派姆单抗在非小细胞肺癌治疗中的研究进展

陈正, 高宁, 张超, 缪玮* (天津医科大学肿瘤医院, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市“肿瘤防治”重点实验室, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津 300060)

摘要: 近年来, 程序性死亡受体-1(programmed cell death-1, PD-1)抑制剂派姆单抗(Pembrolizumab)在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的治疗中显示出良好的疗效。2015年10月, 派姆单抗获得美国FDA快速审批, 用于治疗程序性死亡受体-1(programmed cell death-L1, PD-L1)阳性且在其他治疗后疾病进展的转移性NSCLC。随着临床试验的开展, 派姆单抗在NSCLC治疗中的适用范围逐渐扩大, 本文对派姆单抗治疗NSCLC的临床研究现状进行综述。

关键词: 派姆单抗; 程序性死亡受体-1; 非小细胞肺癌

中图分类号: R969.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1007-7693(2019)05-0639-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.05.025

引用本文: 陈正, 高宁, 张超, 等. 派姆单抗在非小细胞肺癌治疗中的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(5): 639-643.

Research Progress of Pembrolizumab in the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer

CHEN Zheng, GAO Ning, ZHANG Chao, MIAO Wei* (Tianjin Medical University Cancer Institute & Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China)

ABSTRACT: In recent years, Pembrolizumab, a programmed death-1(PD-1) inhibitor has shown considerable responses and good tolerance in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). In October 2015, Pembrolizumab was approved by FDA for the treatment of metastatic NSCLC with PD-L1 positive and disease progression after other treatments. With the development of clinical trials, the applications of Pembrolizumab in NSCLC treatment have gradually expanded. In this review, we summarized the current clinical status of Pembrolizumab in the treatment of NSCLC.

KEYWORDS: Pembrolizumab; programmed cell death-1; non-small cell lung cancer

肺癌严重影响人们的生命质量和生活质量, 其发病率呈快速增长的趋势, 位居男性恶性肿瘤发病率第1位, 女性发病率第2位^[1]。其中, 非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占原发性肺癌的80%, 大多数患者在确诊时已处于中晚期^[2]。铂类药物为基础的化疗和分子靶向治疗是治疗晚期NSCLC的主要方式, 但总体生存率仍不理想^[3]。近年来, 以程序性死亡受体-1(programmed cell death-1, PD-1)及其配体程序性死亡受体-1(programmed cell death-L1, PD-L1)为靶点的免疫治疗药物在晚期NSCLC治疗的研究中取得了显著的成果。由美国默沙东制药公司研发生产的派姆单抗(Pembrolizumab)是人源化的抗PD-1单克隆抗体, 在其第1项I期临床试验中, 派姆单抗以1~10 mg·kg⁻¹, 每2周1次的方案给药, 显示出对包括黑色素瘤、NSCLC等多种实体瘤具有良好的抗肿瘤活性和安全性^[4]。2015年10月, 派姆单抗获得美国FDA快速审批, 用于治疗PD-L1阳

性且在其他治疗后疾病进展的转移性NSCLC^[5]。随着临床试验的开展, 派姆单抗在NSCLC治疗中的适用范围逐渐扩大, 现就近年来派姆单抗在NSCLC治疗中的研究进展进行综述。

1 PD-1/PD-L1 信号通路在 NSCLC 中的作用

免疫系统对控制肿瘤发展具有至关重要的作用, 主要涉及到自然杀伤细胞、CD4+细胞、CD8+细胞和巨噬细胞^[6]。多项研究显示, 包括肺癌在内的肿瘤细胞可通过招募抑制性免疫细胞、抗原表达缺陷、在肿瘤微环境中分泌抑制性细胞因子, 以及通过调节免疫检查点途径而导致细胞免疫功能失调等多种机制逃避免疫监控, 其中PD-1/PD-L1信号通路是主要的抑制力量^[6-8]。PD-1受体表达于活化的T细胞上, 当与其配体PD-L1和PD-L2结合后, T细胞活性下降, 在健康人群中, 该作用阻止了慢性炎症的组织破坏和过度的免疫反应, 但肿瘤细胞可通过上调PD-L1和PD-L2的表达, 逃过免疫系统的识别和破坏^[9]。

作者简介: 陈正, 女, 硕士, 主管药师 Tel: 15620372205
(022)23340123-5104 E-mail: mw0814@126.com

E-mail: cozymm@sina.com *通信作者: 缪玮, 女, 主管药师 Tel:

有研究显示,在 NSCLC 患者活检标本中,PD-L1 表达上调,表达率可达 45%~50%。进一步研究发现,女性、无吸烟史、腺癌、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变或间变性淋巴瘤激酶(anaplasticlymphoma kinase, ALK)易位的 NSCLC 患者,PD-L1 表达上调更加多见^[10-11]。有研究表明,通过阻断 PD-1 与 PD-L1 之间的相互作用,NSCLC 的客观缓解率可达到约 20%^[12]。目前,针对 PD-1 的单克隆抗体主要有派姆单抗和纳武单抗(Nivolumab)。

2 派姆单抗在 NSCLC 治疗中的临床应用

2.1 单药用于铂类治疗后疾病进展的 PD-L1 阳性的转移性 NSCLC 的二线治疗,其中 ERFG 或 ALK 基因突变者应在靶向治疗后使用

KEYNOTE-001^[13]是最先启动的 I 期临床研究。试验共纳入 495 名晚期 NSCLC 患者,分别接受派姆单抗 2 mg·kg⁻¹或 10 mg·kg⁻¹,3 周方案,以及 10 mg·kg⁻¹,2 周方案。研究发现,派姆单抗客观缓解率(objective response rate, ORR)为 19.4%,有效持续时间为 12.5 个月,中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)为 3.7 个月,中位总生存期(overall survival, OS)为 12 个月。亚组分析显示,394 名经治患者与 101 名初治患者,有效率分别为 18%和 25%,中位有效持续时间分别为 10 个月和 23 个月,中位 OS 分别为 9.3 个月和 16 个月。此外,试验还发现,PD-L1 高表达(≥50%)组有效率为 45%,中位有效持续时间为 12.5 个月,疗效优于 PD-L1 低表达组。分析发现,在既往接受过放疗的患者中,PFS 和 OS 均高于未接受过放疗者(PFS 分别为 4.4 个月 vs 2.1 个月,OS 分别为 10.7 个月 vs 5.3 个月)^[14]。研究发现,派姆单抗的治疗耐受性良好,常见不良反应为乏力、瘙痒和食欲下降。3 度及以上治疗相关不良反应发生率为 10%。18 例患者(3.6%)发生肺炎,包括 9 名(1.8%)3 度及以上肺炎,死亡 1 例。

KEYNOTE-010^[15]为一项 2/3 期临床试验,比较了派姆单抗 2, 10 mg·kg⁻¹和多西他赛的疗效。该试验在全球 24 个国家 202 个机构进行,共纳入 1 034 例患者,入组患者为一线治疗后进展且 PD-L1 阳性(≥1%)的晚期 NSCLC 患者。研究结果显示,派姆单抗的 OS 和 ORR 均优于多西他赛化疗组,但 PFS 相似。派姆单抗 2 mg·kg⁻¹组、

10 mg·kg⁻¹组和多西他赛组的 OS 分别为 10.4 个月、12.7 个月和 8.5 个月,ORR 分别为 18%, 18% 和 9%,PFS 分别为 3.9 个月、4.0 个月、4.0 个月。亚组分析发现,在 PD-L1 高表达(≥50%)的患者中,派姆单抗组的中位 OS、PFS 和 ORR 均优于多西他赛化疗组(派姆单抗 2 mg·kg⁻¹组、10 mg·kg⁻¹组和多西他赛组的中位 OS 分别为 14.9 个月、17.3 个月、8.2 个月,中位 PFS 分别为 5.0 个月、5.2 个月、4.1 个月,ORR 分别为 30%, 29% 和 8%)。在安全性方面,派姆单抗组的 3 度以上治疗相关不良事件发生率低于多西他赛组(派姆单抗 2 mg·kg⁻¹组为 13%, 10 mg·kg⁻¹组为 16%, 多西他赛组为 35%)。在派姆单抗组中,低剂量组(2 mg·kg⁻¹)和高剂量组(10 mg·kg⁻¹)的肺炎发生率分别为 5%和 4%,多西他赛组为 2%。KEYNOTE-010 使派姆单抗成为一线治疗进展且 PD-L1 阳性的 NSCLC 患者的一项新的治疗选择,并验证了 PD-L1 在这一人群中的选择性。

2.2 单药用于 PD-L1 高表达(≥50%),且无 EGFR 或 ALK 基因突变的转移性 NSCLC 的一线治疗

KEYNOTE-024 为一项 III 期临床试验,旨在评价派姆单抗(200 mg 固定剂量)作为 NSCLC 一线治疗的有效性与安全性^[16]。研究共纳入 305 例患者,入组要求为 PD-L1 表达≥50%,且没有 EGFR 基因突变或 ALK 基因重排的初治 NSCLC 患者。结果显示,与标准铂类两药化疗方案相比,派姆单抗组的中位 PFS 较化疗组延长了 4.3 个月,2 组的 PFS 分别为 10.3 个月和 6.0 个月;派姆单抗组 OS 较化疗组延长,预期 6 个月总生存率分别为 80.2%和 72.4%;派姆单抗组 ORR 高于化疗组,分别为 44.8%和 27.8%。安全性方面,派姆单抗组的治疗相关不良事件发生率低于化疗组(分别为 73.4%和 90.0%),派姆单抗组 3 度以上不良事件发生率为 26.6%,化疗组为 53.3%。KEYNOTE-024 首次验证了派姆单抗一线治疗 PD-L1 高表达的 NSCLC 优于标准含铂双药方案。基于该研究结果,派姆单抗被推荐用于 PD-L1 阳性(≥50%)的晚期 NSCLC 的一线治疗。

2.3 联合卡铂和培美曲塞用于转移性非鳞状 NSCLC 的一线治疗

KEYNOTE-021 为一项 II 期队列研究,旨在评价派姆单抗联合含铂双药化疗是否能提高晚期

非鳞状 NSCLC 患者的疗效^[17]。该研究在美国和中国台湾地区的 26 个中心进行,共纳入 123 例患者。入组要求为此前未接受过化疗的 IIIB 或 IV 期非鳞状 NSCLC,且无 EGFR 或 ALK 基因突变的患者。研究结果显示,派姆单抗(200 mg)联合化疗组的主要终点 ORR 优于单纯化疗组,分别为 55%和 29%, $P=0.0016$ 。按照 PD-L1 表达水平分层发现,PD-L1 表达 $\geq 50\%$ 的患者,派姆单抗联合化疗组的 ORR 优于 PD-L1 表达 $<1\%$ 和 1%~49%的患者,分别为 80%, 57%和 26%,而单纯化疗组的 ORR 分别为 35%, 13%和 39%。联合治疗组的 PFS 为 13 个月,显著优于化疗组(8.9 个月)。联合治疗组与化疗组的 OS 无明显差异。安全性方面,联合治疗组和化疗组相比,3 度以上治疗相关不良事件发生率相似,分别为 39%和 26%。派姆单抗联合化疗组最常见的 3 度以上不良事件为贫血(12%)和中性粒细胞下降(5%),另有 3%的患者发生了急性肾损伤、淋巴细胞数下降、乏力、中性粒细胞减少、感染以及血小板减少。化疗组最常见的 3 度以上不良事件为贫血(15%)和中性粒细胞下降、全血细胞减少和血小板减少(3%)。在联合治疗组,1 例患者(2%)因脓毒症死亡;在化疗组,2 例患者(3%)分别因脓毒症和全血细胞减少死亡。KEYNOTE-021 首次前瞻性地评价了 PD-1 抑制剂联合铂类两药化疗在 NSCLC 患者中的有效性。

KEYNOTE-189 是基于 2 期试验设计的一项随机、双盲、安慰剂对照的 3 期临床试验,评价了派姆单抗联合培美曲塞+铂类化疗在非鳞状 NSCLC 患者中的有效性与安全性^[18]。该研究共纳入 616 例患者,入组要求为初治的转移性非鳞状 NSCLC,且无 EGFR 或 ALK 基因突变的患者。研究结果显示,在平均随访 10.5 个月后,派姆单抗联合组与安慰剂联合组相比,12 个月的预期总生存率显著提高,分别为 69.2%和 49.4%;派姆单抗联合组与安慰剂联合组的 PFS 分别为 8.8 个月和 4.9 个月,有效率分别为 47.6%和 18.9%,中位有效持续时间分别为 11.2 个月和 7.8 个月。按照 PD-L1 表达分层的亚组分析显示,各分层中,派姆单抗联合组的 12 个月预期生存率和有效率均优于安慰剂联合组,其中,PD-L1 表达 $\geq 50\%$ 的组间差异最大,生存率分别为 73.0%和 48.1%,有效率分别为 61.4%和 22.9%。安全性方面,派姆单抗联

合组与安慰剂联合组的 3 度以上不良事件发生率分别为 67.2%和 65.8%,不良事件相关死亡率分别为 6.7%和 5.9%。2 组最常见的不良事件为恶心、贫血和乏力,派姆单抗联合组的腹泻、皮疹和急性肾损伤发生率较安慰剂联合组高,3 度以上不良反应中,派姆单抗联合组粒细胞减少伴发热的发生率高于安慰剂联合组。在派姆单抗联合组与安慰剂联合组中,免疫介导的不良事件发生率分别为 22.7%和 11.9%,3 度以上分别为 8.9%和 4.5%,在派姆单抗联合组中,3 例患者因免疫介导的不良事件(肺炎)死亡。KEYNOTE-189 进一步研究了派姆单抗联合含铂双药化疗用于晚期 NSCLC 一线治疗的有效性与安全性。

2.4 其他尚在进行的临床试验研究

2.4.1 PD-L1 阳性($>1\%$)且无 EGFR 或 ALK 基因突变的晚期 NSCLC 患者的一线治疗 KEYNOTE-042 是一项 3 期临床试验,目的是研究在 PD-L1 阳性($>1\%$)的初治晚期 NSCLC 患者中,派姆单抗与含铂化疗的总体生存率。入组条件为 PD-L1 阳性($>1\%$)且无 EGFR 或 ALK 基因突变的初治晚期 NSCLC 患者。派姆单抗组使用固定剂量 200 mg,每 3 周 1 次的给药方案;对照组为卡铂+紫杉醇或卡铂+培美曲塞化疗方案,主要研究终点为 OS,次要终点为 PFS 和 ORR。该研究自 2014 年 10 月 30 日开始,目前已完成招募患者 1 445 例。

2.4.2 早期 NSCLC 患者的术后辅助治疗 KEYNOTE-091 是一项在 IB/II-III A 期 NSCLC 患者中进行的 3 期临床试验,目的是研究早期 NSCLC 患者术后使用派姆单抗能否提高 DFS。试验组采用派姆单抗 200 mg,3 周方案,对照组为安慰剂。主要研究终点为 DFS,次要终点为 OS 和肺癌特异性生存期(lung cancer specific survival, LCSS)。该研究自 2015 年 11 月开始,预计招募 1 380 例患者,目前,试验正在进行中。

2.4.3 派姆单抗联合化疗用于鳞状 NSCLC 的一线治疗 KEYNOTE-407 是一项随机、双盲的 3 期临床研究,目的是评价派姆单抗联合卡铂+紫杉醇/白蛋白紫杉醇一线治疗转移性鳞状 NSCLC 的有效性。主要研究终点是 PFS 和 OS,次要终点为 ORR。该研究自 2016 年 6 月开始,预计招募 560 例患者,目前正在进行中。

2.4.4 派姆单抗在 PD-L1 表达 1%~49%和 $\geq 50\%$

两组晚期 NSCLC 患者中的二线治疗 NCT02864394 是一项 3 期临床试验, 目的是评价在 PD-L1 表达阳性的含铂化疗后进展的 NSCLC 中, 派姆单抗与多西他赛二线治疗的有效性。试验组为派姆单抗 2 mg·kg⁻¹, 3 周方案; 对照组为多西他赛 75 mg·m⁻², 3 周方案。主要研究终点是 PD-L1 表达 1%~49%和 ≥50%两组患者的 OS 和 PFS, 次要终点是缓解持续时间(duration of response, DOR)、ORR 和不良事件。该研究自 2016 年 9 月开始, 预计招募 740 例患者。

2.5 派姆单抗与纳武单抗的对比

现阶段针对 PD-1 单抗的药物研究非常多, 派姆单抗和纳武单抗是第 1 批被 FDA 批准使用的药物, 这 2 个药物进行简单比较见表 1^[19-22]。

表 1 派姆单抗与纳武单抗的对比

Tab. 1 Comparison between Pembrolizumab and Nivolumab

项目	派姆单抗	纳武单抗
上市时间	2014 年	2014 年
适应证	1.不能切除或转移的黑色素瘤。 2.NSCLC PD-L1 高表达、没有 EGFR 或 ALK 基因突变的转移性 NSCLC 单药一线治疗; PD-L1 高表达的转移性 NSCLC 经过含铂方案或 EGFR 或 ALK 突变一线治疗后; 转移性 NSCLC 联合培美曲塞卡铂作为一线治疗。 3.头颈部鳞状细胞癌经含铂方案化疗后复发或转移的头颈部鳞状细胞癌。 4.经典霍奇金淋巴瘤三线治疗后的患者。 5.原发纵膈大 B 细胞淋巴瘤二线治疗后进展的患者。 6.膀胱上皮癌。 7.微卫星不稳定高度恶性肿瘤。 8.胃癌。 9.宫颈癌。	1.转移性结直肠癌(微卫星不稳定性或错配修复缺陷)。 2.复发或转移的头颈部鳞癌。 3.肝癌。 4.霍奇金淋巴瘤。 5.黑色素瘤辅助治疗、无法手术切除或晚期的一线联合治疗。 6.晚期 NSCLC。 7.进展期肾细胞癌。 8.膀胱上皮癌(局部进展或晚期)。
用法用量	200 mg 静脉滴注, 3 周 1 次	240 mg 静脉滴注, 2 周 1 次
用药关注	皮肤毒性、糖尿病、胃肠毒性、肝毒性、超敏反应、垂体炎、注射反应、肾毒性、肺毒性、甲状腺疾病	肾上腺机能不全、皮肤毒性、糖尿病、肺炎、胃肠毒性、肝毒性、垂体炎、注射反应、肾毒性、眼毒性、甲状腺疾病

3 结语

PD-1/PD-L1 抑制剂为晚期 NSCLC 的治疗提供了新的选择。派姆单抗作为 PD-1/PD-L1 抑制剂的代表药物, 在部分晚期 NSCLC 的治疗中显示出

了优于化疗的疗效。

传统肿瘤药物的研发中, 早期的临床试验目的是评价安全性以及药物的生物活性, 如肿瘤缩小等。随后, 人们逐渐认识到有效的研究应该评价药物是否使患者得到临床获益, 如生存期延长、症状改善、生活质量提高等, 因此 PD-1/PD-L1 抑制剂的临床研究均以 OS、PFS、ORR 作为研究终点。

综上所述, 派姆单抗在 NSCLC 的治疗中显示出了卓越的疗效, 无论是一线、二线还是二线以后的治疗中均显示出了超过化疗的效果, 但派姆单抗在不同病理类型、不同 PD-L1 表达率、不同疾病分期的患者中能否发挥良好的疗效, 以及合并不同治疗手段对派姆单抗疗效的影响等问题仍需进一步试验验证。

REFERENCES

- [1] CHEN W, ZHENG R, PETER D B, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(1): 5-29.
- [2] RICCIUTI B, LEONARDI G C, METRO G, et al. Targeting the KRAS variant for treatment of non-small cell lung cancer: potential therapeutic applications [J]. Expert Rev Respir Med, 2016, 10(1): 53-68.
- [3] SANTABARBARA G, MAIONE P, ROSSI A, et al. Pharmacotherapeutic options for treating adverse effects of cisplatin chemotherapy [J]. Expert Opin Pharmacother, 2016, 17(4): 561-570.
- [4] PATNAIK A, KANG S P, RASCO D, et al. Phase I study of Pembrolizumab(MK-3475; anti-PD-1 monoclonal antibody) in patients with advanced solid tumors [J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(19): 4286-4293.
- [5] JIANG Z S, PAN Z Y, REN X B. Progress of PD-1/PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer [J]. Chin J Lung Cancer(中国肺癌杂志), 2017, 20(2): 138-142.
- [6] ZITVOGEL L, TESNIERE A, KROEMER G. Cancer despite immunosurveillance: immunoselection and immunosubversion [J]. Nat Rev Immunol, 2006, 6(10): 715-727.
- [7] SANTABARBARA G, MAIONE P, ROSSI A, et al. The role of pembrolizumab in the treatment of advanced non-small cell lung cancer [J]. Ann Transl Med, 2016, 4(11): 215. Doi: 10.21037/atm.2016.05.64.
- [8] SGAMBATO A, CASALUCE F, SACCO P C, et al. Anti PD-1 and PD-L1 immunotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A review on toxicity profile and its management [J]. Curr Drug Saf 2016, 11(1): 62-68.
- [9] LEE H E, CHAE S W, LEE Y J, et al. Prognostic implications of type and density of tumour-infiltrating lymphocytes in gastric cancer [J]. Br J Cancer, 2008, 99(10): 1704-1711.
- [10] GROSSO J, HORAK C E, INZUNZA D, et al. Association of tumor PD-L1 expression and immune biomarkers with clinical activity in patients with advanced solid tumors treated with nivolumab(anti-PD-1; BMS-936558; ono-4538) [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(15): 3016.
- [11] D INCECCO A, ANDREOZZI M, LUDOVINI V, et al. PD-1 and PD-L1 expression in molecularly selected

- non-small-cell-lung cancer patients [J]. *Br J Cancer*, 2015, 112(1): 95-102.
- [12] TOPALIAN S L, HODI F S, BRAHMER J R, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(26): 2443-2454.
- [13] GARON E B, RIZVI N A, HUI R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med* 2015, 372(21): 2018-2028.
- [14] SHAVERDIAN N, LISBERG A E, BORNAZYAN K, et al. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(7): 895-903.
- [15] HERBST R S, BAAS P, KIM D W, 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.
- [16] RECK M, RODRIGUEZ-ABREU D, ROBINSON A G, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD L1 positive non small cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1823-1833
- [17] LANGER C J, GADGEEL S M, 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.
- [18] GANDHI L, RODRÍGUEZ-ABREU D, GADGEEL S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 378(22): 2078-2092.
- [19] DE MALEISSYE M F, NICOLAS G, SAIAG P. Pembrolizumab-induced demyelinating polyradiculoneuropathy [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(3): 296-297.
- [20] BORGHAEI H, PAZ-ARES 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.
- [21] BRAHMER J, RECKAMP K L, 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.
- [22] GETTINGER S N, 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.

收稿日期: 2018-04-26
(本文责编: 曹粤锋)