin_mu@tju.edu.cn

LIU Hui-Min. Tel: 022-28562528, E-mail: l-h-m-1979@163.com

PENG Shou-Chun. Tel: 022-28562509, E-mail: pengshouchun@163.com

Received: January 20, 2025 Accepted: May 16, 2025