

# 免疫检查点抑制剂一线治疗晚期NSCLC的现状与展望

王海洋 俞晓晴 综述 范云 审校

**【摘要】** 随着程序性凋亡因子1受体 (programmed death-1, PD-1) 及其配体 (PD-L1) 抑制剂单药治疗在晚期非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 的二线和一线治疗中相继取得突破性进展, 晚期NSCLC的诊治策略正在逐渐发生演变和优化。免疫联合治疗扩大受益人群、提高疗效, 目前已经在一线治疗领域取得初步结果, 有多项III期随机对照研究正在进行中。本文将对免疫检查点抑制剂在晚期NSCLC一线治疗中的现状和前景进行综述。

**【关键词】** PD-1/PD-L1抗体; 肺肿瘤; 一线治疗

## Prospect and Current Situation of Immune Checkpoint Inhibitors in First-line Treatment in Advanced Non-small Cell Lung Cancer Patients

Haiyang WANG, Xiaoqing YU, Yun FAN

Department of Medical Oncology, Zhejiang Provincial Cancer Hospital, Hangzhou 310053, China

Corresponding author: Yun FAN, E-mail: fanyun@zjcc.org.cn

**【Abstract】** With the breakthroughs achieved of programmed death-1 (PD-1)/PD-L1 inhibitors monotherapy as first-line and second-line treatment in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), the treatment strategy is gradually evolving and optimizing. Immune combination therapy expands the benefit population and improves the curative effect. A series of randomized phase III trials are ongoing. In this review, we discuss the prospect and current situation of immune checkpoint inhibitors in first-line treatment in advanced NSCLC patients.

**【Key words】** PD-1/PD-L1 inhibitors; Lung neoplasms; First-line treatment

程序性凋亡因子1受体 (programmed death-1, PD-1) 及其配体 (PD-L1) 是一对负性免疫共刺激分子, 肿瘤细胞表达的PD-L1, 可与肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor infiltrating lymphocytes, TILs) 表面的PD-1分子结合, 抑制淋巴细胞的功能及细胞因子的释放, 并诱导淋巴细胞凋亡, 从而抵抗淋巴细胞的杀伤作用, 最终导致肿瘤发生免疫逃逸<sup>[1]</sup>。PD-1/PD-L1抗体可阻断PD-L1/PD-1通路, 从而使被抑制的效应T细胞 (effector T cell, TE) 功能恢复。

在过去的2年中, 已经有3个PD-1/PD-L1抗体进入晚期非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 的二线治疗。Nivolumab、Pembrolizumab、

Atezolizumab分别凭借CheckMate017、CheckMate057、KEYNOTE010及OAK研究获得晚期NSCLC二线治疗的适应症<sup>[2-5]</sup>。这些大型、III期随机对照研究在含铂两药方案化疗失败的晚期NSCLC中比较PD-1/PD-L1抗体与多西他赛的疗效, 结果表明Nivolumab、Pembrolizumab、Atezolizumab在缓解率 (overall response rate, ORR)、无进展生存时间 (progression-free survival, PFS) 或/及总生存 (overall survival, OS) 上明显好于标准二线化疗多西他赛, 由此奠定了PD-1/PD-L1抗体在晚期NSCLC二线治疗中的地位。

自20世纪70年代起, 含铂化疗一直是晚期NSCLC的标准一线治疗。尽管化疗的疗效有限且不良反应明显, 囿于治疗手段的匮乏, 对于野生型患者而言, 一线治疗并未获得突破性进展。随着PD-1/PD-L1抗体在晚期NSCLC的二线治疗中得到认可, 应用于一线治疗的相关研究正在火热进行中。目前已有两项III期随机

作者单位: 310053 杭州, 浙江省肿瘤医院 (通讯作者: 范云, E-mail: fanyun@zjcc.org.cn)

对照研究公布了结果<sup>[6,7]</sup>，多项大型III期临床研究仍在入组中。本文就PD-1/PD-L1抗体在晚期NSCLC一线治疗中的现状、未来的发展方向进行全面阐述。

## 1 单药的一线治疗

多项III期随机对照研究的结果显示，在未经选择的人群，PD-1/PD-L1抗体二线治疗晚期NSCLC的ORR为14.0%-20.0%，PFS为3.5个月-4.0个月，OS为9.2个月-13.8个月<sup>[2-5]</sup>。这样的疗效与标准二线治疗药物多西他赛7%左右的近期ORR相比<sup>[2-5]</sup>，均表现出优越性。但是，在晚期NSCLC的一线治疗中，含铂两药方案的ORR达25%-35%<sup>[8-10]</sup>；如果想超越这个疗效，势必要用生物标记物来富集治疗有效人群。到目前为止，主要的策略是用PD-L1的表达来筛选患者。为此，一些I期-II期临床研究进行了相应地探索。在KEYNOTE 001研究中<sup>[11]</sup>，Pembrolizumab单药治疗晚期NSCLC的ORR为24.8%；但在PD-L1表达 $\geq 50\%$ 的初诊人群（ $n=27$ ），ORR上升到58%，24个月OS达到61%。在CheckMate 012研究中<sup>[12]</sup>，52例晚期NSCLC患者一线接受Nivolumab单药治疗，ORR为23%，mPFS为3.6个月；在PD-L1高表达（PD-L1 $\geq 50\%$ ）人群（ $n=12$ ），ORR高达50%，PFS为8.3个月，1年生存率为83%。2016年美国临床肿瘤学会（American Society of Clinical Oncology, ASCO）会议上报道了抗PD-L1抗体Durvalumab（MEDI4736）治疗初诊晚期NSCLC患者的安全性和临床活性<sup>[13]</sup>，共入组59例患者，其中PD-L1高表达患者49例，Durvalumab治疗剂量10 mg/kg q2w，全组患者的ORR为27%，PD-L1高表达患者的ORR为29%，PD-L1低表达/阴性患者的ORR为11%；10%患者出现了 $\geq 3$ 级的药物相关不良事件，安全性可控。2016年世界肺癌大会（World Conference on Lung Cancer, WCLC）会议报告了一项II期研究（BIRCH研究）<sup>[14]</sup>，评价Atezolizumab治疗PD-L1表达的未经化疗的晚期NSCLC，入组138例PD-L1表达（TC2/3和或IC2/3）阳性患者，在TC或者IC2/3的患者，ORR为25%，mPFS为7.3个月，mOS为23.5个月；在TC3或者IC3的患者，ORR为34%，mPFS为7.3个月，mOS为26.9个月。评价Atezolizumab对比化疗一线治疗NSCLC的III期临床研究正在进行中。

最引入关注的是两项III期随机对照KEYNOTE-024和CheckMate026研究<sup>[5,6]</sup>，分别在PD-L1阳性人群中比

较一线含铂化疗方案与Pembrolizumab或Nivolumab。KEYNOTE-024研究将目标人群定位在PD-L1表达 $\geq 50\%$ 的晚期NSCLC<sup>[5]</sup>，入组305例患者。所有受试者被随机分配至Pembrolizumab组（200 mg/3 wk，静脉滴注）和含铂化疗组。研究发现，Pembrolizumab组的中位PFS为10.3个月，明显长于化疗组的6.0个月（HR=0.5,  $P<0.001$ ）；ORR（45% vs 28%,  $P=0.001$ ）和OS（中位OS两组均为达到，HR=0.6,  $P=0.005$ ）均显著优于化疗组。Pembrolizumab治疗组3级-4级不良反应的发生率明显低于多西他赛（26% vs 51%）。同时，Pembrolizumab可显著改善患者的健康相关生活质量（health-related quality of life, HRQOL）<sup>[15]</sup>，可使患者的症状和功能得到改善或维持在较高水平，显著延长至疾病恶化时间。基于KEYNOTE-024研究的结果，FDA已批准Pembrolizumab作为PD-L1表达TPS $\geq 50\%$ 的晚期NSCLC新的标准一线治疗。

与此形成鲜明对照的是CheckMate 026研究<sup>[6]</sup>，其设计与KEYNOTE-024研究相类似，主要不同的是入组人群，以PD-L1表达 $\geq 1\%$ 的IV期初诊NSCLC作为研究对象，以PD-L1表达 $\geq 5\%$ 的患者作为评价疗效的目标人群，共541例患者进入分析，结果Nivolumab未达到预设的主要研究终点，PFS对比单纯化疗未显示出优势（4.2个月 vs 5.9个月,  $P=0.25$ ），两组的ORR（26% vs 33.5%）和OS（14.4个月 vs 13.2个月, HR=1.02）亦无统计学差异。

在PD-L1表达TPS $\geq 50\%$ 的晚期NSCLC中，Pembrolizumab一线治疗的疗效已经得到确认。一些关键问题随之而来。首先是关于PD-L1高表达的cut-off值问题，TPS $\geq 50\%$ 已经得到认可，TPS $\geq 25\%$ 是否可行，目前已有针对PD-L1表达TPS $\geq 25\%$ 人群的相关研究。第二，关于PD-L1的检测问题，如何对不同的检测试剂、检测平台、检测对象进行标准化评估。蓝印计划的结果显示<sup>[16]</sup>，检测PD-L1表达的常用三种抗体22C3、28-8和SP263，在检测率上有高度的一致性，是否这3种抗体及检测平台的结果可以互通<sup>[16]</sup>。第三，由于PD-L1表达 $\geq 50\%$ 的人群只占约30%的肺癌患者，是否在占比高达70%的PD-L1低表达或者不表达人群，PD-1/PD-L1抗体在一线治疗将就此失去机会。答案显然是否定的，免疫联合治疗为这类患者带来了希望，其中主要是PD-1/PD-L1抗体与化疗或者是CTAL4抗体的联合。

## 2 PD-1/PD-L1抗体联合化疗

细胞毒药物具有多方面的正向免疫调节作用，降低免疫抑制性细胞的数量和活性，增加肿瘤抗原递呈，激活和诱导树突状细胞成熟，增加效应T细胞功能，诱导肿瘤细胞PD-L1表达等等<sup>[16-19]</sup>。前期研究表明化疗联合PD-1/PD-L1抗体具有协同抗肿瘤作用<sup>[17-19]</sup>。KEYNOTE-021 C队列研究采用Pembrolizumab 2 mg/kg或10 mg/kg q3w联合卡铂/培美曲塞治疗晚期、初诊非鳞NSCLC<sup>[20]</sup>，入组24例患者，ORR为71%，PFS为10.2个月，中位OS未达到；1例患者因3级表皮坏死导致治疗中断，无预期外毒副反应，无治疗相关死亡。KEYNOTE-021 G队列研究是一项II期的随机对照研究<sup>[20]</sup>，旨在未经化疗的晚期非鳞NSCLC患者中比较Pembrolizumab联合卡铂+培美曲塞与单纯化疗，筛选了219例患者，123例患者可评价疗效，Pembrolizumab联合化疗组相比单纯化疗组明显提高了ORR（55% vs 29%， $P=0.001,6$ ），显著延长了PFS（13.0个月 vs 8.9个月， $P=0.01$ ， $HR=0.53$ ），两组的OS无明显差异。在PD-L1 $\geq 50\%$ 的亚组人群，联合治疗组的ORR高达80%，显著高于化疗组的35%。联合治疗组 $\geq 3$ 度的治疗相关不良反应发生率高于化疗组（39% vs 26%），但总体不良反应可耐受，不良反应谱可管理。这是首个评价PD-1/PD-L1抗体联合化疗对比单纯化疗的Ib期随机对照研究。目前，Pembrolizumab联合化疗已获美国食品和药物管理局（Food and Drug Administration, FDA）突破性治疗药物资格。其他PD-1/PD-L1单抗，如Nivolumab和Atezolizumab均进行了与化疗联合的相关研究。前期报道的I期研究显示Nivolumab和Atezolizumab联合含铂方案化疗一线治疗晚期NSCLC的缓解率分别达47%和64%<sup>[7,21]</sup>。这些I期研究的结果显示PD-1/PD-L1抗体联合含铂方案化疗的近期疗效具有可比性，在晚期NSCLC的一线治疗中有望超越单纯化疗；是否能如愿斩获一线治疗的适应症，仍需大样本的III期随机对照研究。现阶段多个PD-1/PD-L1抗体均有多项相关III期随机临床试验正在入组中，以评估这些联合模式在晚期NSCLC一线治疗中的作用。

## 3 PD-1/PD-L1抗体联合CTLA-4抗体

除了联合化疗，另一种引入关注的组合是PD-1/PD-L1抗体联合靶向细胞毒T淋巴细胞相关

抗原4（cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4）抗体。CTLA-4通路对于淋巴结部位的T细胞活化起作用，CTLA-4抗体能使T细胞活化增殖能力变强，并且使T细胞分化为效应T细胞，如CTL。CTLA-4和PD-1这两个抑制剂会在不同的环节和不同阶段对T细胞功能进行加强。临床前研究提示两者联合可放大checkpoint阻断作用，在免疫微环境中，充分恢复T细胞杀伤肿瘤细胞的效能<sup>[1,22]</sup>。CheckMate 012研究是一项多中心Ib期临床研究<sup>[23]</sup>，分别评价Nivolumab单药、Nivolumab联合Ipilimumab的不同给药方式治疗未经化疗的晚期NSCLC，联合治疗组77例患者可评价疗效，总体ORR为43%，mPFS为8.0个月，2年生存率为44%，mOS为21.8个月。Nivolumab联合Ipilimumab的疗效在PD-L1 $\geq 1\%$ 人群，ORR为57%，mPFS达12.7个月；在PD-L1 $\geq 50\%$ 亚组，ORR高达92%，mPFS为13.6个月。Nivolumab联合Ipilimumab治疗的不良反应可耐受，不良反应谱同既往报道，NIVO 3 q2w+IPI 1 q12w治疗组（ $n=38$ ）的不良反应发生率稍高于NIVO 3 q2w+IPI 1 q6w治疗组（ $n=39$ ），3级-4级毒性的发生率分别为42%和31%，延长随访后未发现新的安全性问题或治疗相关死亡。CheckMate 012研究结果证明Nivolumab联合Ipilimumab在PD-L1 $\geq 1\%$ 的人群显示出良好疗效，其疗效随着肿瘤细胞PD-L1表达的增高而增强。此结果鼓励在晚期NSCLC的一线治疗中开展Nivolumab联合Ipilimumab的进一步研究。目前III期随机对照研究CheckMate 227（NCT02477826）已经在进行中。

PD-L1抗体（Durvalumab）联合CTLA-4抗体（Tremelimumab）的Ib期研究在102例初诊的晚期NSCLC中进行<sup>[24]</sup>，严重不良事件（serious adverse event, SAE）的发生率达36%，约28%的患者中断治疗。基于前期研究的安全性及临床资料，在剂量扩增研究中，推荐治疗剂量Durvalumab 20 mg/kg加Tremelimumab 1 mg/kg，每4周1次；在63例可评价疗效的患者中，ORR为23%。Durvalumab联合Tremelimumab对比含铂两药化疗一线治疗初诊晚期NSCLC的III期随机对照MYSTIC研究（NCT02453282）和NEPTUNE研究（NCT02542293）正在入组中。

## 4 PD-1/PD-L1抗体联合其他药物

肿瘤血管生成与肿瘤的免疫抑制相互促进，相互



影响。临床前研究显示VEGF通过不同的机制在免疫抑制调节中发挥着重要的作用,同时免疫抑制细胞对肿瘤血管生成具有促进作用,因此抗血管生成治疗联合免疫治疗具有协同效应<sup>[25]</sup>。临床数据显示:贝伐珠单抗联合干扰素、CTLA-4抑制剂取得了较好的临床疗效<sup>[27]</sup>,且耐受性良好。目前多个贝伐珠单抗联合免疫治疗(Checkpoint抑制剂及疫苗)的研究正在开展,尤其是贝伐珠单抗联合化疗及Atezolizumab的随机对照研究已进入III期临床,结果值得期待。

靶向药物是驱动基因阳性患者的主要治疗手段,与PD-1/PD-L1抗体的强强联合是否能达到增效作用。TATTON研究评价Osimertinib联合Durvalumab治疗EGFR突变的晚期NSCLC<sup>[26]</sup>,A组23例为EGFR-TKI治疗失败患者,B组11例为初诊患者,结果发现联合治疗在A组有6例(26%)患者出现间质性肺炎,2例为3级/4级;B组有7(64%)例患者出现间质性肺炎,3级/4级3例。一项I期、开放性、多中心研究(NCT02040064)评价Tremelimumab联合吉非替尼在EGFR突变的NSCLC患者中安全性、耐受性和临床疗效,针对吉非替尼/厄洛替尼治疗失败的IV期NSCLC患者,共入组20例,至少接受1个剂量Tremelimumab治疗,17例患者可评估疗效及安全性,无完全缓解(complete response, CR)和部分缓解(partial response, PR)患者,DCR 62%,联合用药的不良反应用谱与单药一致<sup>[27]</sup>。鉴于PD-1/PD-L1抗体在EGFR突变患者中的疗效偏低<sup>[28]</sup>,结合一些小样本的初步研究结果,PD-1/PD-L1抗体联合EGFR TKIs可能有较高的间质性肺炎发生率;该联合治疗模式受到一定质疑,现阶段正在进行的主要是I期探索性研究。

CheckMate 012研究中,21例EGFR突变的患者经厄洛替尼联合Nivolumab治疗后,19%的患者出现了3级毒副反应,但没有出现4级毒副反应;其ORR为19%,51%的患者PFS达到了24周,64%的患者OS达到了18周,其研究终点尚未达到<sup>[29]</sup>。在另一项正在进行的Ib期研究中,28例患者接受Atezolizumab联合厄洛替尼治疗,没有患者因存在不可耐受的毒性而停药,重要的是并未观察到间质性肺炎;然而在39%的患者中观察到了3级-4级的毒副反应,包括谷氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)升高(7%)、发热(7%)和皮疹(7%)<sup>[30]</sup>。

T细胞的活化受抑制性和刺激性受体双重调节作用,如PD-1、CTLA4抑制T细胞的活化,刺激性分子

激活增强T细胞受体的信号通路。OX40促进抗原依赖性效应T细胞的活化并调节抑制T细胞。OX40激动剂具有双重作用机制,刺激效应T细胞、调节抑制性T细胞。OX40激动剂MOXR0916是一种人工合成的IgG1抗体,临床前研究证明OX40激动剂和PD-L1抑制剂联合具有互补效应。在2016年ASCO会议上报道了OX40激动剂MOXR0916联合PD-L1抑制剂Atezolizumab治疗晚期实体肿瘤患者的剂量递增Ib期研究,结果显示饱和剂量的MOXR0916在与Atezolizumab联合使用时耐受良好,未达到剂量限制性毒性<sup>[31]</sup>。

## 5 小结

基于KEYNOTE-024研究的结果,PD-L1 $\geq$ 50%的晚期、野生型NSCLC的一线治疗模式已经发生改变,推荐Pembrolizumab单药作为一线治疗;相信不久的将来,会有多个PD-1/PD-L1抗体进入可供选择的行列。对于PD-L1低表达或者不表达的人群,主要的解决之道是联合治疗。目前报道的PD-1/PD-L1抗体联合其他药物的临床研究均为I期/II期,普遍存在样本量小、随访期短、入组人群可能有选择偏倚等缺陷。基于前期研究的良好结果,多种模式的免疫联合治疗在进一步探索中。在晚期NSCLC的一线治疗中,众多大型、III期随机对照的临床研究正在如火如荼地进行;如CheckMate 227研究、KEYNOTE-189研究、IMpower130研究、IMpower131研究、MYSTIC研究、NEPTUNE研究等等<sup>[8]</sup>。这些研究聚焦在晚期NSCLC的初诊患者,选择不同的PD-L1表达人群,将回答PD-1/PD-L1抗体联合化疗、CTLA4抗体或者抗血管生存药物等作为一线治疗的可行性、适用人群及不同联合模式之间的差异性。相比PD-1/PD-L1抗体的单药治疗,免疫联合治疗扩大了受益人群,提高了疗效,是未来的发展方向。免疫联合治疗仍有许多问题亟待解决:如最佳的联合搭档;最合适的给药方式;不良反应的管理;生物标记物的筛选;药物经济学等等。可以预见,Pembrolizumab一线治疗PD-L1高表达人群仅仅是即将来临的新的免疫治疗策略的前奏,晚期NSCLC一线治疗的格局将会发生革命性的变化。

## 参考文献

- 1 Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer, 2012, 12(4): 252-264.

- 2 Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, *et al.* Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell on-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2015, 373(2): 123-135.
- 3 Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, *et al.* Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2015, 373(17): 1627-1639.
- 4 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. *Lancet*, 2016, 387(10027): 1540-1550.
- 5 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. *Lancet*, 2016, 387(10030): 1837-1846.
- 6 Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, *et al.* Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1823-1833.
- 7 Rizvi NA, Hellmann MD, Brahmer JR, *et al.* Nivolumab in combination with platinum-based doublet chemotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2016, 34(25): 2969-2979.
- 8 Schiller JH, Harrington D, Belani CP, *et al.* Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2002, 346 (2): 92-98.
- 9 Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, *et al.* Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2008, 26(21): 3543-3551.
- 10 Sandler A, Gray R, Perry MC, *et al.* Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2006, 355(24): 2542-2550.
- 11 Garon EB, Rizvi NA, Hui R, *et al.* EYNOTE-001 Investigators. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2015, 372(21): 2018-2028.
- 12 Gettinger S, Rizvi NA, Chow LQ, *et al.* Nivolumab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2016, 34(25): 2980-2987.
- 13 Antonia SJ, Kim SW, Alexander I. Safety and clinical activity of durvalumab (MEDI4736), an anti-PD-L1 antibody, in treatment-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2016, 34: Abstr 9029.
- 14 Wakelee H, Patel JD, Heist R, *et al.* ORAL01.04: Phase II trial of atezolizumab for patients with PD-L1-selected advanced NSCLC (BIRCH): updated efficacy and exploratory biomarker results: topic: medical oncology. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(11S): S251-S252.
- 15 Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, *et al.* Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1823-1833.
- 16 Hirsch FR, McElhinny A, Stanforth D, *et al.* PD-L1 immunohistochemistry assays for lung cancer: results from phase 1 of the blueprint PD-L1 IHC assay comparison project. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(2): 208-222.
- 17 Zitvogel L, Galluzzi L, Smyth MJ, *et al.* Mechanism of action of conventional and targeted anticancer therapies: reinstating immune surveillance. *Immunity*, 2013, 39(1): 74-88.
- 18 Galluzzi L, Buque A, Kepp O, *et al.* Immunological effects of conventional chemotherapy and targeted anticancer agents. *Cancer Cell*, 2015, 28 (6): 690-714.
- 19 Apetoh L, Ladoire S, Coukos G, *et al.* Combining immunotherapy and anticancer agents: the right path to achieve cancer cure? *Ann Oncol*, 2015, 26(9): 1813-1823.
- 20 Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, *et al.* Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, nonsquamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol*, 2016, 17(11): 1497-1508.
- 21 Camidge DR, Liu SV, Powderly JD, *et al.* Atezolizumab (MPDL3280A) combined with platinum-based chemotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC): a phase 1b study. *J Thorac Oncol*, 2015, 10: Abstr 02.7.
- 22 Curran MA, Montalvo W, Yagita H, *et al.* PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(9): 4275-4280.
- 23 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 1, multicohort study. *Lancet Oncol*, 2017, 18(1): 31-41.
- 24 Antonia S, Goldberg SB, Balmanoukian A, *et al.* Safety and antitumour activity of durvalumab plus tremelimumab in non-small cell lung cancer: a multicenter phase 1b study. *Lancet Oncol*, 2016, 17(3): 299-308.
- 25 Mahoney KM, Rennert PD, Freeman GJ. Combination cancer immunotherapy and new immunomodulatory targets. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, 14(8): 561-584.
- 26 Ahn MJ, Yang J, Yu H, *et al.* Osimertinib combined with durvalumab in EGFR-mutant non-small cell lung cancer: results from the TATTON phase 1b trial. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(4 Suppl): S115.
- 27 Planchard D, Barlesi F, Gomez-Roca C, *et al.* Phase I, safety, tolerability and preliminary efficacy study of tremelimumab (Trem) in combination with gefitinib (Gef) in EGFR-mutant (EGFR-mut) NSCLC (GEFTREM). *Ann Oncol*, 2016, 27

(suppl\_6): 1245.

28 LEE CK, Man J, Lord S, *et al.* Brief report: checkpoint inhibitors in metastatic EGFR-mutated non-small cell lung cancer-a meta-analysis. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(2): 403-407.

29 Antonia SJ, Rizvi NA, Chow LQ, *et al.* Nivolumab (anti-PD-1; Bms-936558, Ono-4538) in combination with platinum-based doublet chemotherapy (Pt-DC) or erlotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol*. 2014, 32(5s): abstr 8113.

30 Ma BBY, Rudin CM, Cervantes A, *et al.* Preliminary safety and clinical activity of erlotinib plus atezolizumab from a phase Ib study in advanced NSCLC. *Ann Oncol*, 2016, 27: S9.

31 Infante JR, Hansen AR, Pishvaian MJ, *et al.* A phase Ib dose escalation study of the OX40 agonist MOXR0916 and the PD-L1 inhibitor atezolizumab in patients with advanced solid tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2016, 34: Abstr 101.

(收稿: 2017-03-03 修回: 2017-04-06 接受: 2017-04-08)  
(本文编辑 南娟)



**Cite this article as:** Wang HY, Yu XQ, Fan Y. Prospect and Current Situation of Immune Checkpoint Inhibitors in First-line Treatment in Advanced Non-small Cell Lung Cancer Patients. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2017, 20(6): 427-432. [王海洋, 俞晓晴, 范云. 免疫检查点抑制剂一线治疗晚期NSCLC的现状与展望. *中国肺癌杂志*, 2017, 20(6): 427-432.] doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2017.06.10

• 消息 •

《中国肺癌杂志》被评为“RCCSE中国核心学术期刊（A）”

在第四届《中国学术期刊评价研究报告（武大版）（2015-2016）》中，《中国肺癌杂志》首次被评为“RCCSE中国核心学术期刊（A）”。这是国内有影响力的科学评价机构又一次对期刊的质量和学术影响力进行的高度评价和肯定。

RCCSE是武汉大学中国科学评价研究中心的英文缩写，是我国高等院校中第一个综合性科学评价研究中心，是一个文理交叉、集科学研究、人才培养和评价咨询服务为一体的多功能中介性实体机构。《中国学术期刊评价研究报告》是由中国科学评价研究中心、武汉大学图书馆、武汉大学信息管理学院研究得出，《中国学术期刊评价研究报告》每两年出“报告”一次，是继北京大学“中文核心期刊”和南京大学“中国人文社会科学索引CSSCI来源期刊”之后的国内推出的又一大核心期刊评价体系。

RCCSE中国学术期刊评价指标体系，是从定量与定性两个方面来反映期刊的学术质量和影响力。定量选取的指标主要有：基金论文比、总被引频次、影响因子、web（网页）下载率、二次文摘率（社会科学期刊被二次文献转载，自然科学期刊被国外重要数据库收录），其中web下载率在国内属于首次使用；而在定性方面，以专家评审意见作为期刊排名微调的依据，同时在各指标权重分配中又特别强调期刊被引用或被摘录的情况。