

PD-1/PD-L1 免疫抑制剂在非小细胞肺癌免疫治疗中的研究进展

吴柳盛^{1,2}, 刘继先¹, 乌 达¹, 栾昕宇¹, 罗瑞星^{1,2}, 侯清华¹, 刘林壮^{1,2},
吴定旺¹, 徐鹏程¹, 李小强¹

(1. 安徽医科大学北大深圳医院临床学院, 北京大学深圳医院, 广东 深圳 518036;

2. 安徽医科大学研究生学院, 安徽 合肥 230032)

摘要:近年来免疫检查点领域研究进展迅速, 众多新药相继出现, 其中包括程序性细胞死亡蛋白 1(programmed cell death protein 1, PD-1)单抗 Pembrolizumab 和 Nivolumab, 程序性细胞死亡蛋白配体 1(programmed cell death protein ligand 1, PD-L1)单抗 Atezolizumab。免疫检查点 PD-1/PD-L1 抑制剂给 EGFR 突变阳性非小细胞肺癌患者带来更多的生存获益, 正逐渐改变国内外 EGFR 突变阳性晚期非小细胞肺癌的治疗模式。全文对 PD-1/PD-L1 为靶向的肿瘤免疫治疗在晚期 EGFR 突变阳性非小细胞肺癌患者治疗中的研究进展进行综述。

关键词:PD-1/PD-L1; 免疫检查点抑制剂; 肿瘤免疫治疗; 非小细胞肺癌

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2021)09-0710-06

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2021.09.B003

Research Progress on Application of PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint Blocker Tumor Immunotherapy to Inhibit Signaling Pathways in Non-small Cell Lung Cancer

WU Liu-sheng^{1,2}, LIU Ji-xian¹, WU Da¹, LUAN Xin-yu¹, LUO Rui-xing^{1,2},
Hou Qing-hua¹, LIU Lin-zhuang^{1,2}, WU Ding-wang¹, XU Peng-cheng¹, LI Xiao-qiang¹

(1. Peking University Shenzhen Hospital, Clinical College of Anhui Medical University, Shenzhen 518036, China; 2. Department of Graduate School, Anhui Medical University, Hefei 230032, China)

Abstract: In recent years, research in the field of immune checkpoints has progressed rapidly and many new drugs have emerged, including PD-1 monoclonal antibodies: Pembrolizumab and Nivolumab, PD-L1 monoclonal antibody Atezolizumab. Immune checkpoint PD-1/PD-L1 injection brings survival and remission time to chemotherapy time for EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer patients, and it is gradually changing the EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer(NSCLC) treatment mode. Here is an overview of the progress in the treatment of non-small cell lung cancer using tumor immunotherapy implanted with the immune checkpoint PD-1/PD-L1 that inhibits the signaling pathway.

Subject words: PD-1/PD-L1; immune checkpoint blockers; tumor immunotherapy; non-small cell lung cancer

肺癌 80% 以上病理分型属于非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)。表皮生长因子受体酪氨酸酶抑制剂(epidermal growth factor receptor—tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)在治疗表皮

生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)突变阳性的 NSCLC 患者的过程中临床生存获益显著^[1]。EGFR-TKI 目前已发展到了第三代奥西替尼, 虽然奥西替尼对于一些 EGFR 罕见突变提高了疗效, 并且能够有效降低肺癌发生脑转移的风险, 但在疾病发展的后期难免出现耐药情况。另外, 传统的铂类或紫杉醇类等的化疗药物对于机体可致 3~4 级的毒副作用, 但是免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint

基金项目:广东省自然科学基金面上项目(2018A030313762); 深圳市科技计划资助项目(JCYJ20180228162607111)

通信作者:李小强, 副主任医师, 副教授, 博士后; 北京大学深圳医院胸外科, 广东省深圳市福田区莲花路 1120 号(518036); E-mail: dr.lixiaoliang@gmail.com

收稿日期:2020-10-28; **修回日期:**2021-05-27

inhibitors, ICIs)既可以保证治疗过程的安全,同时又可以提高疗效。因此其治疗 EGFR 突变阳性的晚期 NSCLC 过程中体现了重大潜在治疗价值,更为后期的 NSCLC 患者预后提供了有效的治疗方案的选择。近年来,在 NSCLC 免疫治疗领域中研发出各种新型药物,临床价值最为显著的就是免疫检查点 PD-1/PD-L1 抑制剂^[2]。目前,市场上主要有这三种新药,即 Keytruda 抑制剂、Opdivo 抑制剂和 Tecentriq 抑制剂,具有疗效佳、特异性强、口服给药等优点。美国临床肿瘤学会(ASCO)公布了免疫药物 Keytruda 和化疗对比的临床报告表明程序性细胞死亡蛋白 1(programmed cell death protein 1, PD-1)/程序性细胞死亡蛋白配体 1(programmed cell death protein ligand 1, PD-L1) 免疫检查点抑制剂的中位总生存期(overall survival, OS) 是传统化疗中位 OS 的 2 倍以上^[3]。2018 年 6 月, Opdivo 获取了我国政府的批准, 正式进入中国的医药市场, 它特别适用于具有 EGFR 阴性突变和 ALK 阴性突变的 NSCLC 患者, 同时也适用于既往曾接受过传统化疗方案后疾病进一步恶性或发生药物耐受的 NSCLC 患者^[4-5]。Tecentriq 在临床治疗方案中, 常常被用作二线药物, 其主要是针对于晚期膀胱癌^[6], 而在此之后的临床试验过程中发现该药也能够有效地延长 NSCLC 患者的生存时间。

1 PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂的生存获益

1.1 PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂的一线治疗总生存期的影响

PD-1 与 PD-L1 抑制剂在 NSCLC 的临床治疗中,能有效延长患者的 OS,改善患者预后。笔者收集整理了最新关于 PD-1 与 PD-L1 的临床试验总 OS 的数据,其中相关临床研究包括:KEYNOTE-001^[7] I 期临床试验,纳入 1 143 例年龄 ≥ 18 岁,晚期 NSCLC 患者进行第一次治疗后,OS 为 22.3 个月(95%CI: 17.1~32.3),未接受 PD-1/PD-L1 抑制剂的 NSCLC 患者为对照,其中位 OS 为 10.5 个月(95%CI: 8.6~13.2)。在 KEYNOTE-010^[8] II~III 期临床试验中,包括 1 034 例受试患者,其中 Pembrolizumab 单抗试验组 A(试验剂量为 2 mg/kg)的中位 OS 为 10.4 个月,而另一组中位 OS 为 12.7 个月。Meta 分析得出, Pem-

broilizumab(2 mg/kg)相对于多西他赛(HR=0.71,95%CI: 0.58~0.88, $P<0.01$) 和 Pembrolizumab(10 mg/kg)相对于多西他赛化疗对照(HR=0.61,95%CI: 0.49~0.75, $P<0.001$)。由此可见,PD-1 与 PD-L1 抑制剂相比与传统化疗药物,能至少提高 NSCLC III 期患者 2 个月以上的总生存期,同时适当地增加 PD-1 与 PD-L1 抑制剂的使用剂量。在 KEYNOTE-021^[9] II 期临床试验的一个多队列研究中,纳入 123 例 NSCLC 患者,采用 Pembrolizumab 单抗联合化疗方案 60 例患者中,有 55% 患者出现了不同程度的反应,而单纯化疗组 63 例患者中,有 29% 患者出现了有效(估计治疗差异 26%, 95%CI: 9%~42%, $P=0.002$)。尽管 PD-1 与 PD-L1 抑制剂在延长患者总生存期上有显著的疗效,但并非所有的 NSCLC 患者适合 PD-1 与 PD-L1 抑制剂治疗,患者的肿瘤细胞表面受体需要 PD-1 与 PD-L1 高表达才有效。在 KEYNOTE-024^[10] III 期临床试验随机对照试验中,未接受过治疗的 305 例早期 NSCLC 患者纳入研究中,而其中有 50% 以上患者的肿瘤细胞上都存在 PD-L1 高表达,并且无表皮生长因子受体基因的致敏突变。最后汇总数据发现,接受 Pembrolizumab 治疗组的中位总生存期为 30.0 个月,然而多西他赛化疗组的中位总生存期仅为 14.2 个月(95%CI: 9.8~19.0) (HR=0.63, 95%CI: 0.47~0.86)。不管早期 NSCLC 或晚期 NSCLC 患者接受化疗,其中位 OS 差异不大(OS: 8~12 个月)。

针对早期的 NSCLC 患者是否一开始就适合化疗?在 KEYNOTE-042^[11] III 期临床试验随机对照开放试验研究中,符合条件的患者为成人(≥ 18 岁),以前未经治疗的局部晚期或转移性 NSCLC 以及无致敏的 EGFR 突变或 ALK 易位,共计 1 274 例。相比之下, Pembrolizumab 组的中位 OS 值要明显高于另一组,而且在生存时间方面,也远远高于另一组的 12.2 个月, Pembrolizumab 试验组的总生存时间高达 20 个月。

在临床工作中,常常遇到晚期 NSCLC 患者在早期并无明显症状,当发现时肿瘤已在体内发生播散转移,那么 PD-1 与 PD-L1 抑制剂对于晚期发生转移的 NSCLC 患者而言,是否同样具有显著的疗效呢?在 KEYNOTE-189^[12] III 期临床试验,采用多种方式进行,比如多中心、双盲等,纳入年龄在 18 岁以上且符合组织学或细胞学检查的转移性非鳞状非小

细胞癌患者 616 例。从基线到第 21 周,与安慰剂相比,Pembrolizumab+Pemetrexed-platinum 可更好地保持 GHS/QOL 评分,其均值变化增加 1.3(95%CI:1.2~3.6)。铂类化疗减少 GHS / QOL 评分 4.0(95%CI:-7.7~0.3)。KEYNOTE-407^[13]Ⅲ期临床试验采取双盲随机对照的研究类型,纳入 559 例未接受治疗的已发生转移 NSCLC 患者。对于肿瘤细胞 PD-L1 高表达的患者,Pembrolizumab 和 Atezolizumab 表现出类似的 OS 和 PFS 增加;对于 PD-L1 低表达患者,Pembrolizumab 单抗具有更好的 OS (HR=0.43, 95%CI:0.24~0.76, $P<0.01$; HR=0.74, 95%CI:0.40~1.38, $P=0.35$)和更好的 PFS (HR=0.80, 95%CI:0.51~1.26, $P=0.33$; HR=0.46, 95%CI:0.28~0.75, $P<0.01$)。PD-1 与 PD-L1 抑制剂(Pembrolizumab 单抗)一线治疗的临床试验的总生存时间数据总结见表 1(Table 1)。

1.2 PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂客观缓解率和无进展生存期的影响

PD-1 与 PD-L1 抑制剂可以明显改善晚期 NSCLC 患者的症状,并且有相关临床试验研究表明 PD-1 与 PD-L1 抑制剂在客观反映的抑癌能力上有显著的优势,其无进展生存期(progression-free survival, PFS)也大幅度提升。相关临床试验研究包括:(1)NCT01642004^[14]随机对照试验,Nivolumab 单抗

的 ORR 为 20%,而多西紫杉醇的 ORR 为 9% ($P=0.008$)。Nivolumab 单抗治疗组的中位 PFS 可达 3.5 个月,而多西他赛组为 2.8 个月 (HR=0.62, 95%CI:0.47~0.81, $P<0.001$)。(2)在Ⅲ期 CheckMate 017^[15]临床试验中,Nivolumab (29.6±16.4)和多西他赛 (29.6±14.7) 组的基线平均正负 SD LCSS ASBI 得分相似。到第 12 周时,具有临床意义的 ASBI 评分改善的患者,使用 Nivolumab 患者为 20.0%(95%CI:13.6%~27.7%),而多西他赛化疗组为 21.9%(95%CI:15.3%~29.8%)。在第 16 周至第 54 周时,Nivolumab 的 ASBI 评分较基线有显著性改善。在第 42 周至第 84 周观察到临床上有意义的改善;但是后期的试验数据表明多西他赛未观察到 ASBI 评分较基线水平有显著性变化。数据发现,PD-1 与 PD-L1 抑制剂与传统化疗相比在远期预后方面更具有优势。(3)CheckMate 078^[16]是一项随机对照的Ⅲ期临床试验,Nivolumab 单抗治疗的 ORR 为 17%,但是多西他赛化疗组的 ORR 为 4%。(4)NCT01673867^[17]随机对照Ⅲ期临床试验中,Nivolumab 单抗的缓解率为 19%,而多西紫杉醇的缓解率为 12% ($P=0.02$)。以 PFS 角度而言,Nivolumab 单抗中位 PFS 优于多西他赛,同时 Nivolumab 试验组凭借 19% 的生存率远超多西他赛的 8% 生存率。PD-1 与 PD-L1 抑制剂(Nivolumab 单

Table 1 Characteristics of clinical trials associated with PD-1/PD-L1 immune checkpoint blockers

Clinical trial study	PD-1/PD-L1 group vs control group	Inclusion criteria	Study type	Clinical trial staging	N	OS(PD-1/PD-L1 group vs control group)
KEYNOTE-001 ^[7]	Pembrolizumab/No Pembrolizumab	Patients with advanced non small cell lung cancer who have not been treated (age>18 years)	RCT	Ⅲ	305	22.3/10.5
KEYNOTE-10 ^[8]	Pembrolizumab/Docetaxel	NSCLC patients who have been previously treated and PD-1/PD-L1 expression of tumor cells>50%	RCT	Ⅱ/Ⅲ	1034	12.7/8.5
KEYNOTE-21 ^[9]	Pembrolizumab+chemotherapy/Chemotherapy	Without treated patients with advanced NSCLC, PD-1 /PD-L1	RCT	Ⅱ	123	21.4/16.4
KEYNOTE-24 ^[10]	Pembrolizumab/Chemotherapy	Expression of tumor cells>50%, and EGFR gene is not mutated	RCT	Ⅲ	305	30.0/14.2
KEYNOTE-42 ^[11]	Pembrolizumab/Chemotherapy	Without EGFR gene mutations or ALK ectopic	RCT	Ⅲ	1274	20.0/12.2
KEYNOTE-189 ^[12]	Pembrolizumab+chemotherapy/ Pembrolizumab+Placebo	NSCLC patients without metastasis and without EGFR gene mutations (age>18 years)	RCT	Ⅱ/Ⅲ	616	N/A
KEYNOTE-407 ^[13]	Pembrolizumab/Chemotherapy	Untreated NSCLC patients without metastatic	RCT	Ⅲ	559	15.9/11.3

Note: OS: Overall survival

Table 2 Clinical trial characteristics of OS and PFS in chemotherapy compared with PD-1/PD-L1 immune checkpoint blockers

Study	PD-1/PD-L1 vs control treatment	Research type	N	Median OS(months) (PD-1/PD-L1 group vs control group)	Median PFS(months) (PD-1/PD-L1 group vs control group)
NCT01642004E ^[14]	Nivolumab/Docetaxel	Randomized controlled trial	272	9.2/6.0	3.5/2.8
CheckMate017 ^[15]	Nivolumab/Docetaxel	Randomized controlled trial	352	11.1/8.1	3.5/2.5
CheckMate078 ^[16]	Nivolumab/Docetaxel	Randomized controlled trial	504	12.0/9.6	3.8/2.8
NCT67801673 ^[17]	Nivolumab/Docetaxel	Randomized controlled trial	292	12.2/9.4	4.2/2.3

Note: OS: overall survival; PFS: progression-free survival

抗)对比传统化疗治疗的中位 OS 和中位 PFS 的临床试验数据归纳总结见表 2(Table 2)。

2 PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂延迟开始化疗时间

PD-1/PD-L1 抑制剂联合靶向治疗可延迟 NSCLC 患者开始接受化疗的时间^[18]。相关临床研究包括:Zizzari 等^[19]发现免疫检查点抑制剂与化学疗法联合治疗 NSCLC 的客观缓解率 (ORR) 可以达到 47%。在亚组分析中,PFS 得到明显改善(HR=0.841, 95%CI:0.737~0.961;HR=0.856,95%CI:0.756~0.968)。总之,无论是在生存时间方面,还是客观反映患者预后缓解方面,免疫检查点 PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗所取得的成效是显著的。PD-1/PD-L1 免疫抑制剂具有阻断肿瘤细胞的免疫逃避机制的功能和价值,并且已经有很多研究表明 PD-1/PD-L1 免疫检查点新辅助治疗可切除 NSCLC。同时,相关学者也在不断研究 PD-1/PD-L1 抑制剂的临床效果和影响。相关研究包括:KEYNOTE-021 随机对照 II~III 临床试验中^[19],PD-1/PD-L1 抑制剂方案治疗的客观缓解率达到 55%,而传统化疗方案只有 29%的客观缓解率,两组生存预后数据差异具有统计学意义。在 IMpower150 临床研究中^[20],对照组和免疫抑制剂试验组的中位 PFS 分别为 8.3 个月和 6.8 个月。大部分患者不可避免地出现药物耐受情况,故应用 PD-1 与 PD-L1 抑制剂联合 EGFR-TKI 联合治疗也是临床上常见的联合治疗方案。有研究数据表明,PD-1/PD-L1 抑制剂与厄洛替尼治疗 EGFR 突变阳性联合治疗的方式要比单独用药的效果更有优势^[20],更有相关研究^[21]报道 PD-1 与 PD-L1 抑制剂联合 EGFR-TKI 会使得患者肿瘤细胞表面的 PD-1 与 PD-L1 表达降低,然而也有一些研究^[22]报道 EGFR 基因突变状态与 NSCLC 患者

肿瘤细胞表面的 PD-1 与 PD-L1 表达量高低无相关性。因此,针对 PD-1/PD-L1 抑制剂联合靶向治疗能否延迟开始化疗的时间,以及提高晚期 EGFR 突变阳性 NSCLC 患者的治疗效果,还需要更多的临床试验数据来加以验证。

3 PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂不良反应事件

针对 EGFR 突变阳性的 NSCLC 患者而言,无论采用何种治疗方案,药物的毒副作用都是难以避免的。很多新药的临床试验中除了考虑评估其有效性,同时还应兼顾把控其安全性。传统的化疗药物(以铂类药物和紫杉醇类药物为例)的 5 年生存率仅可提高 5.4%,但需要付出高达 66%的 3~4 级毒副作用的代价。因此,在针对 NSCLC 患者的治疗中,需要我们寻找一种更加有效且更小毒副作用的治疗策略,PD-1 与 PD-L1 抑制剂的出现给 NSCLC 患者的治疗带来了希望和更多治疗方案的选择。研究报道应用 PD-1 与 PD-L1 抑制剂的患者 5 年生存率相比与传统化疗能够增加 1 倍,但同样也面临着诸多免疫治疗不良反应事件的发生^[23-24]。已公布的学术会议报告或学术期刊文献表明,PD-1 与 PD-L1 抑制剂在临床应用中出现免疫性皮疹概率较高,但出现三级以上的免疫性肺炎情况极少见;并且,PD-1 与 PD-L1 抑制剂在不同的恶性肿瘤治疗中出现的不良反应具有差异性的,例如在 NSCLC 患者中出现免疫相关性的肺炎的发生率比在肝癌患者高,但出现免疫相关性的皮疹在各种恶性肿瘤患者中普遍存在,较为多见。临床中,针对这种情况的不良反应事件往往采用抑制免疫系统的药物来进行对症缓解^[25]。

综上所述,PD-1 与 PD-L1 免疫抑制剂的作用机制是阻断肿瘤细胞的 PD-1 与 PD-L1 信号传导通

路,从而激活 T 细胞免疫活性,使得肿瘤细胞的生长增殖受到抑制,最终走向凋亡的过程^[26]。目前,临床试验研究数据可以看出 PD-1 与 PD-L1 抑制剂对于治疗晚期 EGFR 突变阳性的 NSCLC 的疗效明显^[27],是目前一线首选推荐用药,这种治疗方式也是目前晚期 EGFR 突变阳性的非小细胞肺癌最具疗效性和安全性的临床治疗方案。此外,临床医生常常将 PD-1 与 PD-L1 抑制剂与化疗药物(铂类及紫杉醇类药物等)或靶向治疗药物(EGFR-TKI 等)联合使用以提高患者生存率,改善生活质量。相关统计研究报道联合治疗方案后患者的中位 OS 相比与单药治疗的中位 OS 有明显延长^[28],但 PD-1 与 PD-L1 抑制剂对于 NSCLC 患者仍是一把双刃剑,即 PD-1 与 PD-L1 抑制剂的 OS、PFS 及 ORR 明显高于化疗和靶向治疗,同时 PD-1 与 PD-L1 抑制剂也可导致免疫相关的肝炎、肺炎、皮疹以及内分泌系统功能障碍的并发症等。对比化疗和靶向治疗治疗,PD-1 与 PD-L1 抑制剂出现的不良反应事件在相同分期的 NSCLC 患者出现的概率并没有明显增加^[29]。另外,PD-1 与 PD-L1 抑制剂的新辅助治疗在早期的 NSCLC 患者身上治疗效果显著^[30-31],但对于 EGFR 突变阳性的 NSCLC 和伴淋巴结转移 II a~III b 期的 NSCLC 患者,PD-1 与 PD-L1 抑制剂新辅助治疗是否能从中获益,还与获益人群的精准选择以及患者体内肿瘤细胞表面的 PD-1 与 PD-L1 表达量等有关。

参考文献:

- [1] Ahn MJ, Sun JM, Lee SH, et al. EGFR TKI combination with immunotherapy in non-small cell lung cancer[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2017, 16(4): 465-469.
- [2] Li X, Lian Z, Wang S, et al. Interactions between EGFR and PD-1/PD-L1 pathway: implications for treatment of NSCLC[J]. *Cancer Lett*, 2018, 418: 1-9.
- [3] Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(22): 2078-2092.
- [4] Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 393(10183): 1819-1830.
- [5] Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(24): 2288-2301.
- [6] Inman BA, Longo TA, Ramalingam S, et al. Atezolizumab: a PD-L1-blocking antibody for bladder cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(8): 1886-1890.
- [7] Garon EB, Hellmann MD, Rizvi NA, et al. Five-year overall survival for patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with pembrolizumab: results from the phase I KEYNOTE-001 Study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(28): 2518-2527.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(7): 537-546.
- [11] Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 393(10183): 1819-1830.
- [12] Garassino MC, Gadgeel S, Esteban E, et al. Patient-reported outcomes following pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum in patients with previously untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-189): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(3): 387-397.
- [13] Zhang Y, Zhou H, Zhang L. Which is the optimal immunotherapy for advanced squamous non-small-cell lung cancer in combination with chemotherapy: anti-PD-1 or anti-PD-L1? [J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 135.
- [14] Liu Q, Luo X, Peng L, et al. Nivolumab versus docetaxel for previously treated advanced non-small cell lung cancer in China: a cost-effectiveness analysis[J]. *Clin Drug Investig*, 2020, 40(2): 129-137.
- [15] Reck M, Taylor F, Penrod JR, et al. Impact of nivolumab versus docetaxel on health-related quality of life and

- symptoms in patients with advanced squamous non-small cell lung cancer; results from the checkmate017 study[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(2): 194–204.
- [16] Wu YL, Lu S, Cheng Y, et al. Nivolumab versus docetaxel in a predominantly chinese patient population with previously treated advanced NSCLC: CheckMate078 randomized phase III clinical trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(5): 867–875.
- [17] Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(21): 2020–2031.
- [18] Osmani L, Askin F, Gabrielson E, et al. Current WHO guidelines and the critical role of immunohistochemical markers in the subclassification of non-small cell lung carcinoma(NSCLC): moving from targeted therapy to immunotherapy[J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 52(Pt 1): 103–109.
- [19] Zizzari IG, Filippo AD, Scirocchi F, et al. Soluble immune checkpoints, gut metabolites and performance status as parameters of response to nivolumab treatment in NSCLC patients[J]. *J Pers Med*, 2020, 10(4): 208.
- [20] Reck M, Mok TSK, Nishio M, et al. IMpower150 Study Group. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(5): 387–401.
- [21] Topper MJ, Vaz M, Marrone KA, et al. The emerging role of epigenetic therapeutics in immuno-oncology[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(2): 75–90.
- [22] Bylicki O, Barazzutti H, Paleiron N, et al. First-line treatment of non-small-cell lung cancer (NSCLC) with immune checkpoint inhibitors[J]. *Bio Drugs*, 2019, 33(2): 159–171.
- [23] 罗继壮, 陈海泉. PD-1/PD-L1 抗体治疗非小细胞肺癌的临床研究进展[J]. *现代免疫学*, 2016, 36(4): 350–353.
- Luo ZJ, Chen HQ. Progress of PD-1/PD-L1 antibody in the treatment of non-small cell lung cancer[J]. *Research Modern Immunology*, 2016, 36(4): 350–353.
- [24] 姜爱民, 程宇. PD-1/PD-L1 抑制剂治疗中晚期非小细胞肺癌疗效及安全性的 Meta 分析[J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(20): 3555–3560.
- Jiang AM, Cheng Y. Meta analysis on the efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of advanced non-small cell lung cancer[J]. *Modern Oncology*, 2020, 28(20): 3555–3560.
- [25] 陈丽君, 赵鹏, 曹科, 等. 免疫检查点抑制剂治疗非小细胞肺癌患者有效性及安全性的 Meta 分析[J]. *肿瘤*, 2018, 35(8): 780–791.
- Chen LJ, Zhao P, Cao K, et al. Meta analysis of efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Tumor*, 2018, 35(8): 780–791.
- [26] Li X, Lian Z, Wang S, et al. Interactions between EGFR and PD-1/PD-L1 pathway: implications for treatment of NSCLC[J]. *Cancer Lett*, 2018, 418: 1–9.
- [27] Santaniello A, Napolitano F, Servetto A, et al. Tumour microenvironment and immune evasion in EGFR addicted NSCLC: hurdles and possibilities[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(10): 1419.
- [28] Lin A, Wei T, Meng H, et al. Role of the dynamic tumor microenvironment in controversies regarding immune checkpoint inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer(NSCLC) with EGFR mutations[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 139.
- [29] Qu J, Jiang M, Wang L, et al. Mechanism and potential predictive biomarkers of immune checkpoint inhibitors in NSCLC[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 127: 109996.
- [30] Durgeau A, Virk Y, Corgnac S, et al. Recent advances in targeting CD8 T-cell immunity for more effective cancer immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 14.
- [31] Zhu J, Li R, Tiselius E, et al. Immunotherapy (excluding checkpoint inhibitors) for stage I to III non-small cell lung cancer treated with surgery or radiotherapy with curative intent[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 12(12): CD011300.