

PD-1/PD-L1 抑制剂在晚期 NSCLC 免疫治疗中的应用研究进展

包晓燕 陈飞 金铁峰 高文仓

【摘要】 相关研究表明,程序性死亡分子-1(PD-1)及其配体(PD-L1)抑制剂在晚期非小细胞肺癌(NSCLC)免疫治疗方面具有良好的临床效果。CheckMate 017/057、KEYNOTE001/010、OAK、PACIFIC 等研究为 PD-1/PD-L1 抑制剂对晚期 NSCLC 患者一二线治疗奠定了基础;基于 CheckMate078 研究,首个 PD-1 抑制剂 Nivolumab 在国内上市。PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗、分子靶向治疗、免疫治疗和其他方式,在综合治疗方面具有“1+1>2”的优势。本文就常用的 PD-1/PD-L1 抑制剂在晚期 NSCLC 免疫治疗中的应用研究进展作一综述。

【关键词】 PD-1 PD-L1 非小细胞肺癌 免疫治疗

2015 年中国肺癌新发病例 73.3 万,病死病例 61.0 万,其发病率和病死率均居恶性肿瘤首位^[1]。肺癌患者中,约 80% 为非小细胞肺癌(NSCLC),70% 的患者在确诊时已处于晚期,往往失去手术治疗的机会^[1]。晚期 NSCLC 的治疗仍以化疗为主,但化疗引起的毒性反应在一定程度上限制了其广泛应用。分子靶向药物具有高精度的特点,临床上效果较好,但治疗靶点阴性患者的远期生存率仍然较低^[2]。随着科技的进步,肿瘤免疫治疗成为目前抗肿瘤研究领域的重要方向之一。其中程序性死亡分子-1(PD-1)及其配体(PD-L1)抑制剂颇受关注,有望开启肿瘤治疗的新模式。笔者就 PD-1/PD-L1 抑制剂在晚期 NSCLC 免疫治疗中的应用研究进展作一综述。

1 PD-1/PD-L1

PD-1 是免疫细胞的共抑制分子之一,隶属于 T 细胞受体 CD28 家族,为 I 型跨膜蛋白;其胞外区由 1 个单一的 IgV 样域组成,胞质区包含 1 个免疫受体酪氨酸抑制基序和 1 个免疫受体酪氨酸转化基序^[3]。在外周,PD-1 广泛表达于活化的 CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、B 细胞、单核细胞及树突状细胞表面,参与自身免疫耐受^[3-4]。

PD-1 有 2 种配体,即 PD-L1 和 PD-L2^[5]。PD-L1 是负性共刺激分子,主要表达于肿瘤细胞上,也可表达于多种细胞表面^[6-7]。PD-L2 的结构与 PD-L1 相似,但它表达范围小,对 PD-1/PD-L1/PD-L2 信号通路的调节远不及 PD-L1;因此,目前研究主要集中在 PD-1/PD-L1 相互作用上。在 PD-1 与 PD-L1 或 PD-L2 结合后,受抗原受体信号转导,使得 PD-1 胞质区 2 个酪氨酸信号基序磷酸化,最终使效应 T 细胞处于无能状态或凋亡^[8-9]。

2 PD-1/PD-L1 抑制剂与肿瘤逃逸机制

研究发现,PD-L1 作为负性共刺激分子,高表达于多种肿瘤细胞表面(如黑色素瘤、NSCLC、卵巢癌、肾细胞癌等),提示与肿瘤的免疫逃逸有关^[10-11]。具体机制有以下几点:PD-L1 可以通过上调表面 Fas 配体及分泌大量 IL-10 来促进 CD8⁺ 细胞毒性 T 淋巴细胞的凋亡^[12]。PD-1 通过抑制细胞周期蛋白依赖性激酶 2 对 Sma 及 Mad 相关蛋白 3 的磷酸化促进 T 细胞向调节性 T 细胞分化,同时作用于 Ras 通路,放大调节性 T 细胞的免疫抑制作用^[13]。肿瘤上皮细胞-间充质转化与肿瘤侵袭、转移和抗凋亡的特性有关;Cao 等^[14]发现小鼠皮肤癌模型 PD-L1 表达会降低肿瘤细胞上皮钙黏蛋白含量,加快肿瘤上皮细胞-间充质转化和上皮细胞癌变的进展,促进肿瘤细胞的免疫逃逸。此外,PD-1/PD-L1 通过影响 T 细胞能量代谢、诱导细胞毒性 T 淋巴细胞转变为功能耗竭型 T 细胞为肿瘤细胞的免疫逃逸提供条件^[15]。因此,PD-1/PD-L1 抑制剂可以通过多种途径发

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.2.2018-1382

作者单位:310053 杭州,浙江中医药大学第二临床医学院临床医学专业(包晓燕、陈飞、金铁峰);浙江中医药大学附属第二医院肿瘤科(高文仓)

通信作者:高文仓,E-mail:956318886@qq.com

挥 T 细胞对抗肿瘤的免疫效应。

3 PD-1/PD-L1 抑制剂的现状

PD-1/PD-L1 抑制剂相继被 FDA、欧盟、日本批准用于黑色素瘤、NSCLC、肾癌、膀胱癌等肿瘤治疗。目前

美国 FDA 批准上市的 PD-1/PD-L1 抑制剂有 5 种药物,见表 1。国内首个 PD-1 抑制剂 Nivolumab 于 2018 年 6 月获 CFDA 批准上市。目前国内多项治疗肺癌的 PD-1/PD-L1 抑制剂研究已进入Ⅲ期临床试验;多家药企 PD-1 药物的上市申请尚处于审评、审批阶段。

表 1 美国 FDA 批准上市的 PD-1/PD-L1 抑制剂

类型	药物(商品名)	生产商	规格	申请号
PD-1 抑制剂	Nivolumab*(Opdivo)	美国百时美施贵宝	100mg/10ml	125527
			40mg/4ml	125527/125554
PD-L1 抑制剂	Pembrolizumab(Keytruda)	美国默沙东	50mg	125514
	Durvalumab(Imfinzi)	英国阿斯利康	50mg/ml	761069
	Atezolizumab(Tecentriq)	美国罗氏	1200mg/20ml	761041/761034
	Avelumab [△] (Bavencio)	美国默沙东/辉瑞	20mg/ml	761078/761049

注:*国内 CFDA 批准用于 NSCLC 的治疗;[△]尚未批准用于 NSCLC 的治疗

4 PD-1/PD-L1 抑制剂在 NSCLC 治疗中的应用

4.1 PD-1/PD-L1 抑制剂单药应用

4.1.1 Nivolumab 基于 CheckMate-017、CheckMate-057 这 2 项Ⅲ期临床试验结果(比较 Nivolumab 与多西他赛),美国 FDA 于 2015 年先后批准 Nivolumab 用于治疗进展的鳞癌型和非鳞癌型晚期 NSCLC 患者的二线治疗^[16-17]。随访至今,最新数据显示 Nivolumab 能给患者持续的生存获益,进一步巩固其在二线治疗中的优势地位^[18]。CheckMate-017、CheckMate-057 这 2 项研究主要针对西方人群,那么东亚人群呢?吴一龙团队在中国开展的Ⅲ期临床研究(CheckMate-078)解答了这一问

题。据今年 4 月份美国癌症研究协会会议上口头公布的结果,Nivolumab 在耐受性和安全性方面与 CheckMate-017、CheckMate-057 研究结果一致,见表 2^[19]。CheckMate-078 临床试验阳性结果证实,Nivolumab 对东亚人群也有效果且安全性较好;其亚组研究结果显示,Nivolumab 对不同肿瘤组织学类型和 PD-L1 表达水平的患者都有效果^[19]。这有望开启中国肺癌免疫治疗的新时代。

在 Nivolumab 进军一线治疗的路上,Ⅲ期临床试验(CheckMate-026)显示 Nivolumab 对患者生存的改善并不优于标准化疗^[20]。如何使 Nivolumab 达到最大的临床获益,未来仍需进一步研究。

表 2 已上市 PD-1/PD-L1 抑制剂相关Ⅲ期临床试验结果

临床试验	药物	适应证	客观缓解率(%)		总生存期 / 无进展生存期(月)			1 年生存率(%)		3~4 级不良事件发生率(%)	
			试验组	对照组	试验组	对照组	HR 值	试验组	对照组	试验组	对照组
CheckMate-017	Nivolumab	鳞癌型 NSCLC	20.0	8.8	9.2/-	6.0/-	0.59	42.2	24.3	7.0	55.0
CheckMate-057	Nivolumab	非鳞癌型 NSCLC	19.0	12.0	12.2/-	9.4/-	0.73	51.0	39.0	10.0	54.0
CheckMate-078	Nivolumab	鳞癌型、非鳞癌型 NSCLC	17.0	4.0	12.0/-	9.6/-	0.68	-	-	10.0	47.0
KEYNOTE-024	Pembrolizumab	PD-1 ≥ 50%、无 EGFR/ALK 突变 NSCLC	44.8	27.8	-/10.3	14.5/6.0	0.50	61.2	43.0	26.0	51.0
KEYNOTE-021	Pembrolizumab	非鳞癌型 NSCLC	55.0	29.0	-/13.0	-/8.9	0.53	-	-	39.0	26.0
OAK	Atezolizumab	鳞癌型、非鳞癌型 NSCLC	13.6	13.4	13.8/-	9.6/-	0.74	55.0	41.0	15.0	43.0
PACIFIC	Durvalumab	Ⅲ期不可切除 NSCLC	28.4	16.0	-/16.8	-/5.6	0.52	72.8	56.1	29.9	26.1

注:试验组是指含试验药物组;对照组是指不含试验药物组(详见相关临床试验);-表示相关数据未成熟

4.1.2 Pembrolizumab KEYNOTE-001 临床试验首次证实了 Pembrolizumab 对 NSCLC 的疗效,并发现其疗效与 PD-L1 表达水平有关^[21]。基于该结果,2015 年 10 月美国 FDA 通过了“Pembrolizumab 用于二线治疗 PD-L1

阳性(≥1%)且在含铂化疗期间或之后发生疾病进展的转移性 NSCLC 患者”的快速审批^[22]。KEYNOTE-010 临床试验首次将 PD-L1 表达作为预测 Pembrolizumab 疗效的指标,并肯定了其预测价值^[23]。在 KEYNOTE-024

临床试验中,学者评价了 Pembrolizumab 一线治疗效果,并与化疗进行比较^[24]。美国国立综合癌症网络指南推荐 Pembrolizumab 用于 PD-L1 阳性($\geq 50\%$)转移性 NSCLC 的一线用药^[25]。可见,Pembrolizumab 在一线、二线治疗中均有一定优势,可为临床治疗提供更灵活的选择方式;也为先免疫再序贯化疗的治疗顺序提供了依据。

4.1.3 Atezolizumab 基于全球性的Ⅲ期 OAK 临床试验结果^[26],2016 年 10 月美国 FDA 批准 Atezolizumab 用于治疗多线治疗失败的转移性 NSCLC 患者,其疗效及安全性较好,且不受组织类型及 PD-L1 表达的影响。在 PD-L1 $\geq 1\%$ 的人群中,试验组中位生存期延长了 5.4 个月(15.7 个月 vs 10.3 个月);在 PD-L1 低表达或不表达患者中,中位生存期延长了 3.7 个月(12.6 个月 vs 8.9 个月);鳞癌型与非鳞癌型 NSCLC 患者有着相似的生存获益。有学者对日本患者进行亚组分析,也得出了相似的结果^[27]。但是,Atezolizumab 对我国患者的临床获益情况,目前尚缺乏相关研究。

4.1.4 Durvalumab 在全球范围内,约 30%的 NSCLC 患者为Ⅲ期;对于Ⅲ期不可切除 NSCLC 患者,目前延缓疾病进展的策略是放化疗。2017 年欧洲肿瘤内科学会会议报告了Ⅲ期临床研究 PACIFIC 的结果^[28]:试验组无进展生存期较对照组延长 11.2 个月,不良事件发生率升高不明显。日前,美国 FDA 批准 Durvalumab 可用于治疗不可切除、接受放化疗后疾病未进展的Ⅲ期 NSCLC,该免疫治疗药物是延缓 NSCLC 进展的第一种药物。由于 89%的Ⅲ期 NSCLC 患者肿瘤会进展并发生转移,这一延缓疾病进展的治疗显得弥足珍贵。

4.2 PD-1/PD-L1 抑制剂联合其他药物应用

4.2.1 PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗 基于 KEYNOTE-021 临床试验结果^[29],2017 年 5 月美国 FDA 批准了 Pembrolizumab 联合培美曲塞+卡铂用于既往未经治疗、无突变的晚期非鳞癌型 NSCLC 患者的一线治疗,将肺癌的免疫治疗带入联合化疗的全新治疗模式。虽然该研究入组例数较少,3 级以上不良事件发生率有所升高,获批也存在争议,但后续Ⅲ期临床试验 KEYNOTE-189、KEYNOTE-407 均得出 Pembrolizumab 联合化疗较单纯化疗提高接近 1 倍的客观缓解率(58.4% vs 35.0%)^[30-31]。关于 Atezolizumab 联合化疗一线治疗晚期鳞癌型 NSCLC 患者的 IMPower131 临床试验中期分析结果于 2018 年 6 月美国临床肿瘤学会会议上公布,其效果值得肯定^[32]。联合化疗能减少 29%的疾病恶化或病死风险,1 年无进展生存率增加 1 倍(24.7% vs 12.0%),且在各亚组中均能观察到,包括 PD-L1 表达阴性肿瘤

和肝转移患者;总生存期数据尚未成熟;在安全性方面,与单药治疗的已知风险一致。从亚组来看,PD-1 高表达患者的获益相对呈阶梯式升高,提示虽然联合治疗效果总体上优于单药化疗,但真正从中获益的仍是 PD-L1 高表达的患者。因此,准确选择高获益人群很重要。

4.2.2 PD-1/PD-L1 抑制剂联合免疫治疗 自双免疫阻断模式分别于 2011、2017 年被美国 FDA 批准用于恶性黑色素瘤和肾细胞癌后,该模式在肺癌治疗方面的研究也不断展开。目前,双免疫阻断的主要模式有 PD-1/PD-L1 抑制剂联合细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗-4 抑制剂、PD-1/PD-L1 抑制剂联合肺癌疫苗;但尚无 PD-1/PD-L1 抑制剂联合 PD-1/PD-L1 抑制剂的研究^[33]。由于 PD-L1 与细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗-4 分别作用于免疫调节的活化及效应阶段^[34],所以同时阻断这 2 个关键点,可能会带来意想不到的效果。CheckMate 227 临床试验对 Nivolumab 联合 Ipilimumab 与化疗对 NSCLC 患者的疗效进行了比较,目前报道的主要数据显示,该联合方式的安全性较高,对高肿瘤负荷患者的疗效尤为突出;同时发现 PD-L1 表达水平与高肿瘤负荷状态无关^[35]。

4.2.3 PD-1/PD-L1 抑制剂联合分子靶向药物 约 50%的亚裔 NSCLC 患者存在表皮生长因子受体(EGFR)基因的突变^[36]。该基因突变能上调肺癌细胞 PD-L1 的表达,而 PD-1/PD-L1 抑制剂能明显降低突变肺癌细胞 PD-L1 的表达,降低其生存能力^[37-38]。这为 PD-1/PD-L1 抑制剂联合 EGFR-酪氨酸激酶抑制剂治疗肺癌提供了思路。一项关于 Nivolumab 联合厄洛替尼治疗晚期 NSCLC 患者的 I 期临床研究 NCT01454102 中期数据表明联合治疗有效^[39]。值得思考的是,若 EGFR-酪氨酸激酶抑制剂下调了 PD-L1 表达,那么联合 PD-1/PD-L1 抑制剂能否达到“1+1 $\geq$ 2”的效果?血管内皮生长因子通路不仅促进了肿瘤血管生成,还通过传递抑制性免疫信号促使肿瘤细胞的免疫逃避。贝伐珠单抗可以通过逆转血管内皮生长因子介导的免疫抑制,增加 Atezolizumab 活化的 T 细胞杀伤肿瘤的效应。Ⅲ期临床试验 IMpower150 评估了 Atezolizumab+化疗(卡铂和紫杉醇)联合或不联合贝伐珠单抗(B、C 组)对初治Ⅳ期非鳞 NSCLC 的疗效和安全性,还对入组患者进行了治疗标本活检^[40]。从今年美国临床肿瘤学会更新数据来看,在野生型(ITT-WT 型)患者中,B 组总生存期优于 C 组(19.2 个月 vs 14.7 个月,HR=0.78);A 组(贝伐珠单抗+化疗)较 C 组的总生存期延长,但差异无统计学意义;且 PD-L1 高表达及肝转移患者获益明显;在 EGFR+/间变淋巴瘤激酶(ALK)+患者中,B 组无进展生存期优于 C 组(9.7

个月 vs 6.1 个月, $HR=0.59$), 中位总生存期有望延长 12.5 个月^[40]。目前关于免疫联合一线治疗的临床研究大多排除了 EGFR+/ALK+ 患者, 而 IMpower150 临床研究对 EGFR+/ALK+ 患者进行了疗效分析, 是一大特色; 但这类患者是否适合一线免疫治疗, 有待更多研究进行探索。

5 免疫治疗标志物

PD-1/PD-L1 抑制剂在治疗 NSCLC 方面取得了一定的成功; 但有研究表明在未经选择的患者中, 仅 20% 对治疗产生反应^[41]。因此, 准确选择对 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗有反应的患者至关重要, 且在开发与 PD-1/PD-L1 抑制剂联合治疗方面更为重要。PD-L1 表达和高肿瘤负荷是目前较为确定的标志物, 但它们不稳定, 都是不完美的预测因素。目前对 TIM-3、LAG-3、TIGIT、TILs 等能否作为标志物, 正在探索研究中。

6 小结

免疫治疗已成为备受关注的肿瘤治疗手段之一, 也成为许多晚期肿瘤患者的希望。越来越多证据支持 PD-1/PD-L1 抑制剂在肺癌治疗方面的效果。总的来说, PD-1/PD-L1 抑制剂单药在二线治疗方面明显优于标准化疗, 已成为一线化疗失败晚期 NSCLC 的标准治疗方案。在一线治疗方面, Pembrolizumab 较其他药物略胜一筹; Durvalumab 是唯一可以延缓肺癌进展的免疫药物。在联合治疗方面, PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗的优势明显, 联合靶向治疗大有前景, 双免疫阻断模式对高肿瘤负荷患者的疗效最明显, 其他免疫联合有待更多研究进行探索。PD-1/PD-L1 抑制剂的不良反应较少, 但免疫相关不良反应要引起注意, 应及时识别并处理以降低风险。此外, 寻找最佳的生物标志物来筛选获益人群是目前最有意义的工作, 也是指导晚期 NSCLC 患者精准、个体化治疗的先决条件。

7 参考文献

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87–108.
- [2] Li DJ, Xia L, Chen M, et al. MiR-133b, a particular member of myomiRs, coming into playing its unique pathological role in human cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(30): 50193–50208. DOI:10.18632/oncotarget.16745.
- [3] Remon J, Chaput N, Planchard D. Predictive biomarkers for programmed death-1/programmed death ligand immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer[J]. Curr Opin Oncol, 2016, 28(2): 122–129.
- [4] Bour JH, Eesensten JH, Martinez LM, et al. Intrinsic and extrinsic control of peripheral T-cell tolerance by costimulatory molecules of the CD28 B7 family[J]. Immunol Rev, 2011, 241(1): 180–205.
- [5] Pedoeem A, Azoulay AI, Strazza M, et al. Programmed death-1 pathway in cancer and autoimmunity[J]. Clin Immunol, 2014, 153(1): 145–152.
- [6] Mahoney KM, Freeman GJ, Mcdermott DF. The next immune-checkpoint inhibitors: PD-1/PD-L1 blockade in melanoma[J]. Clin Ther, 2015, 37(4): 764–782.
- [7] Hatam LJ, Devoti JA, Rosenthal DW, et al. Immune suppression in premalignant respiratory papillomas: enriched functional CD4+ Foxp3+ regulatory T cells and PD-1/PD-L1L2 expression[J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(7): 1925–1935.
- [8] Kaufman HL, Russell J, Hamid O, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: A multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(10): 1374–1385.
- [9] Sidaway P. Avelumab effective against Merkel-cell carcinoma[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2016, 13(11): 652.
- [10] Kotsakis A, Georgoulas V. Avelumab, an anti-PD-L1 monoclonal antibody, shows activity in various tumour types [J]. Lancet Oncol, 2017, 2(17): 1470–2045.
- [11] Boyerinas B, Jochems C, Fantini M, et al. Antibody-dependent cellular cytotoxicity activity of a novel anti-PD-L1 antibody avelumab(MSB0010718C) on human tumor cells[J]. Cancer Immunol Res, 2015, 3(10): 1148–1157. DOI:10.1158/2326-6066.
- [12] Chen K, Huang HT, Hang WJ, et al. Effects of lung cancer cell-associated B7-H1 on T-cell proliferation in vitro and in vivo[J]. Braz J Med Biol Res, 2016, 49(7): e5263. DOI:10.1590/1414431X20-165263.
- [13] Sujata P, Shuxian H, Wen SS, et al. The PD-1: PD-L1 pathway promotes development of brainresident memory T cells following acute viral encephalitis[J]. J Neuroinflammation, 2017, 14: 82. DOI:10.1186/s12974-017-0860-3.
- [14] Cao YJ, Zhang L, Kamimura, et al. B7-H1 overexpression regulates Epithelial-Mesenchymal transition and accelerates carcinogenesis in skin[J]. Cancer Res, 2011, 71(4): 1235–1243.
- [15] Michalek RD, Gerriets VA, Jacobs SR, et al. Cutting edge: distinct glycolytic and lipid oxidative Metabolic programs are essential for effector and regulatory CD4+ T cell subsets[J]. J Immunol, 2011, 186(6): 3299–3303.
- [16] 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.
- [17] Borghaei H, Paz-area 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.
- [18] Vokes EE, Ready N. Nivolumab versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer CheckMate 017 and CheckMate 057: 3-year update and outcomes in patients with liver metastases [J]. Annals of Oncology, 2018, 29(4):

- 959-965.
- [19] Wu YL, Lu S. Nivolumab versus docetaxel in a predominantly Chinese patient population with previously treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): results of the phase 3 CheckMate 078 study[EB/OL]. <http://www.abstractsonline.com/pp8/#!/4562/presentation/11148>.
 - [20] Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(25): 2415-2426.
 - [21] Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of nonsmall-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(21): 2018-2028.
 - [22] Kang SP, Gergich K, Lubiniecki GM, et al. Pembrolizumab KEYNOTE-001: an adaptive study leading to accelerated approval for two indications and a companion diagnostic[J]. *Annals of Oncology*, 2017, 28(6):1388.
 - [23] Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer(KEYNOTE-010):a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10027):1540-1550.
 - [24] Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): A multicenter, international, randomised, open-label phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(12):1600-1609.
 - [25] Hanna N, Johnson D, Temin S, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(30):3484-3515.
 - [26] Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): A phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10066):255-265.
 - [27] Hida T, Kaji R, Satouchi M, et al. Atezolizumab in Japanese Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Subgroup Analysis of the Phase 3 OAK Study[J]. *Clin Lung Cancer*, 2018, 19(4):e405-e415. DOI:10.1016/j.clcc.2018.01.004.
 - [28] 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.
 - [29] Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: A randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(11): 1497-1508.
 - [30] Gandhi L, Rodríguez-Abreu D. KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus Chemo therapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378:2078-2092. DOI: 10.1056/NEJMoa 1801005.
 - [31] Luis G, Paz-Ares, Alexander L, et al. Phase 3 study of carboplatin-paclitaxel/nab-paclitaxel (Chemo) with or without pembrolizumab(Pembro) for patients (Pts) with metastatic squamous (Sq) non-small cell lung cancer (NSCLC)[EB/OL]. http://abstracts.asco.org/214/AbstView_214_228023.html.
 - [32] Jotte R, Cappuzzo F. IMpower131: Primary PFS and safety analysis of a randomized phase III study of atezolizumab+carboplatin+paclitaxel or nab-paclitaxel vs carboplatin+nab-paclitaxel as 1L therapy in advanced squamous NSCLC [EB/OL]. http://abstracts.asco.org/214/AbstView_214_214607.html.
 - [33] vander Burg SH, Arens R, Ossendorp F, et al. Vaccines for established cancer: Overcoming the challenges posed by immune evasion[J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(4): 219-233.
 - [34] D'Angelo SP, Larkin J, Sosman JA, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Alone or in Combination With Ipilimumab in Patients With Mucosal Melanoma: A Pooled Analysis[J]. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2017, 35(2): 226-235.
 - [35] 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. DOI:10.1056/NEJMoa1801946. [Epub ahead of print]
 - [36] Shim HS, Lee DH, Park EJ, et al. Histopathologic characteristics of lung adenocarcinomas with epidermal growth factor receptor mutations in the International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society lung adenocarcinoma classification [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2011, 135(10):1329-1334.
 - [37] Lin K, Cheng J, Yang T, et al. EGFR-TKI down-regulates PD-L1 in EGFR mutant NSCLC through inhibiting NF- κ B[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 463(1/2): 95-101.
 - [38] Akbay EA, Koyama S, Carretero J, et al. Activation of the PD-1 pathway contributes to immune escape in EGFR-driven lung tumors[J]. *Cancer Discov*, 2013, 3(12): 1355-1363.
 - [39] Hellmann MD, Rizvi NA, Goldman JW, et al. Nivolumab plus ipilimumab as firstline treatment for advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 012): results of an openlabel, phase 1, multicohort study[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(1):31-41. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30624-6.
 - [40] Kowanetz M, Genentech, Roche MA. et al. IMpower150: Efficacy of atezolizumab(atezo) plus bevacizumab (bev) and chemotherapy (chemo) in 1L metastatic nonsquamous NSCLC (mNSCLC) across key subgroups[EB/OL]. <http://www.abstractsonline.com/pp8/#!/4562/presentation/11130>.
 - [41] Cyriac G, Gandhi L. Emerging biomarkers for immune checkpoint inhibition in lung cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2018.DOI: 10.1016/j.semcancer. [Epub ahead of print]

(收稿日期:2018-05-30)

(本文编辑:陈丹)