

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.03.015

· 临床研究 ·

## PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗对比化疗一线治疗晚期非小细胞肺癌疗效及安全性的 Meta 分析

霍庚威<sup>a</sup>, 宋莹<sup>b</sup>, 贾沙沙<sup>a</sup>, 陈卫东<sup>a</sup> (济宁市第一人民医院 a. 肿瘤科; b. 药剂科, 山东 济宁 272000)

**[摘要]** **目的:** 系统评价 PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗对比化疗一线治疗晚期非小细胞肺癌 (non-small lung cancer, NSCLC) 的疗效及安全性。**方法:** 检索 PubMed、Cochrane Library、EMbase、EBSCO 循证医学数据库、中国生物医学文献数据库 (Chinese Biomedical Literature Database, CBM)、中国知网 (Chinese Journal Full-text Database, CNKI)、中文科技期刊全文数据库 (VIP) 中收录的 PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗对比化疗一线治疗晚期 NSCLC 的随机对照试验 (randomized controlled trials, RCTs), 采用 RevMan 5.2 软件进行 Meta 分析。**结果:** 纳入 6 个临床 RCTs 共 3 238 例晚期 NSCLC。Meta 分析结果显示, PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗与化疗相比可显著延长 OS ( $HR=0.86, 95\%CI=0.79\sim 0.94, P=0.0006$ ) 和 PFS ( $HR=0.81, 95\%CI=0.78\sim 0.84, P<0.00001$ ); 1~5 级血小板计数减少、呕吐、腹泻、甲状腺功能减低或亢进、皮疹、肺炎、结肠炎、肝炎、味觉障碍, 3~5 级肝炎的不良反应发生率较化疗组高, 差异具有统计学意义 ( $P<0.01$  或  $P<0.05$ )。**结论:** PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗较单独化疗一线治疗晚期 NSCLC 可显著延长患者 OS 和 PFS, 但不良反应发生率较化疗高。

**[关键词]** 非小细胞肺癌; PD-1/PD-L1 抑制剂; 化疗; 程序性死亡受体-1; 程序性死亡-配体 1

**[中图分类号]** R734.2; R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)03-0309-06

## Comparison in treatment efficacy and safety between PD-1/PD-L1 inhibitor combined with chemotherapy and chemotherapy alone as first-line treatment for advanced NSCLC: A Meta-analysis

HUO Gengwei<sup>a</sup>, SONG Ying<sup>b</sup>, JIA Shasha<sup>a</sup>, CHEN Weidong<sup>a</sup> (a. Department of Oncology; b. Department of Pharmacy, First People's Hospital of Jining City, Jining 272000, Shandong, China)

**[Abstract]** **Objective:** To systematically evaluate the efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitor combined with chemotherapy as comparing with chemotherapy alone for the first-line treatment of advanced NSCLC (non-small lung cancer). **Methods:** RCTs (randomized controlled trials) on PD-1/PD-L1 inhibitor combined with chemotherapy compared with chemotherapy alone for the first-line treatment of advanced NSCLC were searched in the PubMed, Cochrane Library, EMbase, EBSCO, Chinese Biomedical Literature Database (CBM), Chinese Journal Full-text Database (CNKI), and Chinese Scientific Journal Full-text Database (VIP). RevMan 5.2 software was used for the Meta-analysis. **Results:** Six RCTs with 3 238 advanced NSCLC patients were included in this study. Meta-analysis showed that the combination therapy group was more effective than the chemotherapy alone group in OS ( $HR=0.86, 95\%CI=0.79\sim 0.94, P=0.0006$ ) and PFS ( $HR=0.81, 95\%CI=0.78\sim 0.84, P<0.00001$ ). The incidence of adverse reactions, such as thrombocytopenia of grade 1-5, vomiting, diarrhea, hypothyroidism, hyperthyroidism, rash, pneumonitis, colitis, hepatitis, dysgeusia, hepatitis of grade 3-5 and colitis, in combined treatment group were all higher than those in chemotherapy alone group, the differences were statistically significant ( $P<0.01$  or  $P<0.05$ ). **Conclusions:** Compared with chemotherapy alone, PD-1/PD-L1 inhibitor combined with chemotherapy can significantly improve the OS and PFS of patients with advanced NSCLC in the first-line treatment, while the overall incidence of adverse reactions is higher than chemotherapy.

**[Key words]** non-small lung cancer (NSCLC); PD-1/PD-L1 inhibitor; chemotherapy; programmed death-1 (PD-1); programmed death-ligand 1 (PD-L1)

[Chin J Cancer Biother, 2020, 27(3): 309-314. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2020.03.015]

**[作者简介]** 霍庚威 (1987-), 男, 硕士, 住院医师, 主要从事肺癌的基础与临床研究, E-mail: huogengwei@126.com

**[通信作者]** 陈卫东 (CHEN Weidong, corresponding author), 硕士, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事胸部肿瘤的基础与临床研究, E-mail: zhongli-uke@foxmail.com

2018年全球新发肺癌病例209.4万例、死亡176.1万例,其中我国新发肺癌病例77.4万例、死亡69.1万例,其发病率和病死率均高居所有癌种的第1位<sup>[1]</sup>。肺癌中85%的类型为非小细胞肺癌(non-small lung cancer, NSCLC),其大部分患者确诊时已为晚期,预后欠佳<sup>[2]</sup>。尽管目前针对含有EGFR、ALK等驱动基因突变的靶向治疗以及无驱动基因突变的标准含铂联合化疗在提高晚期NSCLC患者生存期及生活质量方面有着重要意义,但其疗效还有待进一步提高<sup>[3]</sup>。免疫治疗的出现使晚期NSCLC的治疗又增添了一种全新、有效、低毒的治疗方法,尤其以程序性死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)为靶点的帕博丽珠单抗(pembrolizumab)、纳武单抗(nivolumab)和以程序性死亡-配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)为靶点的阿特殊单抗(atenzolizumab)为主的疗效尤为突出<sup>[4]</sup>。

PD-1/PD-L1抑制剂与化疗的作用机制以及不良反应都不尽一致,两者联合应用有望进一步提高晚期NSCLC的疗效,其不良反应也是多项研究的热点,对指导临床用药及防控不良反应有重要的意义。本研究通过Meta分析对PD-1/PD-L1抑制剂联合化疗对比单独化疗一线治疗晚期NSCLC的疗效及安全性进行评估,以期对晚期NSCLC的一线治疗提供更加符合循证医学要求的证据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究内容

系统检索国内外已公开发表的文献以及ESMO、ASCO等会议摘要及展板,所有关于PD-1/PD-L1抑制剂联合化疗对比化疗一线治疗晚期NSCLC的随机对照临床试验,系统评价免疫治疗联合化疗对比单独化疗的临床疗效和不良反应。

### 1.2 文献纳入、排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)纳入人群:经病理证实为IIIB-IV期且既往未接受过治疗的NSCLC;(2)临床试验类型:前瞻性随机对照试验;(3)干预措施:免疫治疗联合化疗对比单独化疗;(4)结果:具有PFS、OS及不良反应数据。

1.2.2 排除标准 (1)非随机对照试验以及回顾性研究;(2)临床试验设计不严谨,两组患者基线不一致,不具有可比性;(3)未设立对照组;(4)患者既往接受过化疗、靶向、放疗等抗肿瘤治疗;(5)非中文和英文文献。

### 1.3 不良反应判定指标

依据常见不良反应事件评价标准4.0(CTCAE

4.0)评价不良反应,分为1~5级。

### 1.4 文献检索

利用多种检索工具对文献进行全面的检索。(1)计算机文献数据库检索:①中文检索词包括伊匹单抗、帕博丽珠单抗、纳武单抗、阿特殊单抗等PD-1/PD-L1抑制剂药物中文名称,紫杉醇、培美曲塞、顺铂、卡铂等常用化疗药物名称,非小细胞肺癌、肺腺癌、肺鳞癌、免疫治疗、化疗、PD-1/PD-L1抑制剂;②英文检索词包括immunotherapy、chemotherapy、pembrolizumab、nivolumab、atezolizumab等PD-1/PD-L1抑制剂药物英文名称,paclitaxel、pemetrexed、cisplatin、carboplatin等化疗药物英文名称,non-small lung cancer (NSCLC or lung tumor or lung neoplasm or lung carcinomas)、PD-1、PD-L1。以不同组合检索Medline、Cochrane Library、EMBASE、EBSCO循证医学数据库、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)、中文科技期刊全文数据库(VIP)中收录的相关随机对照试验,检索项目包括题目、摘要、关键词,检索时限自建库起至2019年08月。(2)手工检索相关期刊杂志、ESMO、ASCO等重要会议摘要及展板内容,作为计算机检索的补充。

### 1.5 纳入文献的质量评价

依据以下7项标准对纳入研究进行质量评价<sup>[5]</sup>:(1)是否为真正随机分配;(2)是否正确进行分配方案隐藏;(3)是否描述纳入标准;(4)两组基线特征是否一致;(5)结果评价是否采用盲法;(6)是否描述失访;(7)是否采用高意向性治疗分析。评价当6~7个“是”的文献被认为质量“高”,4~5个“是”为“一般”,而3个或更少“是”为“低”。质量评价由2位研究者独立进行、交叉核对,如遇分歧请第3位研究者协助解决。

### 1.6 资料提取

试验数据分别由2位评价员交叉核对,意见不统一时由第3位评价员决定是否纳入。提取的数据包括:(1)基本信息,如研究名称、作者姓名、发表年份、文献来源等;(2)试验设计细节,包括两组患者的基本情况、入组时间及人数、疾病分期等;(3)干预措施细节、随访时间、死亡及退组情况;(4)结局测量指标:PFS、OS、HR及95% CI和相关不良反应。

### 1.7 统计学处理

采用RevMan 5.2软件对资料数据进行分析,首先采用卡方检验对各纳入研究进行异质性检验:若异质性较小( $P>0.1$ 且 $I^2\leq 50\%$ ),则采用固定效应模型进行Meta分析;若异质性较大( $P\leq 0.1$ 且 $I^2>50\%$ ),采用随机效应模型进行分析。若试验

提供的数据不能进行Meta分析,则只对其进行描述性的定性分析。以 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

初检出2 041篇文献,排除综述、个案报道、非临床试验和非RCT文献后共1 984篇,对57篇RCTs严格按照上述纳入与排除标准对题目和摘要进行筛

选,排除51篇文献,其中PD-1/PD-L1抑制剂未联合化疗21篇、研究对象非IIIB-IV期NSCLC患者16篇、纳入患者非一线治疗8篇、非PD-1/PD-L1抑制剂范畴6篇。最终纳入6篇符合要求的RCT文献。

### 2.2 纳入研究的一般特征

共纳入符合要求的晚期NSCLC患者3 238例,6个RCT共1 834例NSCLC患者采用PD-1/PD-L1抑制剂联合化疗,1 404例NSCLC患者采用化疗(表1)。

表1 纳入研究患者的一般特征( $n$ )  
Tab.1 Basic characteristics of included studies( $n$ )

Reference	Histology	Treatment	Patients	Ethnic origin (Asian/Other)	ECOG (0/1/2)	TNM stage (IIIB/IV)	PD-L1 expression (<1%/1%-49%/>49%)
IMpower-130 <sup>[6]</sup>	Non-squamous	Atezolizumab 1 200 mg+(nab-paclitaxel 100 mg/m <sup>2</sup> d1, 8, 15+CBP AUC 6 d1) q3w	451	12/439	189/261/0	0/451	235/128/88
		nab-paclitaxel 100 mg/m <sup>2</sup> d1, 8, 15+CBP AUC 6 d1 q3w	228	3/225	91/136/1	0/228	121/65/42
IMpower-131 <sup>[7]</sup>	Squamous	Atezolizumab 1 200 mg+(nab-paclitaxel 100 mg/m <sup>2</sup> d1, 8, 15+CBP AUC 6 d1) q3w	343	41/302	115/228/0	0/343	160/129/53
		nab-paclitaxel 100 mg/m <sup>2</sup> d1, 8, 15+CBP AUC 6 d1 q3w	340	37/303	110/230/0	0/340	171/121/48
IMpower-132 <sup>[8]</sup>	Non-squamous	Atezolizumab 1 200 mg +(PEM 500 mg/m <sup>2</sup> +CBP AUC 6) q3w	292	71/221	126/166/0	0/292	88/63/25
		PEM 500 mg/m <sup>2</sup> +CBP AUC 6 q3w	286	65/221	114/286/0	0/286	75/73/20
Keynote-021 <sup>[9]</sup>	Non-squamous	Pembrolizumab 200 mg+(PEM 500 mg/m <sup>2</sup> +CBP AUC 5) q3w	60	5/55	24/35/0	1/59	21/19/20
		PEM 500 mg/m <sup>2</sup> +CBP AUC 5 q3w	63	5/58	29/34/0	2/60	23/23/17
Keynote-189 <sup>[10]</sup>	Non-squamous	Pembrolizumab 200 mg+(PEM 500 mg/m <sup>2</sup> +CBP AUC 5 or DDP 75 mg/m <sup>2</sup> ) q3w	410	4/406	186/221/1	0/410	127/128/132
		PEM 500 mg/m <sup>2</sup> +CBP AUC 5 or DDP 75 mg/m <sup>2</sup> q3w	206	6/200	80/125/0	0/206	63/58/70
Keynote-407 <sup>[11]</sup>	Squamous	Pembrolizumab 200 mg +(paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> d1 or nab-paclitaxel 100 mg/m <sup>2</sup> d1, 8, 15+CBP AUC 6 d1) q3w	278	54/224	73/205/0	0/278	95/103/73
		PTX 200 mg/m <sup>2</sup> d1 or nab-paclitaxel 100 mg d1, 8, 15+CBP AUC 6 d1 q3w	281	52/229	90/191/0	0/281	99/104/73

PEM: Pemetrexed; CBP: Carboplatin; PTX: Paclitaxel; DDP: Cisplatinum

### 2.3 文献质量评价

通过对6篇文献进行质量评价发现,纳入的6篇文献均为高质量文献(表2)。

### 2.4 Meta分析结果

2.4.1 OS的比较 6项研究均报道了OS数据,进行异质性分析。其 $I^2=71\%$ 、 $P=0.004$ ,故采用随机效应模型进行分析。结果(图1)显示,风险比例(hazard rate, HR)为0.86(95%CI=0.79~0.94,  $P=0.0006$ ),提示

在一线治疗晚期 NSCLC 中, PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗组与化疗组相比可显著延长 OS。

2.4.2 PFS 的比较 6 项研究均报道了 PFS 数据, 进行异质性分析, 其  $I^2=42\%$ 、 $P=0.12$ , 故采用固定效应

模型进行分析。结果(图 2)显示,  $HR=0.81$  (95%CI=0.78~0.84,  $P<0.00001$ ), 提示在一线治疗晚期 NSCLC 中, PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗组与化疗组相比可显著延长 PFS。

表 2 纳入 RCTs 文献的质量评价  
Tab.2 Quality evaluation of included RCTs

RCT	Random sequence generation	Allocation concealment	Inclusion criteria	Baseline characteristics	Blind method	Loss to follow-up	Intentional to treat analysis	Quality
IMpower-130	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	High
IMpower-131	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	High
IMpower-132	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	High
Keynote-021	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	High
Keynote-189	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	High
Keynote-407	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	High

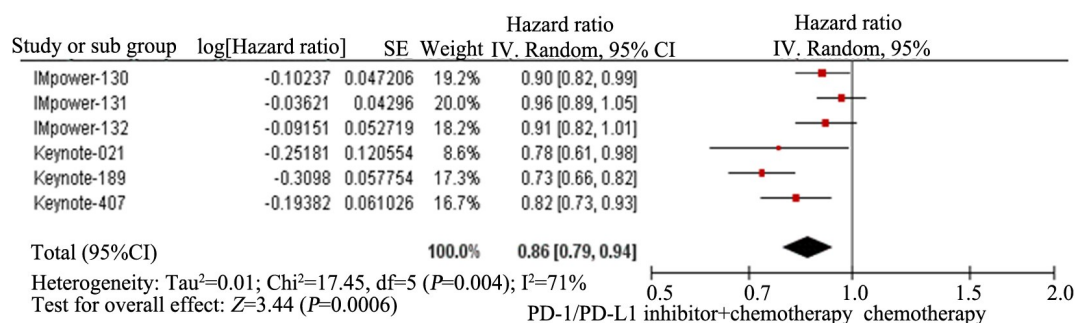


图 1 PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗组与化疗组间 OS 比较的 Meta 分析

Fig.1 Meta-analysis of OS between PD-1/PD-L1 inhibitor combined with chemotherapy group and chemotherapy group

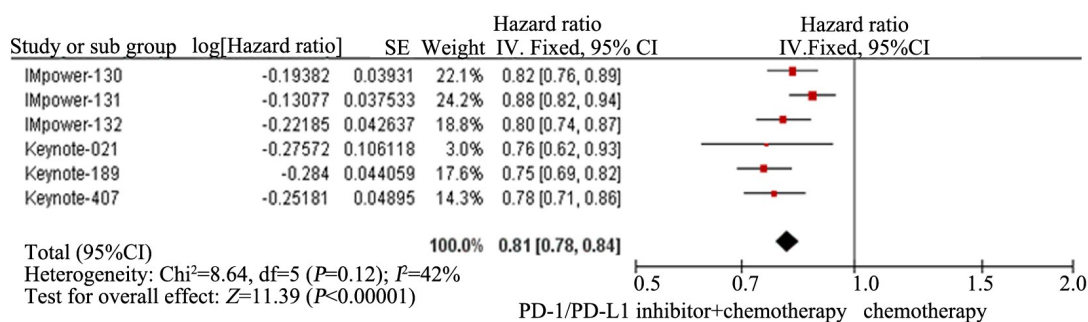


图 2 PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗组与化疗组间 PFS 比较的 Meta 分析

Fig.2 Meta-analysis of PFS between PD-1/PD-L1 inhibitor combined with chemotherapy group and chemotherapy group

2.4.3 不良反应的比较 经 Meta 分析显示, PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗组不良反应比化疗组的发生率高, 差异具有统计学意义: 1~5 级血小板计数减少 OR=1.42(1.12~1.80),  $P<0.01$ ; 1~5 级呕吐 OR=1.37(1.08~1.74),  $P=0.01$ ; 1~5 级腹泻 OR=1.53(1.23~1.89),  $P<0.0001$ ; 1~5 级甲状腺功能减低 OR=4.97(3.10~7.96),  $P<0.00001$ ; 1~5 级甲状腺功能亢进 OR=3.85(1.42~10.44),  $P=0.008$ ; 1~5 级皮疹 OR=1.72(1.36~2.19),  $P<0.00001$ ; 1~5 级肺炎 OR=3.13(1.95~

5.03),  $P<0.00001$ ; 1~5 级结肠炎 OR=4.42(1.80~10.85),  $P=0.001$ ; 1~5 级肝炎 OR=6.96(2.08~23.35),  $P=0.002$ ; 1~5 级味觉障碍 OR=2.14(1.23~3.72),  $P=0.007$ ; 3~5 级肝炎 OR=9.56(1.82~50.32),  $P=0.008$ ; 3~5 级结肠炎 OR=3.31(1.15~9.51),  $P=0.03$ 。联合治疗组发生率>10%的不良反应按次序由高至低分别为: 贫血, 恶心, 乏力, 腹泻, 中性粒细胞减少, 食欲下降, 便秘, 血小板减少, 皮疹, 呕吐, 呼吸困难, 衰弱, 味觉障碍。化疗组发生率>10%的不良反应按次序由高至

低分别为:贫血,恶心,乏力,食欲下降,中性粒细胞减少,腹泻,便秘,呼吸困难,衰弱,血小板减少,呕吐,皮疹。

2.4.4 发表偏倚 分别对 OS 和 PFS 以 HR 为横坐标、以 LogHR 为纵坐标绘制倒漏斗图,散点估计值集中在竖线附近且基本在基线两侧对称均匀分布,说明纳入的 RCTs 发表偏倚可能性较小(图 3、4)。

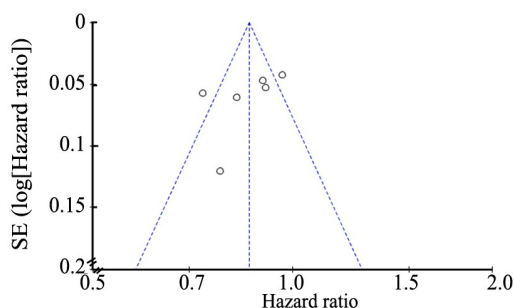


图3 OS倒漏斗图分析

Fig.3 The funnel plots of publication bias for OS

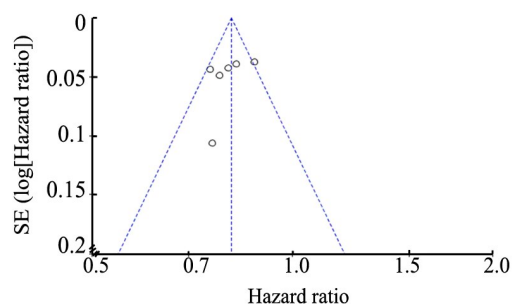


图4 PFS倒漏斗图分析

Fig.4 The funnel plots of publication bias for PFS

### 3 讨论

当今,晚期 NSCLC 的治疗在以含铂类药物标准化疗的基础上,正发生着日新月异的变化。PD-1/PD-L1 抑制剂的问世,使 NSCLC 治疗发展到了一个崭新的阶段。PD-1/PD-L1 抑制剂通过阻断肿瘤细胞表达 PD-L1 与 T 细胞表达 PD-1 之间的相互作用调节机体免疫应答,恢复 CD4<sup>+</sup>T/CD8<sup>+</sup> 细胞的增殖和活化作用,从而抑制肿瘤细胞的逃逸、增殖和转移<sup>[12-14]</sup>。PD-1/PD-L1 抑制剂单药一线治疗晚期 NSCLC 取得了较好的疗效:在 Keynote024<sup>[15]</sup> 临床试验中,帕博利珠单抗单药一线治疗晚期 PD-L1 高表达的 NSCLC,对比含铂化疗方案,可使死亡风险降低 40%,显著提高了 PFS(10.3 vs 6.0 个月)及 ORR(45% vs 28%);类似结果在 BIRCH<sup>[16]</sup> 临床试验中,阿特珠单抗也显示出较化疗更好的疗效。

化疗药物细胞毒作用直接杀伤肿瘤细胞的同

时,通过诱导肿瘤细胞免疫原性死亡、促进肿瘤相关抗原及损伤相关分子模式的释放、活化树突状细胞、促进肿瘤特异性杀伤 T 淋巴细胞分化、减少免疫抑制性细胞的生成等多种作用,改变局部肿瘤免疫微环境<sup>[17-18]</sup>。通过本 Meta 分析显示,PD-1/PD-L1 抑制剂治疗联合化疗在一线晚期 NSCLC 中可进一步提高肿瘤控制率。在 Impower-150<sup>[19]</sup> 临床试验中,分析了免疫联合靶向加化疗在一线晚期非鳞癌 NSCLC 中的疗效,结果显示,阿特珠单抗联合抗血管生成药物贝伐珠单抗和化疗药物紫杉醇、卡铂治疗组较靶向联合化疗组的 PFS 和 OS 都具有统计学上的优势,这为今后免疫治疗与多种治疗方法相结合提供了更为广阔的前景。

与此同时,掌握 PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗所出现不良反应的种类、程度并加以控制和管理,是临床工作中相当重要的环节。在不良反应中,联合治疗组不良反应以 1~2 级多见,经相应的对症治疗大部分可以减轻或消失。需要引起注意的是联合治疗组 3~5 级结肠炎、肝炎的发生率较化疗组高,大多数不良反应采用暂停给药并考虑使用糖皮质激素等治疗手段可以控制<sup>[20-21]</sup>,对较严重不良反应的处理原则为早期发现、早期评估和早期治疗<sup>[22]</sup>。

本研究纳入的文献均为高质量大型 RCTs,结果较为可靠,其中纳入亚裔患者 355 人,只占总人数 10.96%,因此在亚裔患者中的疗效及安全性的比较还需进一步深入研究。

综上所述,PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗在一线治疗晚期 NSCLC 具有更好的 OS 及 PFS,其不良反应一般是可以接受的,但需要关注 3~5 级结肠炎及肝炎的发生。因此,PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗可作为晚期 NSCLC 的一线治疗方案。

### [参考文献]

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018,68(6):394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2018[J]. CA: A Cancer J Clin, 2018,68(1):7-30. DOI:10.3322/caac.21442.
- [3] FRANEK J, CAPPELLERI J C, LARKIN-KAISER K A, et al. Systematic review and network meta-analysis of first-line therapy for advanced EGFR-positive non-small-cell lung cancer[J]. Future Oncol, 2019,15(24):2857-2871. DOI:10.2217/fon-2019-0270.
- [4] AHMADZADA T, KAO S, REID G, et al. An Update on predictive biomarkers for treatment selection in non-small cell lung cancer[J]. J Clin Med, 2018,7(6):E153[2019-10-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6025105/>. DOI:10.3390/jcm7060153.
- [5] National health service center for reviews and dissemination. Undertaking systematic reviews of research on effectiveness 2nd Edition

- [M]. University of York: York Publishing Services Ltd., 2001.
- [6] WEST H, MCCLEOD M, HUSSEIN M, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(7): 924-937. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30167-6.
- [7] JOTTE R M, CAPPUZZO F, VYNNYCHENKO I, et al. 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[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(18\_suppl): LBA9000[2019-11-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30555473>. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.18\_suppl.LBA9000.
- [8] PAPANIMITRAKOPOULOU V, COBO M, BORDONI R, et al. OA05.07 IMpower132: PFS and safety results with 1L atezolizumab+carboplatin/cisplatin+pemetrexed in stage IV non-squamous NSCLC [J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(10): S332-S333. DOI:10.1016/j.jtho.2018.08.262.
- [9] BORGHAEI H, LANGER C J, GADGEEL S, et al. 24-month overall survival from KEYNOTE-021 cohort G: pemetrexed and carboplatin with or without pembrolizumab as first-line therapy for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(1): 124-129. DOI:10.1016/j.jtho.2018.08.004.
- [10] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1801005.
- [11] PAZ-ARES L, LUFT A, VICENTE D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(21):2040-2051. DOI: 10.1056/NEJMoa1810865.
- [12] MACHICOTE A, BELÉN S, BAZ P, et al. Human CD8+HLA-DR+ regulatory T cells, similarly to classical CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> cells, suppress immune responses via PD-1/PD-L1 axis[J/OL]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2788[2019-11-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6281883/>. DOI:10.3389/fimmu.2018.02788.
- [13] NOGUCHI T, WARD J P, GUBIN M M, et al. Temporally distinct PD-L1 expression by tumor and host cells contributes to immune escape[J]. *Cancer Immunol Res*, 2017, 5(2): 106-117[2019-11-07]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5510474/>. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0391.
- [14] SUN R, LIMKIN E J, VAKALOPOULOU M, et al. A radiomics approach to assess tumour-infiltrating CD8 cells and response to anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: an imaging biomarker, retrospective multicohort study[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(9): 1180-1191. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30413-3.
- [15] BRAHMER J R, RODRÍGUEZ-ABREU D, ROBINSON A G, et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(12): 1600-1609. DOI:10.1016/s1470-2045(17)30690-3.
- [16] PETERS S, GETTINGER S, JOHNSON M L, et al. Phase II trial of atezolizumab as first-line or subsequent therapy for patients with programmed death-ligand 1-selected advanced non-small-cell lung cancer (BIRCH) [J/OL]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(24): 2781-2789 [2019-11-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5562171/>. DOI:10.1200/JCO.2016.71.9476.
- [17] ZHOU C F, ZHANG J. Immunotherapy-based combination strategies for treatment of gastrointestinal cancers: current status and future prospects[J]. *Front Med*, 2019, 13(1): 12-23. DOI: 10.1007/s11684-019-0685-9.
- [18] GALLUZZI L, BUQUÉ A, KEPP O, et al. Immunogenic cell death in cancer and infectious disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(2): 97-111. DOI:10.1038/nri.2016.107.
- [19] 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.
- [20] THOMPSON J A. New NCCN guidelines: recognition and management of immunotherapy-related toxicity[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(5S): 594-596. DOI:10.6004/jnccn.2018.0047.
- [21] HAANEN J B A G, CARBONNEL F, ROBERT C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(Suppl 4): iv264-iv266. DOI:10.1093/annonc/mdy162.
- [22] RU C H, ZHUANG Y B. Efficacy and safety of addition of anti-PD1 to a chemotherapy in treatment of non-small cell lung cancer[J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2018, 21(10): 711-717. DOI: 10.2174/1386207322666190125150921.

[收稿日期] 2019-12-27

[修回日期] 2020-02-18

[本文编辑] 阮芳铭