



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.05.02
文章编号: 2095-1264(2025)05-0572-10

驱动基因阴性 NSCLC 晚期一线治疗格局变化

驱动基因阴性晚期 NSCLC 治疗新药物新方向*

王 智^{1,2,3}, 董晓荣^{1,2,3*}

(¹华中科技大学同济医学院附属协和医院 肿瘤中心, 湖北 武汉, 430022; ²肿瘤精准放射治疗湖北省重点实验室, 湖北 武汉, 430022; ³华中科技大学同济医学院附属协和医院 肿瘤放射治疗研究所, 湖北 武汉, 430022)

摘要: 肺癌是全球癌症相关死亡的首要原因, 其中约 40% 为非小细胞肺癌(NSCLC)驱动基因阴性型。该类肿瘤缺乏有效的靶向治疗手段, 目前主要依赖化疗、免疫检查点抑制剂(ICI)及其联合治疗方案。近年来, 免疫治疗显著改善了患者的生存结局, 已成为一线标准治疗的重要组成部分, 但仍面临原发耐药等突出挑战, 研究热点逐渐转向新型 ICI 及双特异性抗体等策略, 旨在逆转肿瘤免疫抑制微环境。同时, 抗体药物偶联物(ADC)及免疫治疗联合抗血管生成药物等新型治疗模式也显示出优于传统方案的潜力。在治疗技术方面, 包括个体化疫苗、溶瘤病毒及 CAR-T 疗法在内的多种生物治疗方法已在早期临床研究中展现出抗肿瘤活性。未来研究应致力于深入解析耐药机制、筛选有效生物标志物, 并构建多学科全程化管理体系, 从而进一步优化驱动基因阴性晚期肺癌患者的治疗策略。

关键词: 非小细胞肺癌; 驱动基因阴性; 免疫治疗; 免疫检查点抑制剂

中图分类号: R734.2; R979.1 **文献标识码:** A

New drug and new direction for the treatment of advanced NSCLC with negative driver genes*

WANG Zhi^{1,2,3}, DONG Xiaorong^{1,2,3*}

(¹Cancer Center, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, Hubei, China; ²Hubei Key Laboratory of Precision Radiation Oncology, Wuhan, 430022, Hubei, China; ³Institute of Radiation Oncology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, Hubei, China)

Abstract: Lung cancer remains the foremost cause of cancer-related mortality worldwide, with approximately 40% of adenocarcinoma cases lacking identifiable driver genes and effective targeted therapies. Consequently, chemotherapy, immune checkpoint inhibitors and their combination regimens constitute the primary therapeutic approaches. In recent years, immunotherapy has markedly enhanced patient survival rates and has been established as a standard first-line treatment. However, issues of primary resistance remain significant. Current research has increasingly focused on novel immune checkpoints and bispecific antibodies, which aim to reverse the immunosuppressive tumor microenvironment. Furthermore, the combination treatment strategy of immunotherapy plus anti-angiogenesis and antibody-drug conjugates has demonstrated superiority over traditional regimens. In the area of technological innovation, emerging biological treatment modalities, including personalized vaccines, oncolytic viruses and CAR-T cell therapy, have shown promising antitumor activity in advanced clinical trials. Future efforts should prioritize the elucidation of resistance mechanisms, the identification of biomarkers, and the implementation of multidisciplinary comprehensive management to further refine and optimize the therapeutic landscape.

*基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82273323)。

作者简介: 王智, 女, 博士研究生, 研究方向为肺癌。

*通信作者: 董晓荣, 女, 博士, 教授, 主任医师, 研究方向为肺癌。

Keywords: Non-small cell lung cancer; Driver gene negative; Immunotherapy; Immune checkpoint inhibitor

0 前言

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)是最主要的病理类型,约占所有肺癌病例的85%^[2-4]。在NSCLC患者中,治疗策略及预后因驱动基因突变状态的不同而存在显著差异,“驱动基因阴性”患者即为其中一个重要亚群。该部分患者是指通过现有检测技术未能检测到表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)、c-ROS肉瘤致癌因子-受体酪氨酸激酶(ROS proto-oncogene 1 receptor tyrosine kinase, ROS1)等常见驱动基因突变,或虽检测到已知基因突变但目前尚无对应靶向药物可用的情况。在NSCLC中,EGFR突变较为常见,发生率为14.1%~38.4%,包括典型的外显子19缺失和L858R点突变等类型。此类突变使肿瘤对EGFR酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)治疗敏感^[5]。ALK重排约占NSCLC的3%~7%^[6-7],ROS1融合基因的发生率则低于2%^[8],这两种基因变异目前均有相应的靶向药物。然而,即使在突变频率相对较高的亚洲人群中,仍有约20%的NSCLC患者面临未能检出明确驱动基因突变,或已知突变尚无匹配靶向药物的治疗困境^[9]。

对于此类驱动基因阴性的NSCLC患者,由于缺乏明确的治疗靶点,通常难以从针对特定驱动基因的靶向治疗中获益。目前,该部分患者的主要治疗策略涵盖化疗、放射治疗及以程序性死亡受体1(programmed death-1, PD-1)/程序性死亡受体配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)为代表的免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)等多种手段的联合应用。尽管ICIs联合化疗已成为驱动基因阴性NSCLC的一线标准治疗方案,并为部分患者带来生存获益,但其临床推广应用仍面临诸多挑战^[10-12]。部分患者会出现原发性或继发性耐药,导致疗效有限,长期生存率仍不理想。此外,肺癌的高度异质性及对传统药物的耐药性也是当前治疗管理中的重要难题^[13]。驱动基因阴性肿瘤对免疫治疗的抵抗机制复杂多样,涉及肿瘤微环境的免疫抑制特性^[14]、肿瘤细胞代谢通路的重编程等因素,这些均与耐药的发生和发展密切相关。

综上所述,驱动基因阴性NSCLC的临床治疗仍存在显著挑战,包括治疗方案有限、疗效持续时间短及复杂的耐药机制,导致患者预后不佳。为突破当前治疗瓶颈,开发更具特异性、安全性与有效性的新型治疗策略至关重要。本综述旨在梳理该领域最新临床研究进展,以期为未来创新疗法的开发提供理论参考与方向指引。

1 驱动基因阴性晚期NSCLC免疫治疗的新进展

近年来,ICIs的应用为多种晚期恶性肿瘤患者带来了持久的治疗反应,显著改变了癌症治疗的格局,尤其在NSCLC领域表现突出^[15]。目前,免疫治疗已被美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)及中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)等权威指南列为驱动基因阴性晚期NSCLC的一线标准治疗方案,并在全球范围内广泛用于临床实践。2025年CSCO指南基于ASTRUM-002研究新增斯鲁利单抗联合培美曲塞和卡铂方案,作为晚期非鳞NSCLC的I级推荐。该研究显示,联合治疗组中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)达到11.0个月,与对照组相比,疾病进展或死亡风险显著降低45%($HR=0.55, P<0.0001$)^[16]。同年,CSCO指南亦根据HARMONi-2研究结果将依沃西单抗(AK112)纳入PD-L1阳性晚期NSCLC的II级推荐。在这项与帕博利珠单抗头对头比较的III期临床试验中,依沃西单抗组与对照组中位PFS分别为11.1个月和5.8个月($HR=0.51, P<0.0001$)^[17]。

尽管ICIs在临床应用中取得了显著成效,但部分患者对其初始治疗(无论是单药或联合方案)反应不佳,表现为原发耐药,即在6个月内出现疾病进展(progressive disease, PD)^[18-19]。随着ICIs成为一线标准疗法,其耐药问题日益凸显。为此,研究焦点正转向探索新的免疫检查点分子、双特异性抗体及创新联合策略,以期克服耐药困境,扩大受益患者群体。

1.1 一线免疫治疗的持续探索与联合应用

为克服ICIs的原发耐药,研究者正致力于探索新型免疫检查点的联合抑制策略,旨在通过协同阻断不同的免疫抑制通路增强抗肿瘤免疫应答。除

PD-1/PD-L1 及细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4) 外, 靶向淋巴细胞激活基因-3 (lymphocyte activation gene-3, LAG-3)、T 细胞免疫球蛋白和 ITIM 结构域蛋白 (T cell immunoglobulin and ITIM domain protein, TIGIT) 及 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白-3 (T cell immune globulin mucins-3, TIM-3) 等新兴免疫检查点的抑制剂及其与其他免疫疗法的联合应用, 被视为逆转耐药并提升疗效的重要研究方向。

LAG-3 是一种在活化 T 细胞、B 细胞、自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞及树突状细胞表面高表达的免疫检查点分子, 对 T 细胞功能具有负向调控作用。作为继 PD-1/PD-L1 及 CTLA-4 后第三个获美国食品和药物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准的免疫检查点靶点, 其与 PD-1 抑制剂的联合方案已获批用于治疗不可切除或转移性黑色素瘤, 目前多项针对 LAG-3 的临床试验正在广泛开展中^[20]。RELATIVITY-104 研究评估了 LAG-3 抑制剂联合纳武利尤单抗及含铂双药化疗一线治疗驱动基因阴性晚期/转移性 NSCLC 的疗效。结果显示, 该联合方案与纳武利尤单抗联合化疗组相比, 客观缓解率 (objective response rate, ORR) 分别为 51.3% 和 43.7%, 中位持续缓解时间 (duration of response, DoR) 分别为 10.1 个月和 9.1 个月^[21-22]。

TIGIT 是一种在肿瘤浸润淋巴细胞中高表达的共抑制受体, 广泛表达于活化的 T 细胞、自然杀伤细胞及调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 表面^[23]。然而, 该靶点的临床转化面临挑战, 多项相关临床试验因疗效或安全性未达预期而暂停。如 SKY-SCRAPER-01 研究未能达到其主要终点, 与阿替利珠单抗单药联合安慰剂相比, 联合 TIGIT 抑制剂尽管在数值上观察到一定优势, 但并未在 PFS 和总生存期 (overall survival, OS) 方面带来具有统计学意义的显著改善^[24]。

TIM-3 是一种在多种免疫细胞及白血病干细胞上表达的免疫检查点受体, 其介导的信号通路可导致肿瘤微环境中 T 细胞的功能耗竭^[25]。尽管靶向 TIM-3 的研发面临挑战, 多个项目因疗效不佳而终止, 但该领域的探索仍在继续。如 AZD7789 (靶向 PD-1 和 TIM-3 的双特异性抗体) 在经多线治疗的晚期 NSCLC 患者中显示出良好的安全性与耐受性^[26]。然而其后续开发因疗效未达预期而受阻。目前, 多家国内药企仍在推进相关研究, 其中 PD-1/VEGF 双

特异性抗体 SSGJ-707 的 II 期临床数据显示, 单药治疗在晚期一线 NSCLC 中表现出良好的抗肿瘤活性和安全性, 与之相关的 III 期临床试验目前正在进行中^[27]。

B7 家族免疫调节分子在肿瘤免疫应答中扮演关键角色, 是当前肿瘤免疫治疗的重要研究方向, 并已取得一系列临床进展^[28-29]。其中, B7-H3 在多种恶性肿瘤 (如胃癌、肝细胞癌、卵巢癌、NSCLC) 及抗原提呈细胞上广泛高表达, 但其特异性受体尚未明确。针对 B7-H3 的抗体药物偶联物 (antibody drug conjugate, ADC) 与嵌合抗原受体 T 细胞 (chimeric antigen receptor T cell, CAR-T) 治疗是当前的研究焦点。在 ADC 领域, ifinatamab deruxtecan (I-DXd) 已率先进入 III 期临床试验; 此外, YL201 的 I 期研究结果也显示其有望成为治疗肺癌的高潜力 B7-H3 ADC 候选药物^[30]。与 B7-H3 不同, B7-H6 是 B7 家族中具有免疫刺激功能的成员, 主要通过结合 NK 细胞表面的 NKP30 受体, 增强 NK 细胞介导的肿瘤杀伤活性, 参与免疫监视^[31]。目前, 针对 B7-H6 的临床开发尚处于早期阶段, 如 B7-H6/CD3 双特异性 T 细胞衔接器 (bispecific T-cell engager, BiTE) 类药物 (BI 765049, TGI-6) 正处于 I 期临床试验阶段, 其作用机制为同时靶向肿瘤细胞表面的 B7-H6 与 T 细胞表面的 CD3, 从而激活 T 细胞, 发挥抗肿瘤效应^[32]。

未来, 驱动基因阴性 NSCLC 的一线免疫治疗研究将致力于深入阐明耐药机制、发掘新靶点并开发创新疗法。如针对 CD244 的初步探索表明, 在髓系微环境中靶向该分子可促使单核细胞向具有抗肿瘤表型的巨噬细胞分化, 并与 PD-L1 抑制剂产生协同增效作用^[33], 提示通过调控肿瘤微环境免疫细胞的功能状态以增强 ICI 疗效, 是未来值得关注的研究方向。

1.2 二线/后线免疫治疗探索

对于接受含铂双药化疗联合 ICI 一线治疗后出现 PD 的驱动基因阴性 NSCLC 患者, 目前尚缺乏标准化二线治疗方案, 其最佳治疗模式仍有待充分的研究证据支持^[34]。因此, 临床亟待探索新的治疗策略, 包括开发新型免疫联合方案 (如与化疗、抗血管生成药物或其他靶向药物联合)^[35]、建立基于个体化生物标志物的患者筛选体系及对耐药机制进行动态监测^[36], 从而为实现更精准的序贯治疗提供依据。

IBI363 是一种首创的 PD-1/IL-2 α 双特异性抗体融合蛋白,能够同时阻断 PD-1/PD-L1 免疫抑制信号并特异性激活 IL-2 α 通路。激活 IL-2 α 通路不仅可重新激活肿瘤微环境中的耗竭 T 细胞,还能招募新生 T 细胞浸润至肿瘤部位,从而有望克服免疫治疗耐药问题^[37]。IBI363 在免疫耐药的驱动基因阴性 NSCLC 患者中疗效突出,尤其 3 mg·kg⁻¹ 剂量组获益更为显著,ORR 为 24.0%,疾病控制率(disease control rate, DCR)为 76.0%,中位 PFS 为 5.6 个月,中位 OS 尚未达到,12 个月 OS 率为 71.6%^[38]。将抗血管生成药物与 ICIs 联合应用,可通过下调 PD-L1 表达、增加肿瘤内淋巴细胞浸润及减少 Tregs 和髓源性抑制细胞等机制增强抗肿瘤免疫,进而可能恢复患者对免疫治疗的敏感性。瑞戈非尼联合阿维鲁单抗在 II 期 REGOMUNE 研究中表现优异,中位 DoR 为 20.3 个月(95% CI: 5.1~22.0),中位 PFS 为 3.7 个月(95% CI: 1.9~8.7),中位 OS 为 25.5 个月(95% CI: 8.7~NR),表明该方案能够使部分经抗 PD-(L)1 治疗失败的 NSCLC 患者重新获得免疫应答^[39]。此外,THIO 作为一种小分子端粒靶向药物,可通过靶向端粒酶选择性破坏肿瘤细胞的端粒稳定性,进而诱导肿瘤细胞死亡。在与西米普利单抗联合治疗难治性 NSCLC 的研究中,THIO 显示出持久的疗效与良好的耐受性,总体 DCR 为 77%,在 22 例三线治疗患者中,所有剂量组估算的平均 OS 为 17.8 个月^[40]。

2 驱动基因阴性晚期 NSCLC 化疗药物的创新突破

2.1 载体技术更新

基于脂质体(如脂质体紫杉醇)^[41]、白蛋白纳米粒(如白蛋白结合型紫杉醇)及聚合物胶束等新型药物递送系统,可通过增强肿瘤组织的被动靶向效应、降低游离药物的全身暴露,显著减少传统化疗药物引起的骨髓抑制及神经毒性等不良反应。一项全国多中心、随机对照 III 期临床试验评估了紫杉醇聚合物胶束联合顺铂一线治疗晚期 NSCLC 的疗效与安全性。结果显示,试验组与对照组的 ORR 分别为 52.80% 和 26.90%($P<0.0001$),中位 PFS 分别为 6.43 个月和 5.34 个月($P=0.0005$),中位 OS 分别为 18.03 个月和 16.39 个月($P=0.1815$)。安全性方面,试验组 4 级中性粒细胞减少发生率及治疗相关严重不良事件发生率均低于对照组^[42]。基于该研

究结果,CSCO 指南将紫杉醇聚合物胶束或脂质体紫杉醇联合铂类方案列为晚期 NSCLC 的 I 级推荐。

2.2 节拍化疗低毒性与免疫调节作用

节拍化疗采用低剂量、高频次、持续给药的模式,旨在维持稳定有效的血药浓度以实现持续肿瘤抑制。该策略在延长疾病控制时间的同时,可显著降低传统大剂量静脉化疗所致毒副反应^[43]。一项 II 期临床试验评估了 PD-1 抑制剂联合节拍口服长春瑞滨作为老年转移性 NSCLC 患者一线治疗的疗效与安全性。研究结果显示,中位 PFS 为 10.9 个月,中位 OS 为 26.2 个月,ORR 和 DCR 分别为 33.3% 和 86.1%;亚组分析提示,PD-L1 高表达(TPS $\geq 50\%$)患者的中位 PFS 显著长于 PD-L1 低表达(TPS $< 50\%$)患者(23.0 个月 vs. 6.1 个月, $HR=0.19$,95% CI: 0.05~0.69, $P=0.01$),OS 亦得到显著改善(中位 OS 未达到 vs. 6.1 个月, $HR=0.09$,95% CI: 0.01~0.70, $P=0.02$)^[44]。

2.3 ADC 类药物

ADC 是肿瘤治疗领域的重要进展,该类药物通过单克隆抗体的特异性靶向作用与高效细胞毒性药物的抗肿瘤活性相结合,在精准杀伤肿瘤细胞的同时最大限度降低对正常组织的损伤及全身毒性反应^[45]。ADC 通常由特异性抗体、连接子及细胞毒性药物(有效载荷)3 个核心部分组成^[46]。其中,抗体作为“导航系统”,能够识别并结合在肿瘤细胞表面特异性高表达的抗原;理想的靶抗原应在肿瘤组织中广泛表达,而在正常组织中表达有限,从而确保药物的靶向性与安全性。细胞毒性药物作为 ADC 的“弹头”,负责最终杀伤肿瘤细胞,通常为高效力的化疗类药物^[47]。连接子则起到稳定连接抗体与载荷的作用,并在靶细胞内特定条件下释放活性药物,是影响 ADC 药效与安全性的关键因素之一。

ADC 在 NSCLC 治疗领域展现出巨大的潜力,为驱动基因阴性患者提供了新的治疗方向^[48]。其中,telisotuzumab vedotin 作为首款针对 c-Met 高表达、EGFR 野生型、局部晚期或转移性非鳞 NSCLC 的 ADC,于 2025 年 5 月获得 FDA 加速批准。该药物可通过其抗体部分精准识别并结合肿瘤细胞表面的 c-Met 蛋白,经内化后释放细胞毒性载荷单甲基奥瑞他汀 E,从而有效诱导肿瘤细胞死亡。在关键的 II 期 LUMINOSITY 临床试验中,c-Met 高表达患者组 ORR 为 34.6%,为该特定分子亚型的 NSCLC 患者

提供了重要的治疗选择^[49]。

TROP2 是一种跨膜糖蛋白,在多种恶性肿瘤中高表达,并可通过调控钙离子信号转导、上调细胞周期相关蛋白表达及减弱细胞黏附功能等多种机制促进肿瘤进展与转移。Dato-DXd 通过可裂解连接子将靶向 TROP2 的单克隆抗体与拓扑异构酶 I 抑制剂(依喜替康衍生物)偶联,形成高效的靶向载药系统。该药物不仅能特异性杀伤 TROP2 高表达的肿瘤细胞,还可通过上调肿瘤细胞表面 MHC-I 类分子和 PD-L1 的表达增强 T 细胞对肿瘤的识别能力,并促进树突状细胞活化,从而诱导免疫介导的抗肿瘤效应^[50-51]。OptiTROP-Lung01 研究(NCT05351788)^[52-53]是一项多中心、多队列、开放标签 II 期试验,旨在评估 TROP2-ADC 芦康沙妥珠单抗联合 PD-L1 抑制剂塔戈利单抗用于驱动基因阴性晚期或转移性 NSCLC 一线治疗的安全性、耐受性及疗效。结果显示,无论患者 PD-L1 表达水平或组织学类型如何,该联合方案均较当前标准治疗展现出更优的疗效,ORR 为 59.3%,中位 DoR 为 16.5 个月,中位 PFS 为 15.0 个月。在不同 PD-L1 表达水平的患者中均观察到持续疗效:在 PD-L1 TPS \geq 50% 的患者中,ORR 为 77.8%,中位 PFS 为 17.8 个月;在 PD-L1 TPS \geq 1% 的患者中,ORR 为 68.1%,中位 PFS 为 17.8 个月;在 PD-L1 TPS $<$ 1% 的患者中,ORR 为 47.1%,中位 PFS 为 12.4 个月。安全性方面,未发生导致治疗终止或死亡的严重不良事件。该联合方案有望成为驱动基因阴性晚期 NSCLC 一线治疗的潜在新标准。

尽管 ADC 在肿瘤治疗中取得了显著进展,但其临床应用仍面临多重挑战,主要包括脱靶毒性、肿瘤异质性、获得性耐药及制药工艺复杂性等。为应对上述问题,该领域正致力于开发多种创新策略。除已获批的靶点外,研究人员正积极寻找新的肿瘤特异性抗原,并探索基于双特异性抗体的 ADC 设计,通过同时识别两种不同抗原或介导免疫细胞与肿瘤细胞的桥接,以提高靶向精准性与抗肿瘤效力^[48]。除 ADC 外,其他类型的偶联药物也在不断发展,如小分子药物偶联物(small molecule drug conjugate, SMDC)和肽段药物偶联物(peptide-drug conjugate, PDC)。其中,PDC 相较于 ADC 具有合成工艺更简化、结构可调性更佳及肿瘤组织穿透能力更强等优势,被认为是有潜力的下一代靶向递药系统^[54]。

3 驱动基因阴性晚期 NSCLC 联合治疗策略突破

在 NSCLC 治疗中,为克服 ICIs 耐药,除开发新型免疫检查点联合策略外,多种联合治疗模式正在一线治疗中被广泛探索,旨在增强抗肿瘤免疫反应并改善患者临床结局。基础研究表明,肿瘤微环境中异常血管生成、血管结构紊乱、免疫抑制细胞[如髓系抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)与肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)]的募集,以及抗原呈递功能受损等因素共同作用,形成了免疫抑制状态^[55-56]。

抗血管生成治疗的突破性意义在于其具备双向调控能力:一方面可通过抑制肿瘤血管生成直接发挥抗肿瘤作用;另一方面可通过诱导血管结构正常化改善肿瘤微环境,从而逆转免疫治疗耐药。异常的肿瘤血管会导致组织缺氧和酸性微环境,阻碍免疫细胞浸润及其功能发挥;而血管正常化可提升肿瘤内氧气供应与血流灌注,促进 T 细胞等效免疫细胞向肿瘤组织的运输与浸润,并可能减少免疫抑制细胞的募集^[57]。以贝伐珠单抗(VEGF 抑制剂)和安罗替尼(多靶点 VEGFR/PDGFR/FGFR 抑制剂)为代表的抗血管生成药物已通过 IMpower150 等重要临床研究证实其疗效,确立了在晚期 NSCLC 一线治疗中的核心地位^[58-59]。

CAMPASS 研究为一项随机、单盲、多中心 III 期临床试验,旨在评估贝莫苏拜单抗联合多靶点 TKI 安罗替尼对比帕博利珠单抗一线治疗 PD-L1 阳性晚期 NSCLC 的疗效与安全性。结果显示,贝莫苏拜单抗联合安罗替尼组中位 PFS 显著延长至 11.0 个月,而帕博利珠单抗联合安慰剂组为 7.1 个月($HR=0.70, P=0.0057$)。贝莫苏拜单抗联合安罗替尼组 ORR 亦显著优于帕博利珠单抗联合安慰剂组(57.3% vs. 39.6%, $P=0.001$)。此外,两组 DCR 分别为 85.9% 和 79.1% ($P=0.047$),且整体安全性良好^[60]。SUNRISE 研究进一步证实了免疫治疗联合抗血管生成策略的临床价值。该研究表明,在驱动基因阴性转移性 NSCLC 患者一线治疗中,信迪利单抗联合安罗替尼方案相较于化疗可显著延长中位 PFS(14.4 个月 vs. 5.6 个月)^[61]。基于上述研究,ICIs 联合抗血管生成药物的非化疗方案在疗效、安全性与临床可及性方面展现出显著优势,尤其适用于 PD-L1 阳性、鳞癌或不适合化疗的 NSCLC 患者,未来有望改变相关临床诊疗指南的推荐策略。

除免疫治疗联合抗血管生成药物外,针对驱动基因阴性 NSCLC 的联合策略还包括免疫治疗与化疗或放疗的联合应用,以及双 ICI 联合方案。前者通过化疗或放疗诱导肿瘤细胞发生免疫原性死亡,促进肿瘤抗原释放及佐剂性信号分子产生,从而增强抗肿瘤免疫应答;后者则通过同时靶向 CTLA-4 与 PD-1/PD-L1 等不同免疫检查点,多通路解除免疫抑制状态,协同增强 T 细胞功能,激发更强劲、持久的抗肿瘤免疫活性。如伊匹木单抗(CTLA-4 抑制剂)联合纳武利尤单抗(PD-1 抑制剂)已在黑色素瘤等多种实体瘤中显示出显著临床获益^[62]。尽管免疫联合化疗仍是当前 NSCLC 一线治疗的主要选择,双免疫联合方案的探索仍在持续深化,旨在通过多重免疫信号阻断进一步拓展治疗获益。

在驱动基因阴性 NSCLC 的治疗中,不同组织学类型(如腺癌与鳞癌)对治疗反应的异质性值得关注,这对制定个体化治疗方案具有重要意义。研究表明,在接受单药 ICI 治疗时,PD-L1 高表达状态对非鳞 NSCLC 患者的疗效预测价值更为明确;而当采用免疫联合化疗方案时,PD-L1 表达的预测效能不同组织学类型间未呈现显著差异,提示化疗可能通过非 PD-L1 依赖机制调节免疫应答模式^[63]。此外,组织学类型也直接影响药物选择,如抗血管生成药物贝伐珠单抗因可能增加鳞癌患者咯血风险而慎用于该亚型;在化疗方案中,腺癌患者常选用培美曲塞联合铂类,而鳞癌则多采用吉西他滨或紫杉醇类联合铂类方案。当前治疗策略正朝着多模式、个体化方向发展,旨在通过优化现有药物组合与探索新型疗法,为不同亚型患者提供更为精准有效的治疗选择。

4 驱动基因阴性晚期 NSCLC 新兴治疗技术

肿瘤疫苗是一类通过递呈肿瘤特异性抗原或肿瘤相关抗原,激活并增强机体特异性抗肿瘤免疫应答的免疫疗法,其核心机制在于诱导抗原特异性 T 细胞与 B 细胞反应,形成长期免疫记忆,从而实现持续性的免疫监视与肿瘤杀伤^[64]。目前,治疗性肿瘤疫苗在联合免疫治疗方面已展现出良好应用前景。在一项评估 PDC*lung01 疫苗联合帕博利珠单抗的 II 期临床研究中,该联合方案表现出显著的免疫活性与临床疗效,ORR 为 63.2%,DCR 为 94.7%,中位 PFS 为 10.9 个月,9 个月 PFS 率为 52.1%,中位 DoR 为 9.49 个月,表明该联合疗法可为 IV 期 NSCLC

患者带来具有临床意义的肿瘤缓解,且安全性良好^[65]。

溶瘤病毒是一类基于天然存在或经基因工程改造的病毒株所开发的免疫疗法,能够选择性在肿瘤细胞内复制并裂解肿瘤细胞,同时激发抗肿瘤免疫应答^[66]。CAN-2409 是一种复制缺陷型腺病毒载体,编码单纯疱疹病毒胸苷激酶(herpes simplex virus thymidine kinase, HSV-tk)基因。经瘤内注射并给予 2 周的伐昔洛韦或阿昔洛韦,HSV-tk 可在肿瘤微环境中将前药转化为毒性代谢物,诱导免疫原性细胞死亡。在针对 ICI 疗效不佳的 NSCLC 患者中,CAN-2409 联合伐昔洛韦展现出良好的耐受性,并能诱导细胞毒性 T 细胞与记忆性 T 细胞反应,在可评估患者中的中位 OS 达 22.0 个月^[67-68]。尽管溶瘤病毒整体安全性可控,但其作为活病毒制剂仍存在病毒脱落及潜在传播风险,需在临床使用中建立相应的隔离与监测措施。当前该领域的研究重点包括明确瘤内或全身给药的剂量策略与时间安排,并深入开展其药代动力学与药效学特征的系统评估^[69]。

CAR-T 疗法是一种通过基因工程改造患者自体 T 细胞,使其表达能够特异性识别肿瘤抗原的嵌合受体,从而实现肿瘤细胞精准靶向清除的过继性细胞免疫疗法^[70]。目前,在肺癌领域,CAR-T 疗法的发展相对有限,针对 EGFR、MUC1、间皮素、PSCA、CEA、HER2、GPC3、ROR1 及 PD-L1 等靶点的 CAR-T 疗法多数仍处于 I 期临床探索阶段^[71]。然而,由于存在毒性反应及治疗窗较窄等问题,部分候选疗法如 ROR1 CAR-T(LYL797)与 PD-L1 CAR-T(NCT03330834)的临床开发已被终止^[72-73]。当前,CAR-T 疗法在肺癌治疗中面临的主要挑战包括肿瘤抗原表达的异质性、抗原逃逸现象、肿瘤免疫抑制微环境及潜在的靶向非肿瘤毒性。值得关注的是,由上海胸科医院主导的全球首项靶向磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3(glypican-3, GPC3)的自体 CAR-T 疗法 C-CAR031 已在晚期肺鳞癌患者中完成首例输注。此外,国内首个获临床默示许可的 CEA 靶向 CAR-T 产品 C-13-X 在治疗复发/难治性 NSCLC 的 I 期试验中表现出良好前景,1 年 OS 率达 71.1%,DCR 为 87%(13/15),且整体耐受性良好,未发生治疗相关死亡事件^[74]。

CAR-T 疗法最常见且具有特征性的毒性反应为细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome,

CRS), 该症状由体内大量活化的 CAR-T 细胞释放 IL-6、IFN- γ 、TNF- α 等促炎性细胞因子所介导, 其特征性临床表现为高热、低血压、低氧血症, 严重时可进展为多器官功能衰竭, 且严重程度与患者肿瘤负荷呈正相关^[75]。目前, IL-6 受体拮抗剂托珠单抗已成为中重度 CRS 的标准一线治疗药物, 研究证实其能够迅速控制相关临床症状, 且不影响 CAR-T 细胞在体内的持久性与抗肿瘤活性^[76]。

5 总结

驱动基因阴性 NSCLC 的治疗格局正经历快速发展, 针对免疫治疗耐药机制的深入探索已成为该领域的重要研究方向。新型双重免疫检查点阻断策略(如 LAG-3、TIGIT 抑制剂)及双特异性抗体(如 PD-1/IL-2、PD-1/VEGF)的开发有望突破肿瘤微环境的免疫抑制屏障, 重塑一线治疗标准。同时, ADC 与免疫治疗的联合方案(如 TROP2 ADC 联合 PD-L1 抑制剂)也为一线治疗提供了新的探索方向。这些联合治疗策略通过多重机制协同增强抗肿瘤疗效, 而个体化新抗原疫苗、溶瘤病毒及 CAR-T 疗法等新兴技术虽面临安全性与可及性挑战, 仍具有重要的长期关注价值。未来, 建立标准化的生物标志物检测体系、完善耐药后的分层治疗策略、优化跨线治疗方案, 并通过多学科协作的全程管理模式, 将成为进一步提升驱动基因阴性晚期 NSCLC 患者生存获益的关键路径。

参考文献

[1] SIEGEL R L, KRATZER T B, GIAQUINTO A N, et al. Cancer statistics, 2025[J]. *CA Cancer J Clin*, 2025, 75(1): 10-45. DOI: 10.3322/caac.21871.

[2] HERBST R S, MORGENZSTERN D, BOSHOFF C. The biology and management of non-small cell lung cancer [J]. *Nature*, 2018, 553(7689): 446-454. DOI:10.1038/nature25183.

[3] JEON H, WANG S, SONG J M, et al. Update 2025: management of non-small-cell lung cancer [J]. *Lung*, 2025, 203(1): 53. DOI: 10.1007/s00408-025-00801-x.

[4] RODAK O, PERIS-DÍAZ M D, OLBROMSKI M, et al. Current landscape of non-small cell lung cancer: epidemiology, histological classification, targeted therapies, and immunotherapy [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(18): 4705. DOI: 10.3390/cancers13184705.

[5] ZHANG Y L, YUAN J Q, WANG K F, et al. The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(48): 78985-78993. DOI: 10.18632/oncotarget.12587.

[6] PENG L, ZHU L, SUN Y, et al. Targeting ALK rearrangements in NSCLC: current state of the art[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:863461. DOI: 10.3389/fonc.2022.863461.

[7] SPITALERI G, TRILLO A P, ATTILI I, et al. Sustained improvement in the management of patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) harboring ALK translocation: where are we running? [J]. *Curr Oncol*, 2023, 30(5): 5072-5092. DOI: 10.3390/curroncol30050384.

[8] DRILON A, CAMIDGE D R, LIN J J, et al. Repotrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(2): 118-131. DOI: 10.1056/NEJMoa2302299.

[9] HAMADNEH Y, YOUNIS O M, ZAYED A M, et al. Genomic landscape of NSCLC with no targetable driver mutation among different races: an exploratory analysis of the AACR Project GENIE Database[J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(13): 8041. DOI: 10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.8041.

[10] WANG H W, CHENG L, CHEN J, et al. Efficacy of PD-1 blockade plus chemotherapy in patients with oncogenic-driven non-small-cell lung cancer [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2025, 74(3): 89. DOI: 10.1007/s00262-024-03937-6.

[11] XU M J, XU Y, MAN Y C, et al. Real-world effectiveness and safety of treatment strategies for unresectable, driver-negative Stage III NSCLC: a retrospective multicentre study [J]. *Int J Cancer*, 2025. DOI: 10.1002/ijc.70162.

[12] LI T, CHEN C, LIU L, et al. A multicenter, real-world study on effectiveness and safety of first-line modified PD-1 inhibitors with chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC) with drive gene-negative [J]. *Cancer Med*, 2024, 13(3): e7024. DOI: 10.1002/cam4.7024.

[13] 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 [J]. *Lancet*, 2024, 404(10454): 803-822. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01029-8.

[14] POLAK R, ZHANG E T, KUO C J. Cancer organoids 2.0: modelling the complexity of the tumour immune microenvironment [J]. *Nat Rev Cancer*, 2024, 24(8): 523-539. DOI: 10.1038/s41568-024-00706-6.

[15] GARASSINO M C, GADGEEL S, SPERANZA G, et al. Pembrolizumab plus pemetrexed and platinum in nonsquamous non-small-cell lung cancer: 5-year outcomes from the phase 3 KEYNOTE-189 study[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(11): 1992-1998. DOI: 10.1200/JCO.22.01989.

[16] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 非小细胞肺癌诊疗指南 2025 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2025.

[17] XIONG A W, WANG L, CHEN J H, et al. Ivonescimab versus pembrolizumab for PD-L1-positive non-small cell lung cancer (HARMONi-2): a randomised, double-blind, phase 3 study in China [J]. *Lancet*, 2025, 405(10481): 839-849. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)02722-3.

[18] KLUGER H M, TAWBI H A, ASCIERTO M L, et al. Defining tumor resistance to PD-1 pathway blockade: recommendations from the first meeting of the SITC Immunotherapy Resistance Taskforce [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000398. DOI: 10.1136/jitc-2019-000398.

[19] KONEN J M, WU H Y, GIBBONS D L. Immune checkpoint blockade resistance in lung cancer: emerging mechanisms and therapeutic opportunities [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2024, 45(6): 520-536. DOI: 10.1016/j.tips.2024.04.006.

[20] AGGARWAL V, WORKMAN C J, VIGNALI D A A. LAG-3 as the third checkpoint inhibitor [J]. *Nat Immunol*, 2023, 24

- (9): 1415–1422. DOI: 10.1038/s41590–023–01569–z.
- [21] GIRARD N, BUROTTO M, PAZ-ARES L G, et al. LBA53 Nivolumab (NIVO) plus relatlimab with platinum–doublet chemotherapy (PDCT) vs NIVO + PDCT as first–line (1L) treatment (tx) for stage IV or recurrent NSCLC: results from the randomized phase II RELATIVITY–104 study [J]. *Ann Oncol*, 2024, 35: S1243–S1244. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.08.2295.
- [22] FORSTER M, KREBS M, MAJEM M, et al. EP08.01–109 TACTI–002: a phase II study of eftilagimod alpha (soluble LAG–3) & pembrolizumab in 2nd line PD–1/PD–L1 refractory metastatic NSCLC [J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17: S395.
- [23] CHAUVIN J M, ZAROOR H M. TIGIT in cancer immunotherapy[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e000957. DOI: 10.1136/jitc–2020–000957.
- [24] PETER S, HERBST R, HORINOCHI H, et al. Abstract CT051: SKYSCRAPER–01: a phase III, randomized trial of tiragolumab (tira) + atezolizumab (atezo) versus placebo (pbo) + atezo in patients (pts) with previously–untreated PD–L1–high, locally advanced unresectable/metastatic NSCLC [J]. *Cancer Res*, 2025, 85: CT051. DOI: 10.1158/1538–7445. Am2025–ct051.
- [25] ACHARYA N, SABATOS–PEYTON C, ANDERSON A C. Tim–3 finds its place in the cancer immunotherapy landscape [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000911. DOI: 10.1136/jitc–2020–000911.
- [26] BESSE B, ITALIANO A, COUSIN S, et al. 1313MO Safety and preliminary efficacy of AZD7789, a bispecific antibody targeting PD–1 and TIM–3, in patients (pts) with stage III B–IV non–small–cell lung cancer (NSCLC) with previous anti–PD–(L)1 therapy [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34: S755. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.09.2347.
- [27] WU L, YAO J, SUN Y, et al. A phase II trial to evaluate the safety and efficacy of SSGJ–707, a bispecific antibody targeting PD–1 and VEGF, as a monotherapy in patients with advanced NSCLC [J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(13): 8543. DOI: 10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.8543.
- [28] CORRIGAN D T, TANWAR A, DU M, et al. The B7–H3 (CD276) pathway: emerging biology and clinical therapeutics [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2025, 46(10): 975–988. DOI: 10.1016/j.tips.2025.08.008.
- [29] LUO Y, YUAN Y, LIU D, et al. Targeting novel immune checkpoints in the B7–H family: advancing cancer immunotherapy from bench to bedside [J]. *Trends Cancer*, 2025, 11(6): 540–559. DOI: 10.1016/j.trecan.2025.02.007.
- [30] MA Y, YANG Y, HUANG Y, et al. A B7H3–targeting antibody–drug conjugate in advanced solid tumors: a phase I/IIb trial [J]. *Nat Med*, 2025, 1(6): 1949–1957. DOI: 10.1038/s41591–025–03600–2.
- [31] LEE S, KIM J H, JANG I H, et al. Harnessing B7–H6 for anti–cancer immunotherapy: expression, pathways, and therapeutic strategies [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(19): 10326. DOI: 10.3390/ijms251910326.
- [32] ZHNAG W, AUGUSTE A, LIAO X, et al. A novel B7–H6–targeted IgG–like T cell–engaging antibody for the treatment of gastrointestinal tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(23): 5190–5201. DOI: 10.1158/1078–0432.CCR–22–2108.
- [33] KIM J, KIM T J, CHAE S, et al. Targeted deletion of CD244 on monocytes promotes differentiation into anti–tumorigenic macrophages and potentiates PD–L1 blockade in melanoma [J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 45. DOI: 10.1186/s12943–024–01936–w.
- [34] LIU S J, YAN L J, WANG H C, et al. Safety, efficacy, and survival outcomes of immune checkpoint inhibitors rechallenge in patients with cancer: a systematic review and meta–analysis [J]. *Oncologist*, 2024, 29(11): e1425–e1434. DOI: 10.1093/oncolo/oyae134.
- [35] LI A Q, FANG J H. Anti–angiogenic therapy enhances cancer immunotherapy: mechanism and clinical application [J]. *Interdiscip Med*, 2024, 2(1): e20230025. DOI: 10.1002/INMD.20230025.
- [36] MOLINA–ARCAS M, DOWNWARD J. Exploiting the therapeutic implications of KRAS inhibition on tumor immunity [J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(3): 338–357. DOI: 10.1016/j.ccell.2024.02.012.
- [37] WU J, BLOCH N, CHANG A Y, et al. A PD–1–targeted, receptor–masked IL–2 immunocytokine that engages IL–2R α strengthens T cell–mediated anti–tumor therapies [J]. *Cell Rep Med*, 2024, 5(10): 101747. DOI: 10.1016/j.xcrim.2024.101747.
- [38] ZHOU J, BAI X, CHEN Y, et al. First–in–class PD–1/IL–2 bispecific antibody IBI363 in patients (Pts) with advanced immunotherapy–treated non–small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(13): 8509. DOI: 10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.8509.
- [39] COUSIN S, BELLERA C A, GUÉGAN J P, et al. Evaluation of the combination of regorafenib + avelumab in patients with non–small cell lung cancer without oncogenic addiction: the phase II REGOMUNE study [J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(13): 8549. DOI: 10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.8549.
- [40] JANKOWSKI T, CSÖSZI T, URBAN L, et al. Phase 2 study of telomere–targeting agent THIO sequenced with cemiplimab in third–line immune checkpoint inhibitor–resistant advanced NSCLC: evaluation of overall survival (OS) [J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(13): 8585. DOI: 10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.8585.
- [41] ZHANG J, PAN Y Y, SHI Q, et al. Paclitaxel liposome for injection (Lipusu) plus cisplatin versus gemcitabine plus cisplatin in the first–line treatment of locally advanced or metastatic lung squamous cell carcinoma: a multicenter, randomized, open–label, parallel controlled clinical study [J]. *Cancer Commun*, 2022, 42(1): 3–16. DOI: 10.1002/cac2.12225.
- [42] SHI M, GU A, TU H, et al. Comparing nanoparticle polymeric micellar paclitaxel and solvent–based paclitaxel as first–line treatment of advanced non–small–cell lung cancer: an open–label, randomized, multicenter, phase III trial [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(1): 85–96. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.10.479.
- [43] CHEN Y L, CHANG M C, CHENG W F. Metronomic chemotherapy and immunotherapy in cancer treatment [J]. *Cancer Lett*, 2017, 400: 282–292. DOI: 10.1016/j.canlet.2017.01.040.
- [44] LI L, TIAN Y, NIE X, et al. Efficacy and safety of metronomic oral vinorelbine combined with PD–1 inhibitors as first–line therapy in advanced non–small–cell lung cancer in elderly patients [J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(13): 8564. DOI: 10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.8564.
- [45] YAO X Y, LU Y Y, SHI S, et al. Antibody–drug conjugates (ADCs): “Smart Missiles” targeting cancer therapy [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2026, 257: 115161. DOI: 10.1016/j.

- colsurfb.2025.115161.
- [46] WANG R, HU B, PAN Z, et al. Antibody–drug conjugates (ADCs): current and future biopharmaceuticals [J]. *J Hematol Oncol*, 2025, 18(1): 51. DOI: 10.1186/s13045–025–01704–3.
- [47] GÉRAUD A, GOUGIS P, DE NONNEVILLE A, et al. Pharmacology and pharmacokinetics of antibody–drug conjugates, where do we stand?[J] *Cancer Treat Rev*, 2025, 135: 102922. DOI: 10.1016/j.ctrv.2025.102922.
- [48] ZHOU L, LU Y, LIU W, et al. Drug conjugates for the treatment of lung cancer: from drug discovery to clinical practice [J]. *Exp Hematol Oncol*, 2024, 13(1): 26. DOI: 10.1186/s40164–024–00493–8.
- [49] BLAIR H A. Telisotuzumab vedotin: first approval [J]. *Drugs*, 2025, 85(9): 1171–1176. DOI:10.1007/s40265–025–02210–z.
- [50] DRAGO J Z, MODI S, CHANDARLAPATY S. Unlocking the potential of antibody–drug conjugates for cancer therapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(6): 327–344. DOI: 10.1038/s41571–021–00470–8.
- [51] JIANG X, NABIL W NNIK, ZE Y F, et al. Unlocking natural potential: antibody–drug conjugates with naturally derived payloads for cancer therapy [J]. *Phytother Res*, 2025, 39(2): 789–874. DOI: 10.1002/ptr.8407.
- [52] FANG W, WANG Q, CHENG Y, et al. Sacituzumab tirumotecan (sac–TMT) in combination with tagitanlimab (anti–PD–L1) in first–line (1L) advanced non–small–cell lung cancer (NSCLC): non–squamous cohort from the phase II OptiTROP–Lung01 study [J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(13): 8529. DOI: 10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.8529.
- [53] HONG S D, WANG Q M, CHENG Y, et al. First–line sacituzumab tirumotecan with tagitanlimab in advanced non–small–cell lung cancer: a phase 2 trial [J]. *Nat Med*, 2025. DOI: 10.1038/s41591–025–03883–5. DOI: 10.1038/s41591–025–03883–5.
- [54] WANG D Y, YIN F, LI Z G, et al. Current progress and remaining challenges of peptide–drug conjugates (PDCs): next generation of antibody–drug conjugates (ADCs)? [J]. *J Nanobiotechnology*, 2025, 23(1): 305. DOI: 10.1186/s12951–025–03277–2.
- [55] REN S J, XIONG X X, YOU H, et al. The combination of immune checkpoint blockade and angiogenesis inhibitors in the treatment of advanced non–small cell lung cancer [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 689132. DOI: 10.3389/fimmu.2021.689132.
- [56] LU J, LUO Y, RAO D, et al. Myeloid–derived suppressor cells in cancer: therapeutic targets to overcome tumor immune evasion [J]. *Exp Hematol Oncol*, 2024, 13(1): 39. DOI: 10.1186/s40164–024–00505–7.
- [57] GUELF I S, HODIVALA–DILKE K, BERGERS G. Targeting the tumour vasculature: from vessel destruction to promotion [J]. *Nat Rev Cancer*, 2024, 24(10): 655–675. DOI: 10.1038/s41568–024–00736–0.
- [58] SOCINSKI M A, JOTTE R M, CAPPUZZO F, et al. Atezolizumab for first–line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(24): 2288–2301. DOI: 10.1056/NEJMoa1716948.
- [59] GAO J, XU Y, LIU Y, LIANG L, et al. Update on real–world efficacy of anlotinib in non–small cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41: e21173–e21173. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.e21173.
- [60] HAN B, LI K, YANG R, et al. CAMPASS: Benmelstobart in combination with anlotinib vs pembrolizumab in the first–line treatment of advanced non–small cell lung cancer (aNSCLC): a randomized, single–blind, multicenter phase 3 study [J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43: LBA8502. DOI: 10.1200/JCO.2025.43.17_suppl.LBA8502.
- [61] CHU T Q, ZHONG H, YU Z, et al. Efficacy and safety of first–line sintilimab plus anlotinib versus chemotherapy for metastatic non–small cell lung cancer: a phase II , open–label, randomized controlled trial [J]. *Cancer Commun*, 2025, 45(4): 442–455. DOI: 10.1002/cac2.12654.
- [62] ZHANG J W, JOSHUA A M, LI Y, et al. Targeted therapy, immunotherapy, and small molecules and peptidomimetics as emerging immunoregulatory agents for melanoma [J]. *Cancer Lett*, 2024, 586: 216633. DOI: 10.1016/j.canlet.2024.216633.
- [63] MESHULAMI N, TAVOLACCI S, DE MIGUEL–PEREZ D, et al. Predictive capability of PD–L1 protein expression for patients with advanced NSCLC: any differences based on histology? [J]. *Clin Lung Cancer*, 2023, 24(5): 401–406. DOI: 10.1016/j.clcc.2023.03.014.
- [64] DUAN Z H, YANG D D, YUAN P, et al. Advances, opportunities and challenges in developing therapeutic cancer vaccines [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2024, 193: 104198. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2023.104198.
- [65] THEELEN W, PEROL M, CUPPENS K, et al. Abstract CT021: Preliminary clinical results of a therapeutic cancer vaccine PDC*lung01 in combination with anti–PD–1 in patients (pts) with stage IV NSCLC [J]. *Cancer Res*, 2024, 84 (7_Supplement): CT021. DOI: 10.1158/1538–7445.Am2024–ct021.
- [66] TRUONG C S, YOO S Y. Oncolytic vaccinia virus in lung cancer vaccines [J]. *Vaccines (Basel)*, 2022, 10(2): 240. DOI: 10.3390/vaccines10020240.
- [67] AGGARWAL C, STERMAN D, MALDONADO F, et al. CAN–2409 plus prodrug with standard of care immune checkpoint inhibitor for patients with stage III/IV NSCLC [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(11): TPS9162. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.TPS9162.
- [68] AGGARWAL C, STERMAN D, ALES I E R, et al. Overall survival after treatment with CAN–2409 plus valacyclovir in combination with continued ICI in patients with stage III/IV NSCLC with an inadequate response to ICI [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(12): 8634. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.8634.
- [69] SHALHOUT S Z, MILLER D M, EMERICK K S, et al. Therapy with oncolytic viruses: progress and challenges [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(3): 160–177. DOI: 10.1038/s41571–022–00719–w.
- [70] JIANG N, YANG Z Y, MIAO H L, et al. Recent advances in universal chimeric antigen receptor T cell therapy [J]. *J Hematol Oncol*, 2025, 18(1): 82. DOI:10.1186/s13045–025–01737–8.
- [71] ZHAO S, ZHAO H Y, YANG W W, et al. The next generation of immunotherapies for lung cancers [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2025, 22(8): 592–616. DOI:10.1038/s41571–025–01035–9.
- [72] SPIGEL D R, MURTHY H, CHUMSRI S, et al. Phase I study of LYL797, a ROR1–targeted CAR T–cell therapy with genetic and epigenetic reprogramming for the treatment of advanced solid tumors [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33: S896. DOI:

- 10.1016/j.annonc.2022.07.903.
- [73] LIU H P, MA Y X, YANG C P, et al. Severe delayed pulmonary toxicity following PD-L1-specific CAR-T cell therapy for non-small cell lung cancer [J]. *Clin Transl Immunol*, 2020, 9(10): e1154. DOI: 10.1002/cti2.1154.
- [74] WEI S, GUO J, BAI X, et al. Hypoxia-responsive CEA CAR-T cells therapy for relapsed or refractory non-small cell lung cancer: a single-arm, open-label, phase I trial [J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43: 8517-8517. DOI: 10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.8517.
- [75] MULVEY A, TRUEB L, COUKOS G, et al. Novel strategies to manage CAR-T cell toxicity [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2025, 24(5): 379-397. DOI: 10.1038/s41573-024-01100-5.
- [76] SCHROEDER T, MARTENS T, FRANSECKY L, et al. Management of chimeric antigen receptor T (CAR-T) cell-associated toxicities [J]. *Intensive Care Med*, 2024, 50(9): 1459-1469. DOI: 10.1007/s00134-024-07576-4.

校稿: 刘颖 王娟

本文引用格式: 王智, 董晓荣. 驱动基因阴性晚期 NSCLC 治疗新药物新方向[J]. *肿瘤药学*, 2025, 15(5): 572-581. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.05.02.

Cite this article as: WANG Zhi, DONG Xiaorong. New drug and new direction for the treatment of advanced NSCLC with negative driver genes [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2025, 15(5): 572-581. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.05.02.