

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.13.009

文章编号: 1005-8982(2020)13-0042-05

综述

免疫检查点抑制剂治疗非小细胞肺癌的研究进展

石岩, 郑锴

(天津医科大学总医院 胸心外科, 天津 300052)

摘要: 免疫治疗已经成为继手术、放疗、化疗和靶向治疗之后治疗非小细胞肺癌(NSCLC)的重要手段,并表现出了显著且更加持久的疗效。免疫检查点抑制剂(ICPIs)是其重要组成部分,能够阻断抑制性信号通路,促进T细胞活化,进而增强机体抗肿瘤免疫反应。细胞毒性T细胞抗原-4(CTLA-4)和程序性死亡蛋白-1(PD-1)/程序性死亡蛋白配体-1(PD-L1)抑制剂在肺癌的治疗中已取得突破性进展,但仍面临着诸多问题。该文对ICPIs的作用机制、临床研究进展及目前面临的困境进行综述,希望为后续NSCLC的治疗提供新的思路和方法。

关键词: 免疫检查点抑制剂; 非小细胞肺癌; 研究进展

中图分类号: R665.3

文献标识码: A

Advances in the treatment of non-small cell lung cancer with checkpoint inhibitors

Yan Shi, Kai Zheng

(Department of Cardiothoracic Surgery, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin, 300052, China)

Abstract: Immunotherapy has become an important means for the treatment of non-small cell lung cancer except surgery, radiotherapy, chemotherapy and targeted therapy, and has shown significant and lasting effects. Immune checkpoint inhibitors are an important part of tumor immunotherapy, which can block inhibitory signaling pathways, promote T cell activation, and thereby enhance the body's anti-tumor immune response. Cytotoxic T lymphocyte antigen 4 and programmed death 1/programmed death ligand 1 inhibitors in the treatment of lung cancer have made breakthrough progress, but still face many challenges. In this paper, the mechanism of ICPIs, clinical research progress and the current dilemma were reviewed, hoping to provide new ideas and methods for the treatment of subsequent NSCLC.

Keyword: immune checkpoint inhibitors; carcinoma, non-small cell lung; advances

肺癌中约85%属于非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)。早期患者没有特异性的临床表现,绝大多数患者就诊时已属中晚期,失去手术的机会。以铂类为基础的双药化疗是晚期NSCLC的标准一线治疗,但中位总生存期(overall survival, OS)仅7.9个月,2年生存率低于15%^[1]。尽管针对表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变、

间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)重排和大鼠骨肉瘤ROS1重排等的靶向治疗取得疗效,但大多数患者并不存在这些靶点,且最终会产生获得性耐药。

从WILLIAM COLEY发现免疫疗法到TASUKU HONJO和ALLISON获得诺贝尔医学奖,肿瘤免疫治疗经过长时间的探索逐渐走向成熟,并彰显出显著的

收稿日期: 2020-01-14

[通信作者] 郑锴, E-mail: zhkeith@sina.com

疗效。其主要通过调节机体免疫力, 达到有效清除肿瘤细胞的目的。免疫检查点是免疫系统中起保护作用的分子, 在正常情况下能够抑制活化的 T 细胞功能。肿瘤细胞则会通过过度表达免疫检查点分子, 抑制人体免疫系统, 从而完成免疫逃逸。目前, 研究最广泛的免疫检查点包括细胞毒性 T 细胞抗原-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated protein-4, CTLA-4) 和程序性死亡蛋白-1 (programmed death-1, PD-1) / 程序性死亡蛋白配体-1 (programmed death-ligand 1, PD-L1)。该免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICPIs) 阻断抑制信号的传递, 诱导 T 细胞活化, 在癌症治疗中表现出更高的缓解率和总体生存率, 但仍面临着很多问题。

1 作用机制

1.1 CTLA-4

CTLA-4 主要表达于活化的 CD4⁺ 和 CD8⁺T 细胞表面。关于 CTLA-4 抑制 T 细胞活化的机制, 目前最主要的是 CTLA-4 与 CD28 的竞争抑制作用。CTLA-4 与 CD28 有高度的同源性, 且比 CD28 的亲合力更强, 因此能够拮抗 CD28 与 CD80/CD86 结合, 此两者相互作用传递刺激信号, CTLA-4 则传递抑制信号^[2]。CTLA-4 可能通过含 2 个 SH2 结构域 (SH2 domain-containing protein-tyrosine phosphatase-2, SHP-2) 的蛋白酪氨酸磷酸酶、靶向 Ras 通路、促进 T 细胞受体-zeta (T cell receptor-zeta, TCR-zeta) 去磷酸化等抑制 TCR 介导的细胞活化^[3]。CTLA-4 抑制剂能够阻断以上作用途径, 促进 T 细胞活化, 增强肿瘤的免疫应答。

1.2 PD-1/PD-L1

PD-1 主要表达于活化的 T 细胞、B 细胞、自然杀伤细胞等免疫细胞表面。PD-L1 则主要表达于肿瘤细胞表面和肿瘤微环境中。PD-1 信号通路可能通过以下机制来介导免疫抑制: ① PD-1 可以通过募集 SHP-2 以及活化蛋白激酶 CK2 介导的人第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因 (gene of phosphate and tension homology deleted on chromosome ten, PTEN) 磷酸化和磷酸酶活性来抑制磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K) 通路, 进而拮抗 TCR 信号通路^[4]。② PD-1 可通过细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 信号通路抑制泛素连接酶 S 期激酶相关蛋白 2 (s-phase kinase-associated protein 2, Skp2) 转录、抑

制成视网膜细胞瘤基因的磷酸化、增强果蝇母性 DPP 同源蛋白 3 (drosophila mothers against decapentaplegic protein-3, Smad3) 活性等途径抑制 T 细胞增殖^[5]。PD-1/PD-L1 抑制剂则能够抑制 PD-1 信号通路, 阻断抑制性信号的传递。

2 研究进展

2.1 CTLA-4 抑制剂

2.1.1 Ipilimumab 是一种 IgG1 型单抗 一项 II 期试验显示, 序贯组 (Ipilimumab 序贯紫杉醇和卡铂) 与对照组 (紫杉醇和卡铂) 无进展生存期 (progress free survive, PFS) 有差异, 分别为 5.1 和 4.2 个月。中位 OS 分别为 12.2 和 8.3 个月。不良反应率相近。显示 Ipilimumab 序贯紫杉醇和卡铂治疗晚期 NSCLC 是安全有效的^[6]。接着 HORINOVDCHI 等^[7]指出 Ipilimumab 联合紫杉醇和卡铂的推荐剂量为 10 mg/kg。针对 IV 期或复发性 NSCLC, 研究 (NCT03001882) 的目的是探究 Nivolumab 联合 Ipilimumab 的疗效。期待更多试验的结果。

2.1.2 Tremelimumab 是一种 IgG2 型单抗 试验 (NCT02000947) 结果显示, Durvalumab 20 mg/kg+ Tremelimumab 1 mg/kg 治疗晚期 NSCLC 表现出一定的耐受性, 但 III 期试验尚在进行^[8]。临床试验 (NCT03057106) 则主要观察 Durvalumab+Tremelimumab 联合铂类药物的临床疗效。

2.2 PD-1 抑制剂

2.2.1 Nivolumab 是一种 IgG4 型单抗 III 期试验 Check Mate-017 和 Check Mate-057 的结果显示与多西他赛比较, Nivolumab 表现出更好的疗效, 并由此获得美国 FDA 对 NSCLC 二线治疗的批准^[9-10], 随后的 Check Mate-063 结果示客观缓解率 (objective response rate, ORR) 为 14.5%, 1 年 OS 为 39%, 亦证实 Nivolumab 在复发难治性肺鳞癌中的疗效^[11]。基于临床试验的结果, GETTINGER 等^[12]推荐 Nivolumab 3 mg/kg 每 2 周 1 次, 为未来研究的标准给药剂量。Check Mate-026 结果显示, Nivolumab 与一线化疗药物比较, PFS 分别为 4.2 和 5.9 个月, 不良反应发生率分别为 71% 和 92%, 证明 Nivolumab 未能取代铂类为基础的联合化疗在一线治疗中的地位^[13]。随后 Check Mate-012 结果显示 Nivolumab 单药治疗晚期 NSCLC ORR 为 23%, 1 年 OS 率为 74%, 表明 Nivolumab 单药一线治疗晚期 NSCLC 具有较长的持续缓解时间^[14]。

2.2.2 Pembrolizumab 是一种的 IgG4 型单抗 KEYNOTE-001 中, ORR 为 19.4%, 其中 PD-L1 阳性的 ORR 为 45.2%, 因此被批准用于 PD-L1 \geq 50% 的 NSCLC 一线治疗^[15]。随后 KETNOTE-010 结果显示 Pembrolizumab 组中位 OS 为 10.2 个月, mPFS 为 3.9 个月, PD-L1 阳性率 >50% 的患者, 中位 OS 为 14.9 个月, mPFS 为 5.0 个月, 可以看出 Pembrolizumab 在 PD-L1 强阳性的患者中获益更多^[16]。KEYNOTE-024 进一步证实 Pembrolizumab 在晚期 NSCLC 一线治疗的潜力。基于 KEYNOTE-021 结果, Pembrolizumab 联合化疗的 ORR 优于单纯化疗, FDA 批准 Pembrolizumab 联合 Pemetrexed 和 Carboplatin 一线治疗晚期非鳞 NSCLC。2018 年美国肿瘤学会更新的试验数据同样显示联合组改善 PFS^[17]。KEYNOTE-042、KEYNOTE-189 和 KEYNOTE-407 3 项试验证实, 治疗没有 EGFR 或 ALK 突变的转移性非鳞状 NSCLC 患者时, 在培美曲塞联合铂类药物化疗的标准方案中加入 Pembrolizumab 能够提高患者 OS 和 PFS^[18]。

2.3 PD-L1 抑制剂

2.3.1 Atezolizumab 是一种 IgG1 型单抗 HERBST 等^[19]首次证明 Atezolizumab 治疗 NSCLC 的潜力。POPLAR 结果显示 Atezolizumab 组中位 OS 优于多西他赛组 (12.6 VS 9.7 个月, $P=0.040$) 且 PD-L1 阳性患者的 OS 和 ORR 更长^[20]。OAK 也得出相似的结论, 但与 POPLAR 不同的是 OAK 中 PD-L1 阴性的中位 OS 也有改善, 实验组和对照组的中位 OS 分别为 12.6 和 8.9 个月^[21]。基于这 2 个试验的结果, Atezolizumab 成为 FDA 批准的用于治疗一线化疗进展的转移性 NSCLC 二线治疗的首个 PD-L1 抑制剂。PETERS 等^[22]证实 Atezolizumab 治疗未经过化疗且 PD-L1 表达 >5% 晚期 NSCLC 患者的临床效果。LIU 等^[23]研究表明 Atezolizumab 联合卡铂和紫杉醇治疗 NSCLC 的 ORR 达 67%。IMpower150 旨在评估 Atezolizumab 的一线治疗, Atezolizumab 联合贝伐珠单抗加卡铂和紫杉醇组中位 PFS 明显长于贝伐珠单抗加卡铂和紫杉醇 (8.3 VS 6.8 个月), 但是尚不能确定这种一线治疗能否延长 OS^[24]。

2.3.2 Durvalumab 是一种 IgG1 型单抗 709 例放化疗后无进展的晚期 NSCLC 患者, 分别接受 Durvalumab 和安慰剂治疗, 结果显示: mPFS 分别为 16.8 和 5.6 个月, ORR 为 28.4% 和 16.0%, 相关不良反应发生率为 29.9% 和 26.1%。基于该结果, FDA 批准 Durvalumab 用于晚期、不可切除的 NSCLC 患者同步放化疗后的巩固

治疗^[25]。2018 年 3 月研究^[26]的最新结果显示两组 24 个月 OS 分别为 66.3% 和 55.6%。ATLANTIC 试验显示 PD-L1 表达高的患者应答的比例较高, 并且 EGFR 突变的患者在该研究中亦能够获益^[27]。一项 Ib 期试验表明 Durvalumab+Tremelimumab 一线治疗晚期 NSCLC 的安全性, 并把 Durvalumab 20 mg/kg 每 4 周 1 次 + Tremelimumab 1 mg/kg 作为后续试验的推荐剂量^[8]。

2.3.3 Avelumab 是一种 IgG1 型单抗 与其他 PD-L1 抑制剂不同, Avelumab 还具有抗体依赖性细胞介导的细胞毒性作用, 可使肿瘤细胞直接裂解^[28]。Avelumab 二线治疗晚期 NSCLC, ORR 为 12%, mPFS 为 11.6 周。在 Avelumab 一线治疗晚期 NSCLC 亚组中, ORR 为 18.7%^[29]。由此, BARLESI 等^[30]开展 JAVELIN LUNG 200, Avelumab 组和多西他赛组中位 OS 分别为 11.4 和 10.3 个月 ($P=0.160$), 未达到主要终点, 但 Avelumab 在这些患者中显示出一定的疗效及安全性。

3 面临的困境

尽管免疫治疗取得很大的进展, 但仍有许多问题亟待解决。①免疫相关不良事件 (immune-related adverse events, irAEs)。越来越多的数据表明, ICPIs 在取得临床疗效的同时, 有相当一部分患者发生 irAEs。CTLA-4 抑制剂的并收症常有结肠炎、垂体炎和皮疹。PD-1/PD-L1 抑制剂的并收症常有肺炎、甲状腺功能减退和关节痛^[31]。②缺乏有效的疗效预测标志物。目前 PD-L1 可作为潜在的疗效预测标志物, 但其应用受到时间动态变化、肿瘤异质性及不同阈值检测方法的限制, 并不完美。有研究表明肿瘤突变负荷、DNA 错配修复、肿瘤微环境等与疗效有一定的相关性^[32]。③获得性免疫耐药。在 KRAS 突变的肺腺癌患者中, 丝氨酸/苏氨酸激酶 11 (serine/threonine kinase, *SKT11*) 的共突变与较差的临床预后相关。敲除 *SKT11* 将导致鼠肉瘤癌基因 (kirsten rat sarcoma viral oncogene, *KRAS*) 突变的小鼠模型对 PD-1 抑制剂治疗产生耐药, 表明 *SKT11* 突变与耐药相关^[33]。PU 等^[34]提出平行免疫抑制通路机制、免疫原性低下及肿瘤部位免疫细胞浸润不足可能会导致免疫治疗耐药。④治疗模式难以确定。随着大量临床试验的开展, ICPIs 联合放疗、化疗、靶向治疗甚至双免疫治疗及新辅助治疗取得前所未有的进展, 同时也提出新的难题。比如如何制定个体化的治疗方案, 如何确定给药的剂量、时间及顺序等。⑤价格昂贵。GAO 等^[35]采用分区生存和马尔代

夫模型评估 Nivolumab 和多西他赛的成本效益, 不认为使用 Nivolumab 治疗是划算的。

4 展望

随着大量临床试验的进行, 越来越多的数据表明 ICPIs 在 NSCLC 患者中表现出持久的疗效和可控的毒性反应, 正在改变着 NSCLC 的治疗模式与格局。与此同时, ICPIs 的临床应用也必将面临一些新的挑战。首先考虑到免疫治疗的费用高、潜在的严重毒性以及治疗无效情况下疾病进展所带来的危害, 寻找有效的疗效预测标志物筛选出能够获益的患者具有重大的临床意义。鉴于肿瘤免疫反应的复杂性, 单一的预测标志物恐难以达到临床要求。因此应该积极开展大规模一致性研究, 探索多种标志物的联合评价与整合。其次考虑肿瘤抑制机制的多样性, 联合治疗将会成为未来发展的关键。新的免疫检查点及其抑制剂的出现, 将会进一步丰富联合治疗的策略。然而也需要更加关注联合治疗的有效性与毒性, 让更多患者得到有效治疗的同时避免严重的毒副作用。最后大量的临床试验尚在进行, 非常期待这些试验的结果, 这必将会为 NSCLC 的治疗带来新机遇。

参考文献:

- [1] FISHER M D, D'ORAZIO A. Phase II and III trials: comparison of four chemotherapy regimens in advanced non small-cell lung cancer (ECOG 1594)[J]. *Clin Lung Cancer*, 2000, 2(1): 21-22.
- [2] QIN H F, WANG F, LIU H, et al. New advances in immunotherapy for non-small cell lung cancer[J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(8): 2234-2245.
- [3] HOMANN D, DUMMER W, WOLFE T, et al. Lack of intrinsic CTLA-4 expression has minimal effect on regulation of antiviral T-cell immunity[J]. *J Virol*, 2006, 80(1): 270-280.
- [4] BOUSSIOTIS V A. Molecular and biochemical aspects of the PD-1 checkpoint pathway[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(18): 1767-1778.
- [5] PATSOUKIS N, BROWN J, PETKOVA V, et al. Selective effects of PD-1 on Akt and Ras pathways regulate molecular components of the cell cycle and inhibit T cell proliferation[J]. *Sci Signal*, 2012, 5(230): ra46.
- [6] LYNCH T J, BONDARENKO I, LUFT A, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage IIIb/IV non-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(17): 2046-2054.
- [7] HORINOUCHE H, YAMAMOTO N, FUJIWARA Y, et al. Phase I study of ipilimumab in phased combination with paclitaxel and carboplatin in Japanese patients with non-small-cell lung cancer[J]. *Invest New Drugs*, 2015, 33(4): 881-889.
- [8] ANTONIA S, GOLDBERG S B, BALMANOUKIAN A, et al. Safety and antitumour activity of durvalumab plus tremelimumab in non-small cell lung cancer: a multicentre, phase 1b study[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(3): 299-308.
- [9] 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.
- [10] BORGHAEI H, PAZ-ARES L, HORN L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(17): 1627-1639.
- [11] RIZVI NA, MAZIÈRES 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 2, single-arm trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(3): 257-265.
- [12] 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.
- [13] CARBONE D P, 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.
- [14] GETTINGER S, RIZVI N A, CHOW L Q, et al. Nivolumab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(25): 2980-2987.
- [15] LIM S H, SUN J M, LEE S H, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small cell lung cancer[J]. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 2016, 16(3): 397-406.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [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*, 2018, 378(22): 2078-2092.
- [19] HERBST R S, SORIA J C, KOWANETZ M, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients[J]. *Nature*, 2014, 515(7528): 563-567.
- [20] 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 2 randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10030): 1837-1846.
- [21] RITTMAYER A, BARLESI F, WATERKAMP D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-

- label, multicentre randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10066): 255-265.
- [22] 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]. *Journal of Clinical Oncology*, 2017, 35(24): 2781-2789.
- [23] LIU S V, CAMIDGE D R, GETTINGER S N, et al. Long-term survival follow-up of atezolizumab in combination with platinum based doublet chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2018, 101: 114-122.
- [24] 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
- [25] ANTONIA S J, VILLEGAS A, DANIEL D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small cell Lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(20): 1919-1929.
- [26] ANTONIA S J, VILLEGAS A, DANIEL D, et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(24): 2342-2350.
- [27] GARASSINO M C, CHO B C, KIM J H, et al. Durvalumab as third-line or later treatment for advanced non-small-cell lung cancer (ATLANTIC): an open-label, single-arm, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(4): 521-536.
- [28] BOYERINAS B, JOCHEMS C, FANTINI M, et al. Antibody dependent cellular cytotoxicity activity of a novel anti-PD-L1 antibody avelumab (MSB0010718C) on human tumor cells[J]. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3(10): 1148-1157.
- [29] GULLEY J L, RAJAN A, SPIGEL D R, et al. Avelumab for patients with previously treated metastatic or recurrent non-small-cell lung cancer (JAVELIN solid tumor): dose-expansion cohort of a multicentre, open-label, phase 1b trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(5): 599-610.
- [30] BARLESI F, VANSTEENKISTE J, SPIGEL D, et al. Avelumab versus docetaxel in patients with platinum-treated advanced non-small-cell lung cancer (JAVELIN lung 200): an open-label, randomised, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(11): 1468-1479.
- [31] KHOJA L, DAY D, CHEN W W T, et al. Tumour and class specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(10): 2377-2385.
- [32] PRELAJ A, TAY R, FERRARA R, et al. Predictive biomarkers of response for immune checkpoint inhibitors in non-small-cell lung cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2019, 106: 144-159.
- [33] SKOULIDIS F, GOLDBERG M E, GREENAWALT D M, et al. STK11/LKB1 mutations and PD-1 inhibitor resistance in KRAS-mutant lung adenocarcinoma[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(7): 822-835.
- [34] PU X X, WU L, SU D, et al. Immunotherapy for non-small cell lung cancers: biomarkers for predicting responses and strategies to overcome resistance[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 1082.
- [35] GAO L, LI S C. Modelled economic evaluation of nivolumab for the treatment of second-line advanced or metastatic squamous non-small-cell lung cancer in Australia using both partition survival and Markov models[J]. *Appl Health Econ Health Policy*, 2019, 17(3): 371-380.

(王荣兵 编辑)

本文引用格式: 石岩, 郑锴. 免疫检查点抑制剂治疗非小细胞肺癌的研究进展 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(13): 42-46.