

PD-1/PD-L1 治疗非小细胞肺癌的研究进展

阎卫亮^① 综述 王华庆^② 审校

摘要 程序性死亡受体-1(programmed cell death-1, PD-1)/程序性死亡配体-1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)信号通路与肿瘤免疫逃逸密切相关,针对PD-1/PD-L1通路的免疫检查点抑制剂为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者提供了一种新的治疗选择,并且显示出良好的疗效和安全性。本文对PD-1/PD-L1抑制剂治疗NSCLC的临床研究进展进行综述。

关键词 免疫治疗 程序性死亡受体-1 程序性死亡配体-1 非小细胞肺癌

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2018.13.399

Research progress of PD-1/PD-L1 in the treatment of non-small cell lung cancer

Weiliang Yan¹, Huaqing Wang²

Correspondence to: Huaqing Wang; E-mail: hxd_204@163.com

¹Department of Thoracic Surgery, The Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China; ²Tianjin People's Hospital, 300000, China

Abstract The programmed cell death-1 (PD-1)/programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) signaling pathway is closely related to the immune escape mechanism. Immune checkpoint inhibitors targeting PD-1/PD-L1 have become an important alternative for treating advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients; NSCLC patients have shown considerable responses and good tolerance to these agents. The article reviews the current clinical researches on PD-1/PD-L1 for NSCLC treatment.

Keyword immunity therapy, programmed cell death-1, programmed cell death-ligand 1, non-small cell lung cancer

到目前为止,肺癌是导致全球癌症死亡的主要原因,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占原发性肺癌的85%以上^[1-2],肺癌是中国发病率和死亡率最高的恶性肿瘤^[3],并且近年来发病率逐年上升,大多数患者在初诊时已处于中晚期,失去手术和根治性放疗的机会。尽管近年来针对表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)和ROS1易位/重排基因突变的靶向治疗取得显著疗效,然而这些突变仅占NSCLC的10%~20%^[4],因此以铂类为基础的化疗仍是晚期NSCLC患者的主要治疗手段,疾病缓解率仅为15%~30%^[5-6],平均生存期为12.9个月,5年生存率低于15%^[7-8]。由于免疫治疗在临床前和临床研究中取得良好疗效,程序性死亡受体1(programmed cell death-1, PD-1)/程序性死亡配体1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)成为NSCLC免疫治疗的新方法。

抗肿瘤免疫应答是机体抗肿瘤的重要防线,肿瘤免疫逃逸是肿瘤赖以生存的重要特征,T细胞活化是一种严格调控的过程,既需要抗原递呈细胞(antigen presenting cells, APC)表面的主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)-抗原肽复合物

提供的第一信号,又需要其表面协同刺激分子(B7)提供的第二信号^[9],协同刺激分子不但可以提供增强免疫的共刺激信号,还可以提供抑制免疫的共抑制信号,上述免疫抑制信号在自身免疫耐受、移植免疫耐受和肿瘤免疫逃逸等过程中发挥重要作用,免疫抑制信号即为免疫检查点。PD-1是I型跨膜蛋白,属于CD28家族^[10],主要表达在活化T细胞上的抑制性受体,PD-1的功能性配体有PD-L1(B7-H1)和PD-L2(B7-DC),均是B7家族成员,但不同于经典B7家族成员,仅限于在APC上表达^[11]。近年来研究发现,PD-L1表达于多种恶性肿瘤细胞,如NSCLC^[12],与T细胞表面的抑制性受体PD-1结合后,可显著抑制杀伤性T细胞的功能,并诱导调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)的产生和调节细胞因子的分泌和表达,导致肿瘤免疫逃逸^[13]。本文对近年来PD-1/PD-L1抑制剂治疗NSCLC的临床研究进展进行综述。

1 PD-1检查点抑制剂

1.1 nivolumab(BMS-936558)

nivolumab是一种抗PD-1完全人源化的IgG4型单克隆抗体,并且是美国食品药品监督管理局(FDA)批准的首个抗PD-1靶向药物用于既往治疗失败的晚期NSCLC治疗。一项nivolumab剂量爬坡大型临

作者单位:①天津医科大学第二医院胸外科(天津市300211);②天津市人民医院

通信作者:王华庆 hxd_204@163.com

床 I 期试验^[14],共入组 296 例不同类型恶性肿瘤患者,包括 76 例具有可评估病变既往治疗失败的晚期 NSCLC 患者,分别给予剂量不等的 nivolumab (0.1 ~ 10.0 mg/kg, 1 次/2 周),行 12 个周期直至疾病进展或完全缓解,NSCLC 患者的客观缓解率(objective response rate, ORR)所有剂量为 18% (14/76),65% 患者的治疗反应持续时间高达 1 年或以上,组织学分型鳞癌的 ORR 为 33% (6/18),非鳞癌为 13% (7/56)。在总体研究人群中,14% 患者发生 3 ~ 4 级不良反应,3 例患者死于肺炎。基于 nivolumab 在 NSCLC 中的临床疗效和良好的耐受性,Gettinger 等^[15]开展了扩展性临床 I 期试验,旨在探讨 nivolumab 的最佳给药剂量,分为 nivolumab 1、3、10 mg/kg 剂量组,每 2 周给药 1 次,8 周为 1 个周期,给药时间为 96 周,结果显示所有剂量组的 ORR 均为 17%,中位反应持续时间 17 个月,中位总生存期(median overall survival, mOS)为 9.9 个月,鳞癌和非鳞癌患者的 ORR 和总生存期(overall survival, OS)无明显差异。进一步的研究显示,1、3、10 mg/kg 剂量组的 ORR 分别为 3%、24.3% 和 20.3%,OS 分别为 9.2、14.2 和 9.2 个月,该研究显示了 nivolumab 的总体耐受性良好,14% 患者出现 3 ~ 4 级不良反应,3 例 (2%) 患者死于药物相关性肺炎,基于该研究的疗效和安全性数据,nivolumab 3 mg/kg q2w 成为未来研究的标准给药剂量,为后续 nivolumab 用于晚期 NSCLC 患者临床研究奠定了基础。

一项单臂 CheckMate 063 临床 II 期试验^[16],评估了 nivolumab 治疗肺鳞癌的疗效和安全性,共纳入 117 例晚期复发难治性肺鳞癌患者,研究的主要终点 ORR 为 14.5% (17/117),26% (30/117) 患者疾病稳定,中位进展时间为 3.3 个月,17% 患者出现 3 ~ 4 级不良反应,包括乏力 (4%)、肺炎 (3%) 和腹泻 (3%),该研究提示 nivolumab 对复发难治性肺鳞癌患者具有一定疗效,并且不良反应可耐受。基于此,Brahmer 等^[17]针对一线治疗失败的晚期肺鳞癌患者开展了一项随机对照临床 III 期试验(CheckMate 017),共纳入 272 例一线化疗期间或之后疾病进展的晚期肺鳞癌患者,对比 nivolumab 与多西他赛的疗效和安全性。nivolumab 和多西他赛的 ORR 分别为 20% 和 9% ($P=0.008$),mOS 分别为 9.2 个月和 6.0 个月 ($HR=0.59$, 95%CI: 0.44 ~ 0.79),中位无进展生存期(median progression free disease, mPFS)分别为 3.5 个月和 2.8 个月 ($HR=0.62$, 95%CI: 0.47 ~ 0.81),基于上述研究 nivolumab 的良好疗效和可耐受的不良反应,美国 FDA 批准 nivolumab 用于既往治疗后疾病进展的局部晚期或转移性肺鳞癌患者。CheckMate 057^[18]对比了在既往一线治疗失败的非鳞 NSCLC 患者中 nivolumab 和

多西他赛的疗效,两组 mOS 分别为 12.2 个月和 9.4 个月 ($HR=0.73$, 95%CI 0.59 ~ 0.89),mPFS 分别为 2.3 个月和 4.2 个月,在无进展生存期(progression free disease, PFS)方面 nivolumab 并不优于多西他赛,但该研究的 ORR 和 1 年 OS 方面,nivolumab 组均优于多西他赛组 (19% vs. 8%, 19% vs. 12%, $P<0.05$),根据肿瘤 PD-L1 的表达水平 ($\geq 1\%$ 、 $\geq 5\%$ 和 $\geq 10\%$) 分为不同亚组,在所有亚组中 nivolumab 的疗效均优于多西他赛,nivolumab 组和多西他赛组严重的与治疗相关的不良反应发生率分别为 10% 和 54%。基于此,FDA 批准 nivolumab 用于既往治疗失败的非鳞晚期 NSCLC 患者。nivolumab 组和多西他赛组的 ORR 分别为 17% 和 4%,多西他赛组中位缓解持续时间为 5.3 个月,而 nivolumab 组尚未达到;nivolumab 组主要观察终点 OS 与多西他赛组相比差异具有统计学意义,呈显著获益优势 ($HR=0.68$, 97.7%CI: 0.52 ~ 0.90; $P=0.0006$);根据肿瘤组织学类型和 PD-L1 表达水平进行的亚组分析结果显示,nivolumab 组的 OS 优于多西他赛组。nivolumab 组 3 ~ 4 级治疗相关不良反应的发生率低于多西他赛组。该研究的阳性结果与上述国际大型临床研究 CheckMate 057 和 CheckMate 017 结果相一致。提示 CheckMate 系列研究均对 PD-L1 表达水平的疗效预测价值进行了亚组分析,分析结果表明在鳞型晚期 NSCLC 患者中应用 nivolumab 时,可以不受限于 PD-L1 的表达。

CheckMate 012^[19]探索了 nivolumab 单药一线治疗 NSCLC 的安全性和疗效,71% 患者出现了治疗相关的不良反应,常见的不良反应包括疲劳 (29%)、皮疹 (19%)、恶心 (14%)、腹泻 (12%)、瘙痒 (12%) 和关节痛 (10%),10 例患者 (19%) 出现了 3 ~ 4 级治疗相关的不良反应,ORR 为 23% (12/52),包括 4 例患者持续完全缓解,mPFS 为 3.6 个月,mOS 为 19.4 个月,18 个月和 1 年生存率分别为 57% 和 74%,该研究表明 nivolumab 单药一线治疗晚期 NSCLC 具有可耐受的安全性和较长的持续缓解时间。CheckMate 026 试验^[20]旨在比较 nivolumab 和化疗作为一线治疗的疗效,对于化疗期间疾病进展的患者可入组 nivolumab 组,对于 423 例 PD-L1 表达 $\geq 5\%$ 的患者,首要观察终点 PFS nivolumab 组略短于化疗组 (4.2 个月 vs. 5.9 个月),两组 OS 相近分别为 14.4 个月和 13.2 个月,不良反应发生率为 71% vs. 92%,严重不良反应发生率为 18% vs. 51%,与化疗相比,nivolumab 具有良好的安全性,nivolumab 未能取代铂类为基础的联合化疗在晚期 NSCLC 一线治疗中的地位。

Hellmann 等^[21]报道了 nivolumab 联合 ipilimumab 一线治疗晚期 NSCLC 的研究结果,在 4 个不同剂量组

中,ORR 范围为 13%~49%,3~4 级不良反应发生率为 29%~37%,调节 ipilimumab 给药的次数,使该联合治疗的不良反应发生率得以改善。在疗效方面,无论 PD-1 阳性组还是阴性组根据综合数据分析,推荐每 2 周使用 nivolumab 3 mg/kg+每 6 周使用 ipilimumab 进行进一步研究,该研究结果为随机对照临床 III 期试验开展奠定了基础(CheckMate 227)。

1.2 pembrolizumab

pembrolizumab 是靶向 PD-1 的高亲和力人源化 IgG4 型单克隆抗体。KEYNOTE-001^[22]评估了 pembrolizumab 的疗效和安全性,共入组 495 例晚期 NSCLC 患者,ORR 为 19.4%,中位反应持续时间为 12.5 个月,mPFS 为 3.7 个月,mOS 为 12.0 个月。常见的不良反应为疲劳(19.4%)、瘙痒(10.7%)、食欲下降(10.5%),甲状腺功能减退症(6.9%),肺炎(3.6%)和输注相关反应(3%)等。免疫介导的不良反应较为少见。将 PD-L1 表达阳性的截断值设为 50%,PD-L1 阳性组 ORR 高达 45.2%,mPFS 为 6.3 个月。在阴性组 PFS 仅为 3.7 个月,揭示了 PD-L1 高表达与药物反应性之间的相关性,同时证实了 pembrolizumab 在 PD-L1 表达比例≥50%、在既往治疗的疾病进展的晚期 NSCLC 患者中具有较好的抗肿瘤活性,且不良反应可耐受。随后,一项多中心的随机临床 II/III 期研究(KEYNOTE-010)^[23],入组了 993 例既往治疗失败和 PD-L1 表达比例≥1%的晚期 NSCLC 患者,对比了 pembrolizumab 与多西他赛疗效。将患者随机以 1:1:1 分为 3 组,分别给予 pembrolizumab 2 mg/kg、10 mg/kg 和多西他赛 75 mg/m²,ORR 分别为 18%、18%和 9%,OS 分别为 10.4、12.7 和 8.5 个月。无论 pembrolizumab 低剂量组(HR=0.71,95%CI:0.58~0.88)还是高剂量组(HR=0.61,95%CI:0.49~0.75),与多西他赛相比 OS 均显著延长。然而,3 组患者的 mPFS 差异无统计学意义。该试验根据 PD-L1 截断值为 50%进行亚组分析,在肿瘤 PD-L1 表达比例≥50%的患者中,与多西他赛相比,pembrolizumab 明显延长于 PFS。pembrolizumab 治疗相关的 3~5 级不良反应与多西他赛相比较略少(2 mg/kg 为 13%,10 mg/kg 为 16%,多西他赛为 35%)。根据 2016 年美国临床肿瘤学会(ASCO)的最新分析结果,所有观察终点(OS、PFS 和 ORR)均伴随 PD-L1 表达比例的增加而增加,PD-L1 表达比例≥75%的患者 ORR 最高,OS、PFS 最长。基于此,FDA 批准 pembrolizumab 用于治疗 PD-L1≥1%、既往化疗失败的晚期 NSCLC 患者。在 NSCLC 中,关于检查点抑制剂联合化疗的研究相对较为少见,Langer 等^[24]开展的一项 pembrolizumab 联合化疗(卡铂+培美曲塞)和(卡铂+培美曲塞)治疗非鳞 NSCLC 的研究(KEYNOTE021G)结果显示,pembrolizumab 化疗组 ORR 为 57%,单纯化疗组为 30%($P=0.0016$),pembrolizumab

化疗组的 PFS、OS 均较化疗组延长。pembrolizumab 化疗组的不良反应更为常见,包括恶心、呕吐、腹泻、疲劳、皮疹、肝酶升高和某些自身免疫性疾病的发生率,PD-L1 表达水平与 pembrolizumab 联合化疗获益之间无相关性。基于此,FDA 批准 pembrolizumab 联合化疗治疗非鳞 NSCLC 患者,但亟需大样本量的验证性试验为上述研究提供更多信息。一项 pembrolizumab 与化疗的头对头随机对照研究(KEYNOTE-024)^[25],纳入标准为 PD-L1 表达比例≥50%,局部晚期或转移性 NSCLC,并且需排除 EGFR 突变和 ALK 重排,共纳入 305 例患者,随机分为 pembrolizumab 组和化疗组,PFS 为 10.3 个月 *vs.* 6.0 个月,mOS 为 30 个月 *vs.* 16.5 个月,ORR 为 44.8% *vs.* 27.8%,严重不良反应发生率为 73.4% *vs.* 90.0%。基于此,FDA 批准 pembrolizumab 用于 PD-L1 表达比例≥50%,局部晚期或转移性 NSCLC 的一线治疗。

2 PD-L1 检查点抑制剂

2.1 atezolizumab

atezolizumab 是抗 PD-L1 完全人源化的 IgG1 单克隆抗体。临床 I 期试验^[26]评估了 atezolizumab 在晚期实体瘤中的疗效和安全性,在该研究中,患者耐受性良好,仅 12.6%患者出现 3~4 级不良反应,其中最常见的是乏力。在所有肿瘤类型中均观察到临床疗效,ORR 为 21%($n=175$),NSCLC 的 ORR($n=53$)为 23%。对于 NSCLC,免疫组织化学法检测表达 PD-L1 的肿瘤中可见较高的 ORR。随后,一项临床 II 期试验 POPLAR^[27]比较了 atezolizumab 与多西他赛在既往治疗失败的 NSCLC 中的安全性和疗效,尽管两组 ORR 均为 15%,未能改善,但 atezolizumab 组 OS 优于多西他赛组(12.6 个月 *vs.* 9.7 个月,HR=0.73, $P=0.04$),atezolizumab 组较多西他赛组中位缓解持续时间显著延长(18.6 个月 *vs.* 7.2 个月),atezolizumab 组的 ORR 与 PD-L1 表达呈正相关(PD-L1 阴性时为 8%,PD-L1 表达比例≥50%时为 38%),PD-L1 阳性患者 OS 更长,与 atezolizumab 组治疗相关的 3~4 级不良反应发生率为 11%,而多西他赛组为 39%。该研究显示,在既往治疗失败的 NSCLC 患者中,与多西他赛相比,atezolizumab 组显著改善了患者 OS,并且不良反应可耐受。BIRCH 试验^[28]结果显示,atezolizumab 在 PD-L1 选择的晚期 NSCLC 患者中取得了较好的疗效,ORR 为 27%,OS 尚未达到。OAK 是一项比较 atezolizumab 和多西他赛在既往治疗失败晚期 NSCLC 患者中疗效的多中心临床 III 期试验^[29],该研究结果显示,atezolizumab 与多西他赛化疗相比在 OS 方面显著延长 4.2 个月(13.8 个月 *vs.* 9.6 个月,HR=0.74,95%CI:0.63~0.87, $P=0.0004$)。并且按照组织学分类及 PD-L1 表达情况分层分析后发现,atezolizumab 的 OS

均优于多西他赛组,并且PD-L1阴性患者的OS也能获益,atezolizumab是首个被报道在PD-L1阴性患者中OS改善的免疫药物,差异具有统计学意义。可能与该试验中使用的PD-L1抗体SP142敏感性相对较差有关。基于POPLAR和OAK研究的结果,2016年10月FDA批准atezolizumab用于晚期NSCLC的二线治疗。

2.2 durvalumab

durvalumab是一种具有选择性、高亲和力的人源化IgG1型抗PD-L1单克隆抗体。一项临床I、II期试验^[30]评估了durvalumab在晚期NSCLC和其他实体瘤中的疗效,晚期NSCLC的ORR为14%,PD-L1表达阳性的截断值为25%,阳性组ORR为27%,而阴性组仅为5%。一项开放标签的临床Ib期研究评价了durvalumab联合tremelimumab一线治疗局部晚期或转移NSCLC的安全性^[31],治疗相关不良反应发生率为36%,由于药物不良反应出现停药发生率为26%,抗肿瘤活性与PD-L1的表达状态无关,PD-L1阳性和阴性患者均具有一定的有效率。不可切除局部晚期NSCLC同步放化疗后mPFS为8个月,5年OS低于15%^[32],鉴于较低的PFS和5年OS,有研究者开展了一项针对该研究人群的随机、双盲、PACIFIC临床III期试验^[33],旨在评估durvalumab和安慰剂在局部晚期NSCLC中的巩固治疗效果,巩固给药时间为12个月,durvalumab组和安慰剂组的ORR分别为28.4%和16%,差异具有统计学意义;mPFS分别为16.8个月和5.6个月(HR=0.52, $P<0.001$);中位死亡和远处转移时间为23.2个月和14.6个月($P<0.001$);根据PD-L1表达水平和是否吸烟进行的亚组分析显示,与安慰剂组相比,durvalumab组能够延长PFS;durvalumab组具有良好的安全性,durvalumab组与安慰剂组3级治疗相关不良反应发生率分别为29.9%和26.1%。基于此,FDA批准durvalumab用于局部晚期、不可切除的同步放化疗后NSCLC患者的巩固治疗。

2.3 avelumab

avelumab是一种抗PD-L1完全人源化IgG1型单克隆抗体,一项多臂临床I期试验JAVELIN^[34]评估了avelumab在转移性实体瘤中的临床疗效。在既往治疗失败的晚期NSCLC亚组中,ORR为12%,SD为38%,mPFS为11.6周,其中,ORR在PD-L1阳性亚组(PD-L1表达 $\geq 1\%$)和阴性亚组中相近(14.4% vs. 10.0%),在avelumab作为一线治疗的晚期NSCLC亚组中^[35],ORR为18.7%,SD为45.3%,其中,PD-L1阳性亚组高于阴性亚组(20.0% vs. 0)。基于此,正在开展的临床III期试验评估了avelumab与多西他赛在复发NSCLC中的疗效和安全性(JAVELIN LUNG 200)。

综上所述,无论在鳞状还是非鳞状NSCLC患者中,PD-1/PD-L1抑制剂作为二、三线甚至一线治疗均取得一定疗效,对优势人群的选择,部分临床试验将PD-L1表达作为疗效预测生物标志物,PD-L1表达的检测主要依赖免疫组织化学法,但检测方法、试剂和阳性临界值的判定等均缺乏统一的标准。多项研究发现,无论PD-L1阳性或阴性,均有可能从PD-1/PD-L1抑制剂治疗中获益,其预测价值存在争议,亟需大样本更深入的研究来筛选更为合适的预测性生物标志物。

参考文献

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2):69-90.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(1):5-29.
- [3] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132.
- [4] Aisner DL, Marshall CB. Molecular pathology of non-small cell lung cancer: a practical guide[J]. Am J Clin Pathol, 2012, 138(3):332-346.
- [5] Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2002, 346(2):92-98.
- [6] Kelly K, Crowley J, Bunn PA, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a southwest oncology group trial[J]. J Clin Oncol, 2001, 19(13):3210-3218.
- [7] Sher DJ, Koshiy M, Liptay MJ, et al. Influence of conformal radiotherapy technique on survival after chemoradiotherapy for patients with stage III non-small cell lung cancer in the national cancer data base[J]. Cancer, 2014, 120(13):2060-2068.
- [8] Ettinger DS, Akerley W, Borghaei H, et al. Non-small cell lung cancer, version 2.2013[J]. J Natl Compr Cancer Netw, 2013, 11(6):645-653.
- [9] Greenwald RJ, Freeman GJ, Sharpe AH. The B7 family revisited[J]. Ann Rev Immunol, 2005, (23):515-548.
- [10] Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, et al. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death[J]. EMBO J, 1992, 11(11):3887-3895.
- [11] Carreno BM, Collins M. The B7 family of ligands and its receptors: new pathways for costimulation and inhibition of immune responses[J]. Ann Rev Immunol, 2002, (20):29-53.
- [12] Konishi J, Yamazaki K, Azuma M, et al. B7-H1 expression on non-small cell lung cancer cells and its relationship with tumor-infiltrating lymphocytes and their PD-1 expression[J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(15):5094-5100.
- [13] Aerts JG, Hegmans JP. Tumor-specific cytotoxic T cells are crucial for efficacy of immunomodulatory antibodies in patients with lung cancer [J]. Cancer Res, 2013, 73(8):2381-2388.
- [14] Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer[J]. N Engl J Med, 2012, 366(26):2443-2454.
- [15] Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, et al. Overall survival and long-term

- safety of nivolumab (anti-programmed death 1 antibody, BMS-936558, ONO-4538) in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(18):2004-2012.
- [16] Rizvi NA, Mazieres J, Planchard D, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase II, single-arm trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(3): 257-265.
- [17] 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.
- [18] Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. *Engl J Med*, 2015, 373(17):1627-1639.
- [19] Gettinger S, Rizvi NA, Chow LQ, et al. Nivolumab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(25):2980-2987.
- [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] Hellmann MD, Rizvi NA, Goldman JW, et al. Nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 012): results of an open-label, phase I, multicohort study [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(1):31-41.
- [22] Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 372(21):2018-2028.
- [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] 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.
- [25] 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 II cohort of the open-label KEYNOTE-021 study[J]. *N Engl J Med*, 2016, 17(11):1497-1508.
- [26] Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients[J]. *N Engl J Med*, 2014, 351(7528):563-567.
- [27] Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase II randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10030):1837-1846.
- [28] Besse B, Johnson M, Jänne PA, et al. Phase II, single-arm trial (BIRCH) of atezolizumab as first-line or subsequent therapy for locally advanced or metastatic PD-L1-selected non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2015, (51):S717-S718.
- [29] Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase III, open-label, multicentre randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10066):255-265.
- [30] Rizvi N, Brahmer J, Ou SH, et al. Safety and clinical activity of MEDI4736, an anti-programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) antibody, in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(15 suppl):8032.
- [31] Antonia S, Goldberg SB, Balmanoukian A, et al. Safety and antitumour activity of durvalumab plus tremelimumab in non-small cell lung cancer: a multicentre, phase I b study[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(3): 299-308.
- [32] Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(13):2181-2190.
- [33] Tomasini P, Greillier L, Boyer A, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small cell lung cancer[J]. *Thorac Dis*, 2018, 10 (Suppl 9):S1032-S1036.
- [34] Gulley JL, Spigel D, Kelly K, et al. Avelumab (MSB-0010718C), an anti-PD-L1 antibody, in advanced NSCLC patients: a phase I b, open-label expansion trial in patients progressing after platinum-based chemotherapy[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(15 Suppl):8034.
- [35] Verschraegen CF, Chen F, Spigel DR, et al. Avelumab(MSB0010718C; anti-PD-L1) as a first-line treatment for patients with advanced NSCLC from the JAVELIN Solid Tumor phase I b trial: Safety, clinical activity, and PD-L1 expression[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(23):2413-2420.

(2018-04-16 收稿)

(2018-06-18 修回)

(编辑:杨红欣 校对:张侃)

作者简介

阎卫亮 专业方向为胸部肿瘤基础与临床研究。

E-mail: yanweiliangy@sina.com

