

免疫检查点抑制剂在PD-L1低表达/阴性晚期NSCLC患者中的治疗现状

赵坤¹, 苗健龙^{2*}, 屈光义¹

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁市第一人民医院呼吸内科, 山东 济宁

收稿日期: 2023年4月22日; 录用日期: 2023年5月15日; 发布日期: 2023年5月24日

摘要

肺癌(lung cancer)的组织病理学分为非小细胞肺癌和小细胞肺癌两大类, 其中, 非小细胞肺癌最为常见, 约占肺癌总发病率的85%。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是一种病因和发病机制迄今尚未明确的癌症, 它主要包括腺癌、鳞癌和大细胞癌。肺癌的治疗根据病人的机体情况, 病理学类型(包括分子病理诊断), 侵犯范围(临床分期), 采取多学科综合治疗模式, 强调个体化治疗。有计划、合理地应用手术、化疗、生物靶向和放射治疗等手段, 以期达到根治或最大程度控制肿瘤, 提高治愈率, 改善病人的生活质量, 延长生存期为目的。但对于非小细胞肺癌的患者来说, 由于患者常在晚期被诊断, 化疗、放疗、靶向治疗及抗血管生成治疗虽然可以改善其预后, 但经相关研究发现, NSCLC患者的5年生存率仍不尽人意。在过去的十年中, 癌症医学中免疫检查点抑制剂的发现和开发取得了快速进展, 癌症免疫治疗取得了重大突破, 特别是靶向非小细胞肺癌中程序性细胞死亡蛋白1 (PD-1)和程序性细胞死亡蛋白配体-1 (PD-L1)抑制剂的出现极大地改变了肿瘤治疗的格局。在本综述中, 我们重点关注NSCLC中PD-L1低表达/阴性患者的免疫治疗效果, 就近些年来晚期NSCLC患者PD-L1低表达/阴性的治疗现状和临床研究进行综述。

关键词

非小细胞肺癌, 肺癌, PD-1, PD-L1, 免疫检查点抑制剂, 免疫治疗

Current Status of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients with PD-L1 Low Expression/Negative Advanced NSCLC

Kun Zhao¹, Jianlong Miao^{2*}, Guangyi Qu¹

¹School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Respiratory Medicine, Jining No. 1 People's Hospital, Jining Shandong

*通讯作者。

文章引用: 赵坤, 苗健龙, 屈光义. 免疫检查点抑制剂在 PD-L1 低表达/阴性晚期 NSCLC 患者中的治疗现状[J]. 临床医学进展, 2023, 13(5): 8248-8253. DOI: 10.12677/acm.2023.1351154

Abstract

The histopathology of lung cancer is divided into two categories: non-small cell lung cancer and small cell lung cancer, among which, non-small cell lung cancer is the most common, accounting for about 85% of the total incidence of lung cancer. Non-small cell lung cancer is a type of cancer whose etiology and pathogenesis have not been clarified so far, and it mainly includes adenocarcinoma, squamous carcinoma and large cell carcinoma. The treatment of lung cancer is based on the patient's body condition, pathological type (including molecular pathology diagnosis) and invasion scope (clinical stage), and adopts a multidisciplinary and comprehensive treatment model, emphasizing individualized treatment. Surgery, chemotherapy, biologic targeting and radiotherapy should be used in a planned and rational manner to achieve radical cure or maximum tumor control, increase the cure rate, improve the patient's quality of life and prolong the survival period. However, for patients with non-small cell lung cancer, as patients are often diagnosed at an advanced stage, chemotherapy, radiotherapy, targeted therapy and anti-angiogenic therapy can improve their prognosis, but the 5-year survival rate of NSCLC patients is still unsatisfactory as found by relevant studies. In the past decade, the discovery and development of immune checkpoint inhibitors in cancer medicine have made rapid progress and significant breakthroughs in cancer immunotherapy, especially the advent of targeted programmed cell death protein 1 and programmed cell death protein ligand-1 inhibitors in non-small cell lung cancer has dramatically changed the landscape of tumor treatment. In this review, we focus on the effect of immunotherapy in patients with low/negative PD-L1 expression in NSCLC and review the current status and clinical studies on the treatment of advanced NSCLC patients with low/negative PD-L1 expression in recent years.

Keywords

Non-Small Cell Lung Cancer, Lung Cancer, PD-1, PD-L1, Immune Checkpoint Inhibitors, Immunotherapy

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺癌是全球发病率第二、死亡率居首位的肿瘤，而非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占 85% [1]。由于病因和发病机制尚未明确，目前 NSCLC 的治疗主要以手术切除、化疗、放疗和靶向治疗为主，疗效较差。化疗、靶向治疗以及抗血管生成药物虽已经成为治疗晚期 NSCLC 的基石，但近年来免疫检查点抑制剂的出现改变了 NSCLC 的治疗模式。免疫检查点抑制剂通过抑制肿瘤的免疫逃逸机制，增强机体的抗肿瘤活性，延长 NSCLC 患者的生存时间。据数据统计，加入免疫治疗且经多线治疗的 NSCLC 患者 5 年生存率可达到 16% [2]，大量实验研究表明，免疫检查点抑制剂比传统治疗方式更安全、更有效，为晚期 NSCLC 患者的临床治疗提供了更好的指导[3]。2020 年世界肺癌大会(World Conference on Lung Cancer, WCLC)上公布的 Express II 研究中表明，中国真实世界中 PD-L1 阴性人群占驱动基因阴性 NSCLC 患者的 48.2%，这一数据与之前公布的国际多中心 EXPRESS I 研究的趋势基本一

致[4], PD-L1 阴性的人群代表着非常大的患者群体, 因此这部分患者的治疗是临床医生非常关心的话题。因此本综述重点关注近些年来晚期 NSCLC 中 PD-L1 低表达/阴性患者的治疗效果, 概述 PD-L1 阴性患者在晚期非小细胞肺癌中的免疫治疗现状。

2. 抗 PD-1/PD-L1 治疗机制

免疫系统主要通过效应 T 细胞的杀伤作用来对抗肿瘤细胞, 肿瘤通过免疫逃逸来避开效应 T 细胞的杀伤作用[5]。

PD-1 参与免疫反应的调节, 是免疫检测点的抑制性受体, 在 T 细胞、B 细胞、髓细胞和自然杀伤(natural killer, NK)细胞上表达[6] [7]。PD-1 的配体包括 PD-L1 和程序性死亡配体 2 (programmed cell death ligand 2, PD-L2)两种, T 细胞、B 细胞、巨噬细胞、内皮细胞和肿瘤细胞主要表达 PD-L1, 而 PD-L2 主要在树突状细胞(dendritic cell, DC)和巨噬细胞中表达[8], T 细胞受体(T cell receptor, TCR)与主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)的相互作用是 T 细胞激活的关键步骤, PD-1 与其配体 PD-L1、PD-L2 结合后可以减弱 TCR/CD28 信号传导、抑制 T 细胞的激活, 从而造成肿瘤免疫逃逸[9] [10]。抗 PD-1/PD-L1 可以竞争 PD-1 与 PD-L1 的相互作用位点, 从而抑制了 PD-1 与 PD-L1 的结合, 这对 T 细胞的活化有促进作用, 从而使 T 细胞发挥抗肿瘤功能。

两者的不同点, PD-1 单抗: 与 T 细胞表面的 PD-1 结合阻止 PD-1 与 PD-L1 或 PD-L2 结合, 释放被抑制的肿瘤特异 T 细胞从而发挥杀伤作用。PD-L1 单抗: 阻断 PD-L1 与 PD-1 或 B7.1 结合, 而对 PD-L2 和 PD-1 的结合没有影响。

临床上抗程序性细胞死亡蛋白配体-1 (PD-L1)免疫组化检测可筛选对免疫检查点抑制剂(immune-checkpoint-inhibitors, ICIs)可能获益的 NSCLC 病人。PD-L1 表达是 FDA 批准的肺腺癌患者免疫检查点抑制剂(ICIs)的唯一生物标志物[11]。

3. PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗用于治疗 NSCLC

由于 PD-1 与 PD-L1 的结合可导致肿瘤免疫逃逸, 抑制 PD-1 和 PD-L1 之间的相互作用可以增强 T 细胞反应并介导抗肿瘤活性。因此针对该机制, 相关研究人员进行了一系列研究。抗 PD-1/PD-L1 的单药治疗由此诞生, 但存在的局限性也很明显, 仅针对于 PD-L1 高表达的患者相对于化疗可显著获益[12], 随着研究进一步进展, PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗的新型治疗方法为晚期的 NSCLC 患者提供了治疗新思路, 研究表明, 免疫治疗联合化疗能够带来更好的获益可能是由于两者存在协同作用[13]。临床前研究证明, 以铂类药物为基础的化疗可以增加 CD8⁺T 细胞、抗原递呈细胞的成熟以及调节性 T 细胞(regulatory cells, Tregs)和髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSC)的下调[14], 在非免疫原性肿瘤微环境, 使用化疗可能将其转化为免疫原性微环境, 从而增强免疫治疗的活性[15]。化疗在杀伤肿瘤细胞的同时, 通过多种机制参与机体免疫反应的调节, 机体通过多种机制的协同作用, 发挥增强抗肿瘤效应[16]。

3.1. PD-1 抑制剂联合化疗

3.1.1. KEYNOTE-189 研究

有研究表明, PD-1 抑制剂联合化疗较常规化疗方式能显著延长晚期 NSCLC 患者的中位无进展生存期(mPFS)和总生存期(OS), KEYNOTE-189 研究发现, 帕博利珠单抗可延长无 EGFR 或 ALK 基因突变的非鳞状 NSCLC 患者的 mPFS 及 OS, 且不论 PD-L1 表达水平的高低, 都有所获益[17], 在先前未接受治疗的没有 EGFR 或 ALK 突变的转移性非鳞状 NSCLC 患者中, 将 pembrolizumab 加入培美曲塞和铂类药物的标准化疗中, 其总生存期和无进展生存期明显长于单独化疗, 引入专业术语终点是 QLQ-C30 全球健康状况/生活质量(GHS/QOL)评分从基线到第 12 周(化疗期间)和第 21 周(化疗后)的变化, 以及咳嗽、胸痛

或呼吸困难恶化的时间。对所有接受了至少一剂研究药物并完成了至少一次专业评估的随机分配的患者进行了专业分析, 结果在标准化疗的基础上加用 pembrolizumab 可以维持 GHS/QOL, 与安慰剂加化疗组相比, 帕博利珠单抗加化疗组在第 21 周的 GHS/QOL 得分有所提高。这些数据进一步支持将 pembrolizumab 加培美曲塞 - 铂类作为转移性非鳞状非小细胞肺癌患者的一线治疗[18]。

3.1.2. KEYNOTE-407 研究

KEYNOTE-407 研究是一项全球、随机、双盲、安慰剂对照的 3 期临床研究, 比较了帕博利珠单抗联合卡铂和紫杉醇或白蛋白 - 紫杉醇(帕博利珠单抗 + 化疗)较安慰剂联合化疗(安慰剂 + 化疗)对于初治转移性鳞状 NSCLC 患者的疗效[7] [16]。在 KEYNOTE-407 全球研究中, 帕博利珠单抗 + 化疗与安慰剂 + 化疗相比, 可显著改善患者的 OS [风险比(hazard ratio, HR = 0.64), 95%可信区间(confidence interval, CI): 0.49~0.85, P < 0.001]和无进展生存期(progression-free survival, PFS) (HR = 0.56, 95%CI: 0.45~0.70, P < 0.001)双重主要终点[19]。后续更长的随访仍可维持上述临床获益[20]。研究还发现, 帕博利珠单抗 + 化疗与安慰剂 + 化疗相比, 可改善患者与健康相关生存质量(health-related quality of life, HRQoL) [21]。

3.1.3. KEYNOTE-021 研究 G 队列

KEYNOTE-021 研究 G 队列是帕博利珠单抗联合培美曲塞/卡铂方案对比培美曲塞/卡铂方案的随机 II 期研究, 无论 PD-L1 表达状态, 免疫联合化疗组对比单纯化疗组, ORR、中位 DOR 时间、中位 PFS 与 OS 均有显著性获益, 3 年 OS 率分别为 50%和 37%。亚组分析显示, 在 PD-L1 TPS < 1%患者中, 单纯化疗组中位 PFS 为 8.8 个月, 帕博利珠单抗联合化疗组为 24.5 个月(HR = 0.35), 是单纯化疗组的 2.8 倍; 同样在 OS 方面帕博利珠单抗也带来了 2 倍时间延长的显著获益(35.5 个月 vs 16.7 个月) (HR = 0.54)。而在 PD-L1 TPS ≥ 1%患者中, PFS 和 OS 获益并没有 TPS < 1%患者明显, 中位 PFS 分别为 16.6 个月和 14.9 个月(HR = 0.70), 中位 OS 分别为 40.9 个月和 31.4 个月(HR = 0.84)。提示 PD-L1 表达阴性患者更能从免疫联合化疗治疗中获益。此外, 在长期随访后出现了 CR 病例, 两组分别有 8%和 3%患者获 CR。其中有 12 例受试者完成了 35 个周期的帕博利珠单抗治疗, 12 例患者均达到客观缓解, 3 年估计 DOR 为 100%。帕博利珠单抗联合化疗组和单纯化疗组的 3~5 级 AEs 发生率相当, 分别有 39%和 31%, 在长期随访中也未发现新的安全信号[22]。虽然患者人数较少, 但依然可以看到, 帕博利珠单抗联合化疗可以在 PD-L1 TPS < 1%的人群中观察到疗效获益[23]。

3.1.4. ORIENT-11 研究

ORIENT-11 研究是一项在中国开展的评估信迪利单抗或安慰剂联合培美曲塞和铂类化疗作为局部晚期或转移性非鳞状 NSCLC 的一线治疗有效性和安全性的一项随机、双盲、III 期对照临床研究。研究显示, 截至 2021 年 1 月, 中位随访时间为 22.9 个月, 与化疗组相比, 联合组的中位 OS 显著改善(NR vs. 16.8 个月; Hr 0.60, 95%CI: 0.45~0.79; P = 0.0003)。在联合组中, 高或中等免疫细胞浸润与 PFS 改善密切相关, 而免疫细胞浸润缺失或低, 这表明化疗不能启动“免疫沙漠”以获得 PD-1 抑制的益处。其中, MHC II 类递呈通路表达与 PFS 延长显著相关(HR = 0.32, 95%CI: 0.19~0.54; p < 0.0001)和 OS (HR = 0.36, 95%CI: 0.20~0.64; P = 0.0005)。重要的是, PD-L1 低表达或阴性但 MHC-II 高表达的患者仍然可以从联合治疗中受益[24]。在化疗中加入辛替林单抗可显著延长非鳞状 NSCLC 的 OS。MHC II 类抗原递呈途径的表达可以识别从该组合中获益最多的患者。

3.2. PD-L1 抑制剂联合化疗

3.2.1. Impower-132 研究

Impower-132 研究是一项阿替利珠单抗联合化疗一线治疗晚期 NSCLC 有效性和安全性的研究, 结果

显示在 ITT 人群中,免疫联合培美曲塞和铂类达到了主要终点 PFS 且安全性可控。研究发现,根据 PD-L1 表达水平进行分析,结果显示,在 PD-L1 高表达(TC3 或 IC3)和阴性(TCO 与 ICO)的患者中,免疫联合培美曲塞和铂类组的 PFS 均显著优于单纯化疗组。但在 PD-L1 低表达的患者中(TC1/2 或 IC1/2)两组的 PFS 差异无统计学意义,相较于单纯化疗,PD-L1 抑制剂阿替利珠单抗联合化疗具有更好的疗效,在 OS 上有近 4 个月的临床获益[25]。

3.2.2. Impower-130 研究

Impower-130 研究是一项阿替利珠单抗联合白蛋白紫杉醇和卡铂作为 IV 期非鳞状非小细胞肺癌患者的一线治疗,且无 ALK 或 EGFR 突变,结果总生存期有明显的临床意义的改善,无进展生存期有明显改善。没有发现新的安全信号。研究发现无论 PD-L1 处于何值,阿替利珠单抗联合白蛋白紫杉醇和卡铂组的 PFS 显著优于单纯化疗组[26]。这项研究支持阿替利珠单抗联合铂类化疗作为转移性非小细胞肺癌的一线治疗的益处。

4. 小结与展望

综上所述,免疫治疗联合传统治疗有效的改善了晚期 NSCLC 的生存预后,延长了患者的生存时间。NSCLC 患者免疫治疗的时代似乎已经到来,但精准免疫治疗时代还尚未开启,我们对肿瘤免疫机制仍知之甚少。首先,目前尚无最好地预测免疫治疗反应的方法。肿瘤组织中 PD-L1 表达是目前唯一获得 FDA 批准的免疫治疗疗效预测生物学标志物。然而,PD-L1 表达的预测价值受多个因素的影响,包括不同的检测抗体和平台、判读标准的不一致以及 PD-L1 表达的时空异质性,因为 PD-L1 的动态表达,局部检测的 PD-L1 不能够准确体现整体水平,PD-L1 表达阴性的患者也能够免疫治疗获益,这表明仅仅依靠肿瘤 PD-L1 表达并不足以识别对 PD-1/PD-L1 阻断治疗敏感的患者。未来的研究可能有助于开发新的预测因子,目前,液体活检以“微创、经济、高效的检测生物学标志物”的特点正在快速发展,或许有望弥补组织检测 PD-L1 的缺陷[27],特别是在 PD-L1 阴性/低表达患者中识别抗 PD-1/PD-L1 治疗的潜在应答者。其次,肿瘤患者大多存在个体差异,如何更好地识别能够免疫治疗获益的患者,如何最好地管理免疫相关毒性反应,如何解决免疫耐药现象是今后需要重点研究的方向。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Gettinger, S., Horn, L., Jackman, D., *et al.* (2018) Five-Year Follow-Up of Nivolumab in Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results from the CA209-003 Study. *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 1675-1684. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.0412>
- [3] Tang, S., Qin, C., Hu, H., *et al.* (2022) Immune Checkpoint Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer: Progress, Challenges, and Prospects. *Cells*, **11**, Article No. 320. <https://doi.org/10.3390/cells11030320>
- [4] Lin, D., Yang, X., Jiang, L., *et al.* (2021) Real-World Prevalence of PD-L1 Expression in Chinese Patients with Advanced or Metastatic NSCLC: Express II Study. *Journal of Thoracic Oncology*, **16**, S410. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.01.681>
- [5] Rosenthal, R., Cadieux, E.L., Salgado, R., *et al.* (2019) Neoantigen-Directed Immune Escape in Lung Cancer Evolution. *Nature*, **567**, 479-485. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1032-7>
- [6] Boussiotis, V.A. (2016) Molecular and Biochemical Aspects of the PD-1 Checkpoint Pathway. *The New England Journal of Medicine*, **375**, 1767-1778. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1514296>
- [7] Kim, K.H., Choi, K.U., Kim, A., *et al.* (2019) PD-L1 Expression on Stromal Tumor-Infiltrating Lymphocytes Is a Favorable Prognostic Factor in Ovarian Serous Carcinoma. *Journal of Ovarian Research*, **12**, Article No. 56. <https://doi.org/10.1186/s13048-019-0526-0>
- [8] Keir, M.E., Liang, S.C., Guleria, I., *et al.* (2006) Tissue Expression of PD-L1 Mediates Peripheral T Cell Tolerance.

- The Journal of Experimental Medicine*, **203**, 883-895. <https://doi.org/10.1084/jem.20051776>
- [9] Xia, L., Liu, Y. and Wang, Y. (2019) PD-1/PD-L1 Blockade Therapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Current Status and Future Directions. *The Oncologist*, **24**, S31-S41. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-IO-S1-s05>
- [10] Egen, J.G., Ouyang, W. and Wu, L.C. (2020) Human Anti-Tumor Immunity: Insights from Immunotherapy Clinical Trials. *Immunity*, **52**, 36-54. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.12.010>
- [11] Schoenfeld, A. J., Rizvi, H., Bandlamudi, C., et al. (2020) Clinical and Molecular Correlates of PD-L1 Expression in Patients with Lung Adenocarcinomas. *Annals of Oncology*, **31**, 599-608. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32178965/> <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.01.065>
- [12] Mok, T.S.K., Wu, Y.-L., Kudaba, I., et al. (2019) 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. *Lancet*, **393**, 1819-1830. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32409-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32409-7)
- [13] Fonsatti, E., Nicolay, H.J.M., Sigalotti, L., et al. (2007) Functional Up-Regulation of Human Leukocyte Antigen Class I Antigens Expression by 5-Aza-2'-Deoxycytidine in Cutaneous Melanoma: Immunotherapeutic Implications. *Clinical Cancer Research*, **13**, 3333-3338. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-3091>
- [14] Tseng, C.-W., Hung, C.-F., Alvarez, R.D., et al. (2008) Pretreatment with Cisplatin Enhances E7-Specific CD8⁺ T-Cell-Mediated Antitumor Immunity Induced by DNA Vaccination. *Clinical Cancer Research*, **14**, 3185-3192. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-0037>
- [15] Pfirschke, C., Engblom, C., Rickelt, S., et al. (2016) Immunogenic Chemotherapy Sensitizes Tumors to Checkpoint Blockade Therapy. *Immunity*, **44**, 343-354. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.11.024>
- [16] 陈思, 赵泽锐, 龙浩. 新辅助免疫治疗及联合化疗在 NSCLC 中的研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2021, 24(4): 284-292.
- [17] Gandhi, L., Rodríguez-Abreu, D., Gadgeel, S., et al. (2018) Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **378**, 2078-2092. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal801005>
- [18] Garassino, M.C., Gadgeel, S., Esteban, E., et al. (2020) 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. *The Lancet Oncology*, **21**, 387-397. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30801-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30801-0)
- [19] Paz-Ares, L., Luft, A., Vicente, D., et al. (2018) Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **379**, 2040-2051. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal1810865>
- [20] Paz-Ares, L., Vicente, D., Tafreshi, A., et al. (2020) A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab plus Chemotherapy in Patients with Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *Journal of Thoracic Oncology*, **15**, 1657-1669. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.06.015>
- [21] Mazieres, J., Kowalski, D., Luft, A., et al. (2020) Health-Related Quality of Life with Carboplatin-Paclitaxel or nab-Paclitaxel with or without Pembrolizumab in Patients with Metastatic Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 271-280. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01348>
- [22] 关业兰, 胡红林, 金莹, 等. 帕博利珠单抗联合培美曲塞和卡铂对比培美曲塞和卡铂一线治疗晚期、非鳞状非小细胞肺癌: II期、随机、开放研究 KEYNOTE-021G 队列研究及长期随访数据解读[J]. 肿瘤学杂志, 2022, 28(9): 786-796.
- [23] Awad, M.A., Gadgeel, S.M., Borghaei, H., et al. (2021) Long-Term Overall Survival from KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin with or without Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*, **16**, 162-168. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33069888/> <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.09.015>
- [24] Yang, Y., Sun, J., Wang, Z., et al. (2021) Updated Overall Survival Data and Predictive Biomarkers of Sintilimab plus Pemetrexed and Platinum as First-Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous NSCLC in the Phase 3 ORIENT-11 Study. *Journal of Thoracic Oncology*, **16**, 2109-2120. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.07.015>
- [25] Nishio, M., Barlesi, F., West, H., et al. (2021) Atezolizumab plus Chemotherapy for First-Line Treatment of Non-squamous NSCLC: Results from the Randomized Phase 3 IMPower132 Trial. *Journal of Thoracic Oncology*, **16**, 653-664. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.11.025>
- [26] West, H., McCleod, M., Hussein, M., et al. (2019) 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. *The Lancet*, **20**, 924-937. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30167-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30167-6)
- [27] 张敏, 陈骏. 液体活检在非小细胞肺癌中的临床应用进展[J]. 中国肺癌杂志, 2021, 24(10): 723-728.