

PD1/PD-L1 抑制剂治疗肿瘤

PD1 / PD-L1 inhibitors in the treatment of tumors

赵宇飞 综述;陈晓,李薇 审阅(吉林大学白求恩第一医院 肿瘤中心,吉林 长春 130000)

[摘要] 近年来,程序死亡分子(programmed death-1,PD1)/PD1 配体(PD1 ligand,PD-L1)抑制剂在黑色素瘤的治疗中取得了突破性进展,并迅速应用到其他类型肿瘤,其中包括肺癌、乳腺癌、肝癌、胰腺癌、消化道肿瘤、妇科肿瘤、泌尿系统肿瘤以及骨髓瘤和淋巴瘤等多种恶性肿瘤,许多临床试验证明了抗PD1/PD-L1 治疗可显著改善癌症患者生存期,并且治疗相关不良反应耐受性尚可。目前关于其抗肿瘤活性及安全性的研究仍在继续,并进一步探索其诊断、疗效评估的理想生物标记物,以及用于长期监测的方法,期待这些问题的解决,使抗PD1/PD-L1 治疗更加系统、完善,为更多的癌症患者带来生存获益。

[关键词] 程序死亡分子;程序死亡分子配体1;安全性;疗效;恶性肿瘤

[中图分类号] R730.54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2017)08-0904-08

程序死亡分子(programmed death-1,PD1)是CD28家族的一种I型跨膜蛋白,表达在人类的T细胞、B细胞、巨噬细胞表面,向激活的T细胞提供抑制信号;PD-L是PD1的配体,包括PD-L1、PD-L2,是B7家族的细胞表面I型跨膜蛋白,作为一种重要的免疫抑制分子,表达在肿瘤细胞表面的PD-L1,与肿瘤微环境中浸润的T细胞表面PD1结合,下调肿瘤特异性T细胞活性,或灭活T细胞,阻断免疫应答,使肿瘤细胞产生免疫逃逸,以致于机体免疫功能减弱甚至不能对肿瘤细胞进行攻击和杀伤^[1-3]。而PD1/PD-L1抑制剂是针对PD1/PD-L1的抗体蛋白,阻断这一通路,两种蛋白不能结合,使T细胞能够继续杀伤肿瘤细胞。以此为靶点赋予免疫细胞更强的杀伤活性,实现肿瘤的精准治疗。近年来,抗PD1/PD-L1药物治疗研究在多种肿瘤中开展,PD1抑制剂的代表性药物有纳武单抗(nivolumab)和派姆单抗(pembrolizumab),PD-L1抑制剂的代表性药物有atezolizumab、durvalumab^[4],这些药物的临床研究已获得阶段性成果,并从单药研究深入到联合用药研究,根据肿瘤微环境的免疫状态不同,其效果也存在差异。在耐药机制、肿瘤标志物检测等方面的研究也逐渐完善。现将该类药物在十余种实体肿瘤及两种血液肿瘤中的研究情况进行综述。

1 PD1/PD-L1抑制剂在不同肿瘤治疗中的应用

1.1 黑色素瘤

黑色素瘤是来源于黑色素细胞的一种恶性肿瘤,常见于皮肤,亦见于黏膜、眼脉络膜等部位。PD-L1高表达是黑色素瘤独立的预后不良因素^[5],PD1/PD-L1抑制剂为大多数转移性黑色素瘤患者提供了

新的免疫疗法,其治疗晚期黑色素瘤的客观缓解率(objective response rate,ORR)达30%^[6]。包含了11项研究的最新荟萃分析表明,晚期黑色素瘤中PD-L1水平与PD1/PD-L1抑制剂治疗反应存在相关性,并且PD-L1可以作为最适合的生物标志物指导选择适合该治疗的患者^[7]。PD1抑制剂派姆单抗和纳武单抗已被美国食品和药物管理局(FDA)批准可用于转移性黑色素瘤。纳武单抗也已在欧盟获批。目前,在美国、中国、英国等国家,170余项PD1抑制剂、10余项PD-L1抑制剂治疗黑色素瘤的临床试验正在进行中。

皮肤黑色素瘤(cutaneous melanoma,CM)与黏膜黑色素瘤经纳武单抗治疗后,中位无疾病进展生存期(progression-free survival,PFS)分别为6.2个月和3.0个月,ORR分别为40.9%和23.3%;纳武单抗和易普利单抗(ipilimumab,抗CTLA4单抗)联合治疗后,两者中位PFS分别为11.7个月和5.9个月,ORR分别为60.4%和37.1%^[8]。

葡萄膜黑色素瘤(uveal melanoma,UM)是眼睛最常见的恶性肿瘤,转移性UM比转移性CM预后差。一项派姆单抗用于易普利单抗治疗失败的UM患者的研究中,随访225 d后,患者总生存期(overall survival,OS)尚未达到,1年生存率>28%,中位PFS 91 d,32%的患者病情得到控制[部分缓解(partial re-

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81670143)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81670143)

[作者简介] 赵宇飞(1992-),女,硕士生,主要从事肿瘤精准医疗的研究,E-mail:yfzhao15@mails.jlu.edu.cn

[通信作者] 李薇(Li Wei, corresponding author),博士,教授,博士生导师,主要从事肿瘤精准医疗的研究,E-mail:jdyytlw@163.com

mission, PR)或疾病稳定(stable disease, SD)]。这项小型研究对UM的管理具有重要影响^[9]。

1.2 肺癌

肺癌是全球最常见的恶性肿瘤,也是癌症相关死亡的主要原因,其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)又是肺癌中最常见的类型。研究表明,PD1/PD-L1 抑制剂在肺癌中的作用已经超越了黑色素瘤。PD-L1 在22%的腺癌和60%的鳞癌中表达,其高表达与腺癌的不良预后有关,而与鳞癌的预后无关^[10]。派姆单抗、纳武单抗、atezolizumab 已经被FDA批准用于治疗NSCLC。目前,在美国、中国、澳大利亚等国家,近150项PD1抑制剂、50余项PD-L1抑制剂关于肺癌的临床研究正在进行中。

纳武单抗对比多西他赛治疗肺鳞癌的研究数据显示,纳武单抗组中位OS为9.2个月,多西他赛组为6.0个月,且纳武单抗组死亡风险较西他赛组低41%。鳞癌患者无论PD-L1表达水平如何,纳武单抗治疗组的总体生存率、缓解率、PFS均较西他赛组获益^[11]。

派姆单抗对比多西他赛治疗NSCLC的研究中,派姆单抗2 mg/kg组中位生存期为10.4个月,10 mg/kg组为12.7个月,多西他赛组为8.5个月,两个剂量组比多西他赛组OS均明显延长。派姆单抗可被用于既往接受过一种或多种治疗方案的患者^[12]。

Atezolizumab对比多西他赛的研究发现,总体上atezolizumab组OS为12.6个月,多西他赛组为9.7个月。在鳞癌患者中,atezolizumab组OS为10.1个月,多西他赛组为8.6个月;非鳞癌患者中,atezolizumab组OS为15.5个月,多西他赛组为10.9个月。可见两种病理类型患者在atezolizumab治疗组的OS与多西他赛组相比得到改善,并且OS的改善与PD-L1表达呈正相关,PD-L1表达水平最低的患者,其OS与多西他赛组相似^[13]。

不同剂量durvalumab联合tremelimumab(抗CTLA-4单抗)治疗NSCLC的研究显示,联合tremelimumab 1 mg/kg队列中ORR达23%,这其中包括了22%PD-L1阳性、29%PD-L1阴性和40%完全无PD-L1表达状态的患者。研究结果显示,2 mg/kg tremelimumab增加了durvalumab的生物活性,但同时也增加了剂量限制性毒性的发生。3例死亡与治疗有关,死亡原因为重症肌无力、心包积液、神经肌肉障碍的并发症^[14]。虽然联合治疗的疗效略优于单药治疗,但对治疗导致的严重不良事件(adverse events, AE)须更加深入地认识,以增强其可控性。

1.3 消化道肿瘤

本文介绍的消化道肿瘤包括食管癌、胃癌、结直

肠癌,其发病率和病死率均排在恶性肿瘤前列。PD-L1表达存在于30%~50%的消化道癌^[15]。

食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)是世界上第六大癌症相关死亡原因,单纯接受手术治疗的ESCC患者5年生存率仅15%到24%^[16]。研究^[17]发现,41.4%的ESCC患者肿瘤细胞呈现PD-L1阳性,PD-L1阳性较阴性患者PFS显著延长(未达到vs 41.3个月, $P=0.047$),其高表达者预后良好。在理论研究基础上,目前,食管癌临床试验主要在美国、韩国、法国等国家开展,其中派姆单抗临床试验10余项,durvalumab的相关临床试验近10项。

胃癌患者PD-L1的表达在pT2期低于pT3-T4期,随着肿瘤进展可能改变^[18]。派姆单抗治疗PD-L1阳性晚期胃癌的Ib期临床试验显示,22%患者达完全缓解(complete remission, CR),中位OS为11.4个月,该药治疗转移或复发胃癌疗效显著^[19]。PD1抑制剂在胃癌中的临床试验共30余项,正在美国、法国、德国等国家进行。

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)一直被认为是免疫治疗不敏感的肿瘤,一项II期临床试验评价派姆单抗对错配修复(mismatch repair, MMR)突变(dMMR)、MMR正常(pMMR)的转移性CRC(mCRC)以及dMMR的其他肿瘤的疗效,分别分为A、B、C3组,免疫相关客观缓解率分别是40%、1.0%、71%;A组中位PFS和中位OS均未达到,B组中位PFS仅2.2个月,中位OS为5个月。可见派姆单抗更适合dMMR的mCRC患者^[20]。

2016年ASCO年会公布了CheckMate-142研究的中期结果,该II期研究旨在评价pebrolizumab单药或联合易普利单抗在高度微卫星不稳定(high-level microsatellite instability, MSI-H)表型和非MSI-H表型mCRC中的疗效,单药组和联合组的ORR分别为27%和15%,疾病控制率(disease control rate, DCR)分别为51%和80%。单药组的预期中位PFS和OS分别为5.3个月和16.3个月,而联合组PFS和OS均未达到。对于非MSI-H型患者,中位PFS为1.4个月。从目前结果上看,联合组在MSI-H型患者的疗效上显示了一定优势,不良反应并未增加,而非MSI-H型患者未显示出获益^[21]。针对结直肠癌的PD1抑制剂临床试验近30项,PD-L1抑制剂相关临床试验也有近20项,正在美国、法国、西班牙等国家进行。

1.4 肝细胞癌

肝癌是全世界第二大癌症死亡原因,最常见的类型是肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC),唯一被FDA批准用于晚期肝癌的药物——索拉菲尼也仅能增加3个月的生存期。PD-L1的高表达与HCC

较差的 OS 和无复发生存期 (relapse free survival, RFS) 有关, 同时也与低分化、血管侵袭和 AFP 升高有关^[22]。目前针对 HCC 的 PD1 抑制剂临床试验共 10 余项, PD-L1 抑制剂的相关研究仅 2 项, 这些研究正在美国、中国、意大利等国家进行。

近期一项关于纳武单抗的 I / II 临床试验研究初步纳入了 41 例晚期 HCC 患者, 68% 是索拉非尼治疗后进展者, 2 例达到 CR, 6 例 PR, ORR 达到 19%, 其中, 丙肝感染组 (36%) > 丙肝未感染组 (14%) > 乙肝组 (10%); 药物疗效持久, 最长的维持了 24 个多月, 12 个月总生存率高达 72%^[23]。

1.5 胰腺癌

胰腺癌是人类最具侵袭性的癌症之一, 早期实施根治性切除是唯一可能的治愈方法, 但在诊断时, 仅有少于 20% 的患者有机会接受手术, 不能手术或转移性胰腺癌患者从诊断起中位 OS 一般为 6 个月。过去 20 年的研究工作主要在于提高放射治疗和全身治疗的效果^[24]。随着免疫治疗研究的进展, PD1、PD-L1 可作为胰腺癌患者新的预后标志物, PD-L1 高表达者预后差^[25], 而 PD1 高表达者具良好的 PFS 和无远处转移生存期 (distant metastases free-survival, DMFS)^[26]。目前 PD1 和 PD-L1 抑制剂针对胰腺的临床试验各有 30 项和 14 项, 正在美国、法国、韩国等国家进行。

日本一项 atezolizumab 的 I 期研究共纳入 6 例患者, 其中 1 例为胰腺癌患者, 给予 atezolizumab 10 mg/kg, 共 17 周期, 表达 PD-L1 的肿瘤浸润免疫细胞 (immune cell, IC) $\geq 1\%$ 且 $< 5\%$, 该患者的 PFS 达 12.2 个月^[27]。试验虽然仅包含了 1 例胰腺癌患者, 但其显著的疗效将指导我们继续在更多的胰腺癌患者中进行深入研究。

1.6 乳腺癌

乳腺癌是威胁我国女性健康的头号恶性肿瘤, 其中转移性三阴乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC) 因肿瘤组织缺乏雌激素受体、孕激素受体及 HER-2 的表达, 使这种乳腺癌的治疗更为棘手。荟萃分析提示, PD-L1 高表达可以作为乳腺癌患者不良预后因素, 与不良临床病理特征有关, 并且可以作为重要的生物标志物^[28]。目前针对乳腺癌患者约 80 余项 PD1 和 PD-L1 抑制剂的临床试验正在美国、荷兰、德国等国家进行中。

KEYNOTE-012 是一项多中心、非随机 I b 期临床试验, 在 111 例 TNBC 患者中筛选出 PD-L1 表达阳性 (PD-L1 表达于细胞基质或 $\geq 1\%$ 肿瘤细胞) 者占 58.6%。32 位接受派姆单抗治疗的患者总体缓解率达 18.5% (1 个 CR、4 个 PR、7 个 SD), 总体临床获益率

44%, 在 10 个月中位随访后, 许多患者持续缓解超过 40 周^[29]。

Atezolizumab 在 54 例 TNBC 患者的小队列 I a 期临床试验初步结果显示, TNBC 队列中 37 名患者的肿瘤组织 PD-L1 表达呈阳性, 21 人参与疗效评估, 平均随访 40 周后, 24% 的患者被观察到客观反应, 2 个 (10%) 患者达 CR, 3 个 (14%) 患者达 PR, 6 个 (29%) 患者 PFS 为 24 周或更长^[30]。

1.7 泌尿系肿瘤

在肾细胞癌 (renal cell carcinoma, RCC) 中 PD-L1 的高表达提示预后不良, PD/PD-L1 抑制剂治疗 RCC 患者的 ORR 达 21%, 显著提高了反应率, 降低了死亡风险^[31]。2015 年 11 月 FDA 批准纳武单抗用于晚期 RCC 的治疗。PD1 抑制剂针对 RCC 患者的临床试验共计 40 余项, 其中不乏 IV 期临床试验; PD-L1 抑制剂的研究也有 10 余项, 这些研究正在美国、中国、英国等国家进行。2017 年 2 月, 美国 FDA 已批准纳武单抗用于治疗尿路上皮癌。atezolizumab 治疗转移性 RCC 的 I b 期临床试验显示, 中位 OS 为 28.9 个月, 中位 PFS 为 5.6 个月, ORR 为 15%^[32]。转移性 RCC 的 III 期临床试验显示, 纳武单抗对比依维莫司中位 OS 分别是 25 个月和 19.6 个月, 降低了 27% 的死亡率, 且无论 PD-L1 在肿瘤细胞的表达状态如何, 纳武单抗都具有一定疗效, 10% 经纳武单抗治疗的患者长期生存, 较接受依维莫司治疗者改善了生活质量^[33]。

在膀胱癌中 PD-L1 也可作为预后的标志物, 其高表达者预后差, 但 PD-L1 高表达者 atezolizumab 治疗效果显著 (ORR 达 40%~50%)^[34]。FDA 已批准 atezolizumab 用于治疗 PD-L1 阳性的晚期膀胱癌, 关于 PD1/PD-L1 抑制剂用于膀胱癌的临床试验约 50 余项, 正在美国、澳大利亚、荷兰等国家进行。一项 II 期临床试验根据肿瘤微环境中 PD-L1 阳性免疫细胞的百分比分为: IC0 ($< 1\%$)、IC1 ($\geq 1\%$ $< 5\%$)、IC2/3 ($\geq 5\%$)。在所有 atezolizumab 治疗的膀胱癌患者中总体缓解率显著提高, ORR 在 IC2/3 组为 26%, IC1/2/3 组为 18%, 在所有患者中为 15%^[35]。

1.8 妇科肿瘤

有关卵巢癌的报道提出, PD-L1 表达与其预后差有关^[36], PD1/PD-L1 抑制剂在卵巢癌中治疗的临床试验约 20 项, 正在美国、韩国、瑞士等国家进行。

首个纳武单抗对铂类耐药卵巢癌患者治疗研究显示总体反应率为 15%, 疾病控制率为 45%, 中位 PFS 为 3.5 个月, 中位 OS 为 20 个月。这一研究中最引人注目的是 2 例 CR 患者, 两人在治疗 4 个月后, 多个盆腔淋巴结转移病灶/腹膜病灶消失, CA125 在治疗过程中下降至正常范围, 完成试验治疗后仍持续

CR。该研究中抗PD1治疗的客观缓解与肿瘤细胞表面PD-L1的表达无关,但试验并未确定PD-L1的表达能否作为卵巢癌抗肿瘤疗效监测的标志物^[36]。

PD1抑制剂在子宫内膜癌中的研究并不多,派姆单抗的临床试验共4项,且正在进行中。该药用于子宫内膜癌治疗的经典病例是一位53岁女性,被诊断为pT1bN0 I b期、FIGO III期的子宫内膜腺癌,伴有广泛坏死、淋巴管浸润、基层浸润、瘤周淋巴细胞浸润,接受延期放疗,多柔比星、顺铂、紫杉醇化疗,再次扩大放疗,2年后疾病复发,病理提示锁骨上淋巴结转移性腺癌,入组派姆单抗的I期临床试验,CT提示腹腔淋巴结肿大并包围下腔静脉,给予派姆单抗10 mg/kg/2周治疗后,患者第8周达PR,并持续14个月^[37]。PD1抑制剂给这种高肿瘤负荷、既往接受过多种治疗而疗效不明显的患者带来了新的治疗策略,在降低肿瘤负荷的基础上,显著改善了生活质量。

1.9 头颈部恶性肿瘤

头颈部鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma of the head and neck, HNSCC)作为全球第七大常见肿瘤,复发转移后平均生存期仅有6个月,且治疗方案少^[38-39]。PD-L1在肿瘤浸润性免疫细胞高表达是PFS及OS的独立预后因素,其高表达可延长手术切除HNSCC患者的生存期^[40]。目前,PD1抑制剂在HNSCC中的临床试验共60余项,PD-L1抑制剂的研究近10项(部分III期临床试验),在美国、奥地利、意大利等国家进行。

一项III期临床研究将纳武单抗与研究选择治疗方案(多西他赛、甲氨喋呤、西妥昔单抗)疗效对比,患者死亡风险降低30%,两组OS分别为7.5和5.1个月。在人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)阳性和PD-L1表达超过1%的患者中更加获益^[38]。

第一项派姆单抗对PD-L1阳性复发转移性HNSCC的研究显示出了良好的抗肿瘤活性,OS为13个月,持续缓解12.2个月,总体缓解率达18%(HPV阳性25%,阴性19%),PD-L1表达状态与总体缓解率和PFS显示出相关性^[39]。

KEYNOTE-012扩展队列以固定剂量给药方案研究派姆单抗疗效,中位PFS为2个月,中位OS为13个月。该研究表明,PD-L1在免疫细胞的表达对HNSCC的治疗效果具有预测性^[41]。派姆单抗已获得美国FDA批准用于HNSCC的治疗,且对PD-L1阳性者疗效优于PD-L1阴性者。

1.10 淋巴瘤

研究^[42]表明,PD1与PD-L1共表达的霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma, HL)患者具有更短的无病生存期(disease free survival, DFS)和OS,与较差的临床

预后有关,抑制其中一种信号即可达到抗肿瘤效果,该研究纳入87例新诊断HL患者,PD1与PD-L1表达阳性者比例相同,约20%。经典霍奇金淋巴瘤(classical Hodgkin lymphoma, CHL)患者9p24.1基因扩增使该基因上的PD-L1和PD-L2基因拷贝数增加,从而过表达PD-L1和PD-L2^[43],PD-L1表达阳性(超过5%的肿瘤细胞)CHL约70%^[44]。2017年3月FDA批准派姆单抗用于难治性成人和儿童CHL或三线及多线治疗复发的CHL,该药首度获批治疗血液癌症。目前,在美国、奥地利等国家进行的PD1抑制剂的临床试验50余项,PD-L1抑制剂的有6项。

在自体干细胞移植和Brentuximab vedotin(抗CD30单抗与抗微管蛋白药物auristatin E组成)治疗进展后的80个CHL患者中,进行纳武单抗的II期临床试验治疗显示,8.9个月的中位随访期后,53个患者评估达客观缓解,纳武单抗对于具有更高治疗需求的患者群体可作为一个新的选择^[45]。

派姆单抗用于Brentuximab vedotin治疗失败的CHL的I b期临床试验疗效分析显示,ORR达65%,16%的患者在治疗过程中疗效评估达CR、48%PR、23%SD、13%PD,90%的患者经治疗降低了肿瘤负荷。未接受过移植者较自体移植后复发者缓解率低,分别为44%、73%。总体治疗安全性、耐受性好,可使更多难治性CHL患者获益^[43]。

一项纳武单抗的I b期临床试验包含54例复发/难治的非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)患者(31例B细胞淋巴瘤,23例T细胞淋巴瘤)。在10例滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)患者和11例弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)患者中,ORR分别为40%(1人CR;3人PR)和36%(2人CR;2人PR),其他10例B细胞淋巴瘤患者中未观察到客观反应,16例患者SD的中位持续时间23.1周。T细胞淋巴瘤患者反应率为17%(4人PR),10例患者SD的中位持续时间11.0周,2例蕈样真菌病(mycosis fungoides, MF)和2例外周T细胞淋巴瘤(peripheral T-cell lymphoma, PTCL)患者反应持续时间为24.3+和50.0+周,在B细胞和T细胞淋巴瘤亚型中都观察到有意义的药物疗效^[46]。

1.11 多发性骨髓瘤

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是由骨髓内浆细胞的异常增殖形成的恶性肿瘤,约占恶性肿瘤的1%。尽管近年来MM治疗有显著改善,可一旦患者对蛋白酶抑制剂及免疫调节药物耐药,成为难治性MM则预后很差^[47]。关于MM的PD1/PD-L1抑制剂治疗的临床试验约30项,正在美国、加拿大、西班牙等国家进行。

一项关于纳武单抗治疗恶性血液肿瘤的 I b 期临床试验, 包含了 27 例 MM 患者, 其中 24 人在免疫调节剂和蛋白酶体抑制剂治疗后疾病进展, 该研究中 MM 患者的中位 PFS 为 10 周, 17 名 (63%) 患者达 SD, 中位持续时间为 11.4 周。其中一个患者最终基于已经无症状的肋骨浆细胞瘤被评估为 CR, 患者停止使用纳武单抗治疗后约 14 个月持续缓解^[46]。

Paiva 等^[48]发现微小残留病灶 (minimal residual disease, MRD) 持续存在者以及复发的 MM 患者 PD1/PD-L1 的表达上调, PD1/PD-L1 可变地表达在新诊断 MM 患者的克隆浆细胞表面, 根据其表达特点, 支持抗 PD1/PD-L1 在 MM 中的治疗性研究, 但可以设想不是所有患者都受益于 PD1/PD-L1 阻断剂。

2 PD-1/PD-L1 抑制剂的耐药机制

最近的一项研究表明, 大约 25% 的黑色素瘤患者对抗 PD-1 治疗有客观反应, 中位随访 21 个月时疾病进展^[49]。此前免疫耐受性癌症进展的机制大多是未知的, 部分研究表明抗 PD-1 抗性是源自肿瘤发生的最初, 因为 Janus 激酶 (JAK) 突变的获得是在克隆选择和复发之前。JAK1 和 JAK2 突变导致细胞对于干扰素 γ (interferon γ , IFN- γ) 缺乏反应, 包括其对癌细胞的抗增殖作用差。肿瘤复发后的细胞系 JAK2 蛋白完全缺失, 导致对 IFN- γ 的反应降低, 而对 IFN- α 或 β 的敏感性没有改变。复发的细胞系不能上调 IFN 诱导的转录物参与抗原呈递和 T 细胞趋化。免疫抗性的这种遗传改变也加入到 β -2-微球蛋白 (beta-2-microglobulin, B2M) 中, B2M 突变主要导致组织相容性复合体 I 类 (major histocompatibility complex I, MHC-I) 表达缺失, 减少了能识别癌细胞的免疫细胞, 导致癌症对免疫治疗获得抗性^[50]。

体外研究数据也证明, IFN- γ 直接抑制肿瘤细胞生长并促进肿瘤细胞凋亡。有效的抗肿瘤免疫应答依赖于肿瘤细胞中的功能性 IFN- γ 信号传导途径, IFN- γ 通路基因 (例如 *JAK1* 和 *JAK2*) 的缺失使肿瘤细胞对 IFN- γ 无应答, 导致肿瘤细胞能够在 IFN- γ 存在的环境下生长, 这与抗 PD-1 治疗的抗性相关。因此, IFN- γ 途径的基因缺陷是多重免疫检查点治疗产生抗性的机制^[51]。

3 PD1/PD-L1 抑制剂联合治疗的探索

随着研究的深入, 越来越多的联合治疗方案展现出良好的效果。atezolizumab 与细胞生物治疗的组合在动物实验中呈现出有效的抗肿瘤功效, 40% 宫颈癌模型小鼠的存活时间延长超过 80 d。PD1/PD-L1 抑制剂与过继性细胞免疫治疗的结合对宫颈癌的抗

肿瘤作用显著, 为宫颈癌的治疗带来更好的前景^[52]。

一项 II 期临床试验纳入 123 例未治疗过的转移性非鳞状 NSCLC 患者, 无论是否表达 PD-L1, 是否存在 *ALK*、*EGFR* 突变, 将患者分为联合组 (派姆单抗 + 卡铂 + 培美曲塞) 和化疗组 (卡铂 + 培美曲塞), 中位随访 10.6 个月, 两组的 ORR 分别为 55% 和 29%, 中位 PFS 分别为 13 个月和 8.9 个月, 3 级以上 AE 的发生率相近, 分别为 39% 和 26%, 这种联合治疗可以作为晚期非鳞状 NSCLC 患者一个有效的并且可耐受的一线治疗选择^[53]。基于此研究, FDA 已经接受派姆单抗联合化疗 (卡铂 + 培美曲塞) 用于转移性或晚期非鳞状 NSCLC 一线治疗的申请。

纳武单抗联合易普利单抗组治疗黑色素瘤患者的中位 PFS 为 11.5 个月, 易普利单抗单药组为 2.9 个月, 纳武单抗单药组为 6.9 个月。3 级以上 AE 在 3 组的发生率分别为 55.0%、27.3%、16.3%^[54]。联合治疗显著改善了患者 PFS, 2015 年 10 月, FDA 批准了易普利单抗与纳武单抗联合用于治疗晚期 *BRAF* 野生型黑色素瘤, 树立了首次监管批准免疫治疗药物联合应用的里程碑。

低剂量的辐射 (1-2 Gy/d) 可通过增加 T 细胞活性来增强免疫系统功能, 同时辐射也增加了 PD-L1 表达水平。抗 PD-L1 免疫治疗降低了免疫系统的抑制作用, 而放疗增强了机体抗肿瘤免疫作用。联合治疗可使患者受益^[55]。未经治疗的转移性黑色素瘤患者的中位 OS 为 4~5 个月, 用诸如手术、全脑放射治疗 (whole brain radiation therapy, WBRT) 或立体定向放射外科治疗 (stereotactic radiosurgery, SRS) 等方法治疗的黑色素瘤脑转移瘤可将 OS 增加 8 至 10 个月^[56]。放疗 6 个月内或同时使用纳武单抗的患者的平均 OS 为 11.8 个月, 最高达到 33.9 个月, 与目前用于治疗黑色素瘤脑转移的治疗方案相比, 纳武单抗和放疗联合显著提高了 OS^[57]。

4 疗效预测

PD-L1 被认为是宿主抗肿瘤免疫应答活性的标志物, 通常情况下肿瘤浸润性免疫细胞表达 PD-L1 是预后良好的特征, 可以表达于细胞膜和/或细胞质, 只有膜 PD-L1 是功能相关的, 通过与 PD1⁺ T 细胞结合产生效应。PD-L1 可表达在活化的抗原呈递细胞、炎症微环境中的造血和实质细胞、胎盘, 作为生理过程的一部分下调外周组织中正在进行的宿主免疫应答。然而, 肿瘤细胞和相关的基质细胞也可以表达这个检查点, 与 PD1 结合从而关闭 CD4⁺ 效应 T 细胞。关于表达 PD-L1 的细胞类型进一步体现出复杂性, 某些癌症, 例如 SCCHN, 黑色素瘤, 乳腺癌和

RCC, 常常在肿瘤细胞表面以及浸润性免疫细胞上表达PD-L1; 在其他肿瘤, 例如CRC和胃癌中, PD-L1几乎仅在肿瘤浸润性免疫细胞表达, 很少表达于肿瘤细胞本身; 例如梅克尔细胞癌在则显示中间表型。这种表达差异可反映肿瘤细胞和浸润性免疫细胞对肿瘤微环境中的细胞因子和其它基质因子的可变敏感性^[58]。

致癌驱动基因突变和PD-L1表达之间的潜在关联已经被研究, 与野生型肿瘤相比, KRAS突变型肺腺癌PD-L1表达升高, 炎症反应程度也更高。在肿瘤免疫微环境形成过程中, 肿瘤突变的总负荷比个体驱动基因突变具有更大的作用。通过观察各种癌症对PD1/PD-L1抑制剂单药治疗的反应性, 发现高突变负荷可能预测对免疫检查点阻断治疗的反应性。其中, 具有较高突变负荷的癌症(黑色素瘤、NSCLC、SCCHN、膀胱癌和胃癌)显示对PD1/PD-L1抑制剂的反应率大于15%; 突变负荷相对低的癌症(例如胰腺癌和前列腺癌)对PD1/PD-L1抑制剂反应率也相对较小。然而, 突变负荷和临床反应之间并不存在完全的相关性, 新抗原性只是对检查点阻断的反应性评定的一个因素, 不应该用作排除患者的生物标志物^[58]。

生物标志物对选择治疗获益人群或监测病情至关重要。PD1/PD-L1抑制剂治疗中常见的生物标记是肿瘤组织中表达的PD1、PD-L1。截至目前, 获得FDA认证检测PD-L1表达的抗体包括SP142和PD-L1 ICH 22C3 pharmDx, 前者可用于转移性NSCLC和尿路上皮癌, 后者仅用于NSCLC; 并且对药物疗效的预测价值仍有待证实, 部分肿瘤对PD1/PD-L1抑制剂的疗效并不依赖于PD1/PD-L1表达的水平, 且检测的标准值也尚未统一。另外, PD-L1是动态生物标志物, 虽然没有出现过阻断免疫检查点会影响PD-L1表达的报道, 但在肿瘤组织内表达可能随时间变化^[59]。对于精确的疗效预测, 尚缺乏经验及标准。

5 临床试验现状

目前, 世界上数百项PD1/PD-L1抑制剂的临床试验正在进行中, 大多数正在招募患者, 部分预计在2017-2022年完成, 其中, 抗PD1抑制剂的共686项(纳武单抗296项, 派姆单抗390项), 抗PD-L1抑制剂的236项(Atezolizumab 95项, Durvalumab 131项)。现在, 在中国大陆纳武单抗(Opdivo)针对晚期的肝细胞癌、NSCLC及其他实体瘤的临床试验, atezolizumab(Tecentriq)对膀胱癌及其他晚期实体瘤的临床试验, 派姆单抗(Keytruda)治疗晚期黑色素瘤、NSCLC的临床试验都在进行中, 其中包括多项III期临床试验, 在研究过程中也将使更多患者获益。

6 结 语

抗PD1/PD-L1在肿瘤治疗中的研究取得了突破性进展和显著成果, 更多的癌症患者从中获益, 各种新药的研发在抗肿瘤治疗的领域中占有一定地位。越来越多的治疗经验和研究结果也引发了更多的思考: PD1/PD-L1表达的检测及其水平是否需要一致标准? 亟待寻找理想的诊断及预测疗效的生物标记物; 联合治疗与单药这两种不同模式各适宜哪些人群? 如何更好的控制不良反应? 以及探索新的免疫检查位点。随着这些问题的解决, 相信肿瘤的免疫治疗会更加完善, 带来更瞩目的成果。

[参 考 文 献]

- [1] LENG C, LI Y, QIN J, et al. Relationship between expression of PD-L1 and PD-L2 on esophageal squamous cell carcinoma and the anti-tumor effects of CD8⁺ T cells[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(2): 699-708. DOI: 10.3892/or.2015.4435.
- [2] HUGHES P E, CAENEPEEL S, WU L C, et al. Targeted therapy and checkpoint immunotherapy combinations for the treatment of cancer[J]. *Trends Immunol*, 2016, 37(7): 462-476. DOI: 10.1016/j.it.2016.04.010.
- [3] PALUCKA A K, COUSSENS L M. The basis of oncoimmunology [J]. *Cell*, 2016, 164(6): 1233-1247. DOI:10.1016/j.cell.2016.01.049.
- [4] PITT J M, VÉTIZOU M, DAILLÈRE R, et al. Resistance mechanisms to immune-checkpoint blockade in cancer: tumor-intrinsic and -extrinsic factors[J]. *Immunity*, 2016, 44(6): 1255-1269. DOI: 0.1016/j.immuni.2016.06.001.
- [5] HINO R, KABASHIMA K, KATO Y, et al. Tumor cell expression of programmed cell death-1 ligand 1 is a prognostic factor for malignant melanoma[J]. *Cancer*, 2010, 116(7): 1757-1766. DOI: 10.1002/cncr.24899.
- [6] GUAN X, WANG H, MA F, et al. The Efficacy and safety of programmed cell death 1 and programmed cell death 1 ligand inhibitors for advanced melanoma: a meta-analysis of clinical trials following the PRISMA guidelines[J/OL]. *Medicine(Baltimore)*, 2016, 95(11): e3134[2017-02-10]. <http://insights.ovid.com/pubmed?pmid=26986169>. DOI:10.1097/MD.00000000000003134.
- [7] ABDEL-RAHMAN O. PD-L1 expression and outcome of advanced melanoma patients treated with anti-PD-1/PD-L1 agents: a meta-analysis[J]. *Immunotherapy*, 2016, 8(9): 1081-1089. DOI:10.2217/imt-2016-0025.
- [8] SHREDERS A, JOSEPH R W. Efficacy of immunotherapy for metastatic mucosal melanoma[J]. *Immunotherapy*, 2016, 8(8): 843-845. DOI:10.2217/imt-2016-0036.
- [9] Karydis I, Chan P Y, Wheeler M, et al. Clinical activity and safety of pembrolizumab in Ipilimumab pre-treated patients with uveal melanoma[J]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(5): e1143997 [2017-02-10]. DOI:10.1080/2162402X.2016.1143997. eCollection 2016.
- [10] SHIMOJI M, SHIMIZU S, SATO K, et al. Clinical and pathologic features of lung cancer expressing programmed cell death ligand 1

- (PD-L1)[J/OL]. *Lung Cancer*, 2016, 98: 69-75[2017-02-10]. [http://www.lungcancerjournal.info/article/S0169-5002\(16\)30307-5/full-text](http://www.lungcancerjournal.info/article/S0169-5002(16)30307-5/full-text). DOI: 10.1016/j.lungcan.2016.04.021.
- [11] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1504627.
- [12] 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. DOI:10.1016/S0140-6736(15)01281-7.
- [13] 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. DOI:10.1016/S0140-6736(16)00587-0.
- [14] ANTONIA S, GOLDBERG S B, BALMANOUKIAN A, et al. Safety and antitumor activity of durvalumab plus tremelimumab in non-small-cell lung cancer: a multicentre, phase 1b study[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(3): 299-308. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00544-6.
- [15] DE GUILLEBON E, ROUSSILLE P, FROUIN E, et al. Anti programmed death-1/anti programmed death-ligand-1 in digestive cancers[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2015, 7(8): 95-101. DOI: 10.4251/wjgo.v7.i8.95.
- [16] ITO S, OKANO S, MORITA M, et al. Expression of PD-L1 and HLA class I in esophageal squamous cell carcinoma: prognostic factors for patient outcome[J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(Suppl 4): 508-515. DOI: 10.1245/s10434-016-5376-z.
- [17] CHEN K, CHENG G, ZHANG F, et al. Prognostic significance of programmed death-1 and programmed death-ligand 1 expression in patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(21): 30772-30780. DOI: 10.18632/oncotarget.8956.
- [18] BÖGER C, BEHRENS H M, MATHIAK M, et al. PD-L1 is an independent prognostic predictor in gastric cancer of Western patients[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(17): 24269-24283. DOI:10.18632/oncotarget.8169.
- [19] MURO K, CHUNG H C, SHANKARAN V, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(6): 717-726. DOI:10.1016/S1470-2045(16)00175-3.
- [20] LE D T, URAM J N, WANG H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26): 2509-2520. DOI:10.1056/NEJMoa1500596.
- [21] LIU Y P, LIU J. Nivolumab±ipilimumab in treatment (tx) of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) with and without high microsatellite instability (MSI-H): CheckMate-142 interim results[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2016, suppl: abstr 3501[2017-02-10]. <http://meetinglibrary.asco.org/content/166455-176>.
- [22] GU X, GAO X S, XIONG W, et al. Increased programmed death ligand-1 expression predicts poor prognosis in hepatocellular carcinoma patients[J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 4805-4813[2017-02-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4976917/>. DOI: 10.2147/OTT.S110713.
- [23] ANTHONY B. Phase I / II safety and antitumor activity of Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): CA209-040[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2015, 33: abstr LBA101[2017-02-10]. <http://www.cSCO.org.cn/uploadfile/2015/0616/14344401595161.pdf>.
- [24] NOWAK N J, GAILE D, CONROY J M, et al. Genomewide aberrations in pancreatic adenocarcinoma[J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 2005, 161(1): 36-50. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2005.01.009.
- [25] NOMI T, SHO M, AKAHORI T, et al. Clinical significance and therapeutic potential of the programmed death-1 ligand/programmed death-1 pathway in human pancreatic cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(7): 2151-2157. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2746.
- [26] DIANA A, WANG L M, D'COSTA Z, et al. Prognostic value, localization and correlation of PD-1/PD-L1, CD8 and FOXP3 with the desmoplastic stroma in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(27): 40992-41004. DOI:10.18632/oncotarget.10038.
- [27] STROMNES I M, GREENBERG P D. Pancreatic cancer: planning ahead for metastatic spread[J]. *Cancer Cell*, 2016, 29(6): 774-776. DOI:10.1016/j.ccell.2016.05.013.
- [28] GUO Y, YU P, LIU Z, et al. Prognostic and clinicopathological value of programmed death ligand-1 in breast cancer: a meta-analysis[J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e0156323[2017-02-10]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0156323>. DOI: 10.1371/journal.pone.0156323.
- [29] NANDA R, CHOW L Q, DEES E C, et al. Pembrolizumab in patients with advanced triple-negative breast cancer: phase 1b key-note-012 study[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(21): 2460-2467. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.8931.
- [30] GIBSON J. Anti-PD-L1 for metastatic triple-negative breast cancer[J/OL]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(6): e264[2017-02-10]. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470-2045\(15\)70208-1](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470-2045(15)70208-1). DOI:10.1016/S1470-2045(15)70208-1.
- [31] ZHANG T, XIE J, ARAI S, et al. The efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1 antibodies for treatment of advanced or refractory cancers: a meta-analysis[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(45): 73068-73079. DOI:10.18632/oncotarget.12230.
- [32] MCDERMOTT D F, SOSMAN J A, SZNOL M, et al. Atezolizumab, an anti-programmed death-ligand 1 antibody, in metastatic renal cell carcinoma: long-term safety, clinical activity, and immune correlates from a phase I a study[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(8): 833-842. DOI:10.1200/JCO.2015.63.7421.
- [33] MOTZER R J, ESCUDIER B, MCDERMOTT D F, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(19): 1803-1813. DOI: 10.1056/NEJMoa1510665.
- [34] HUANG Y, ZHANG S D, MCCRUDDEN C, et al. The prognostic significance of PD-L1 in bladder cancer[J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(6): 3075-3084. DOI:10.3892/or.2015.3933.
- [35] ROSENBERG J E, HOFFMAN-CENSITS J, POWLES T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10031): 1909-1920. DOI:10.1016/S0140-6736(16)00561-4.
- [36] HAMANISHI J, MANDAI M, IKEDA T, et al. Safety and antitumor activity of anti-PD-1 antibody, Nivolumab, in patients with

- platinum-resistant ovarian cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(34): 4015-4022. DOI:10.1200/JCO.2015.62.3397.
- [37] MEHNERT J M, PANDA A, ZHONG H, et al. Immune activation and response to Pembrolizumab in POLE-mutant endometrial cancer[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(6): 2334-2340. DOI: 10.1172/JCI84940.
- [38] Nivolumab Doubles Survival for Patients with HNSCC[J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(7): OF3. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-NB2016-049.
- [39] SEIWERT T Y, BURTNES B, MEHRA R, et al. Safety and clinical activity of Pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(7): 956-965. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30066-3.
- [40] KIM H R, HA S J, HONG M H, et al. PD-L1 expression on immune cells, but not on tumor cells, is a favorable prognostic factor for head and neck cancer patients[J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 36956 [2017-02-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27841362>. DOI: 10.1038/srep36956.
- [41] CHOW L Q, HADDAD R, GUPTA S, et al. Antitumor activity of Pembrolizumab in biomarker-unselected patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: results from the phase I b KEYNOTE-012 expansion cohort[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2016, [Epub ahead of print] [2017-02-10]. http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.68.1478?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%3dpubmed. DOI: 10.1200/JCO.2016.68.1478.
- [42] PAYDAS S, BAĞIR E, SEYDAOGLU G, et al. Programmed death-1 (PD-1), programmed death-ligand 1 (PD-L1), and EBV-encoded RNA (EBER) expression in Hodgkin lymphoma[J]. *Ann Hematol*, 2015, 94(9): 1545-1552. DOI:10.1007/s00277-015-2403-2.
- [43] ARMAND P, SHIPP M A, RIBRAG V, et al. Programmed death-1 blockade with Pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure[J]. *J Clin Oncol*, 2016, [Epub ahead of print] [2017-02-10]. http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.67.3467?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%3dpubmed. DOI:10.1200/JCO.2016.67.3467.
- [44] MENTER T, BODMER-HAECKI A, DIRNHOFER S, et al. Evaluation of the diagnostic and prognostic value of PDL1 expression in Hodgkin and B-cell lymphomas[J/OL]. *Hum Pathol*, 2016, 54: 17-24 [2017-02-10]. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0046-8177\(16\)30014-4](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0046-8177(16)30014-4). DOI:10.1016/j.humpath.2016.03.005.
- [45] YOUNES A, SANTORO A, SHIPP M, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(9): 1283-1294. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30167-X.
- [46] LESOKHIN A M, ANSELL S M, ARMAND P, et al. Nivolumab in patients with relapsed or refractory hematologic malignancy: preliminary results of a phase Ib study[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(23): 2698-2704. DOI:10.1200/JCO.2015.65.9789.
- [47] XING Y, QIU J, ZHOU M L, et al. Prognostic factors of laryngeal solitary extramedullary plasmacytoma: a case report and review of literature[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(3): 2415-2435.
- [48] PAIVA B, AZPILIKUETA A, PUIG N, et al. PD-L1/PD-1 presence in the tumor microenvironment and activity of PD-1 blockade in multiple myeloma[J]. *Leukemia*, 2015, 29(10): 2110-2113. DOI: 10.1038/leu.2015.79.
- [49] RIBAS A, HAMID O, DAUD A, et al. Association of pembrolizumab with tumor response and survival among patients with advanced melanoma[J]. *JAMA*, 2016, 315(15): 1600-1609. DOI:10.1001/jama.2016.4059.
- [50] ZARETSKY J M, GARCIA-DIAZ A, SHIN D S, et al. Mutations associated with acquired resistance to PD-1 blockade in melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(9):819-829. DOI:10.1056/NEJMoa1604958.
- [51] Gao J J, SHI L Z, ZHAO H, et al. Loss of IFN- γ pathway genes in tumor cells as a mechanism of resistance to anti-CTLA-4 therapy[J]. *Cell*, 2016, 167(2): 397-404. DOI:10.1016/j.cell.2016.08.069.
- [52] ZHENG Y, YANG Y, WU S, et al. Combining MPDL3280A with adoptive cell immunotherapy exerts better antitumor effects against cervical cancer[J/OL]. *Bioengineered*, 2016, 18:1-7 [2017-02-10]. <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/21655979.2016.1230573?journalCode=kbie20>. DOI:10.1080/21655979.2016.1230573.
- [53] 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. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30498-3.
- [54] LARKIN J, CHIARION-SILENI V, GONZALEZ R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(1): 23-34. DOI:10.1056/NEJMoa1504030.
- [55] Krcik E M. Radiation therapy plus anti-programmed death ligand 1 immunotherapy: a review on overall survival. *radiol technol*[J]. 2016, 88(1): 123-128.
- [56] CHEN L, DOUGLASS J, WALKER A J, et al. Concurrent immunotherapy and stereotactic radiosurgery for brain metastases is associated with a decreased incidence of new intracranial metastases[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015, 93(3): E102. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301615015382>. DOI:10.1016/j.ijrobp.2015.07.807.
- [57] AHMED K A, STALLWORTH D G, KIM Y, et al. Clinical outcomes of melanoma brain metastases treated with stereotactic radiation and anti-PD-1 therapy[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(3): 434-441. DOI:10.1093/annonc/mdv622.
- [58] TOPALIAN S L, TAUBE J M, ANDERS R A, et al. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(5): 275-287. DOI:10.1038/nrc.2016.36.
- [59] FANG X N, FU L W. Predictive efficacy biomarkers of programmed cell death 1/programmed cell death 1 ligand blockade therapy[J]. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*, 2016, 11(2): 141-151.

[收稿日期] 2017-03-27

[修回日期] 2017-05-23

[本文编辑] 黄静怡