

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2018.03.001

· 专家论坛 ·

## 以 PD-1/PD-L1 为靶点的肺癌免疫治疗临床研究进展

郭寒菲, 於宇, 崔久嵬 (吉林大学第一医院肿瘤中心 吉林 长春 130021)

**[摘要]** 免疫检查点的研究在近几年实现突破性进展, PD-1/PD-L1 信号通路与免疫逃逸机制密切相关, 针对阻断 PD-1/PD-L1 通路免疫检查点的治疗在肺癌中取得明显效果。从 Checkmate-017、Checkmate-057 研究到 KEYNOTE-010 研究和 OAK 研究, 逐步奠定了 PD-1/PD-L1 抑制剂作为化疗失败晚期 NSCLC 的标准治疗的地位; PD-1/PD-L1 抑制剂可联合其他治疗方式, 包括放疗、化疗、靶向治疗以及其他免疫治疗等方式, 在肺癌综合治疗中起到协同作用, 从而提高了疗效。免疫检查点抑制剂带来了肺癌治疗模式的改变, 也对肿瘤疗效评价模式、治疗相关不良反应的处理带来挑战。另外, 免疫检查点抑制剂的研发也有力地推动了精准医疗的进展。

**[关键词]** 肺癌; 肿瘤免疫治疗; 免疫检查点抑制剂; PD-1/PD-L1

**[中图分类号]** R735.7; R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)03-0213-08

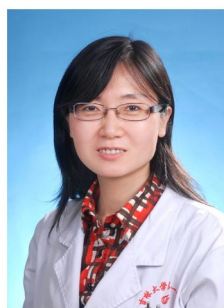
## Progress in clinical researches of immunotherapy for lung cancer targeting PD-1/PD-L1

GUO Hanfei, YU Yu, CUI Jiuwei (Cancer Center, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, Jilin, China)

**[Abstract]** The research on immune checkpoint has made breakthrough progress in recent years. The PD-1/PD-L1 signaling pathway is closely related to the immune escape mechanism, and their inhibitors have also made great success in lung cancer. From Checkmate-017, Checkmate-057 to KEYNOTE-010 and OAK studies, PD-1/PD-L1 inhibitors have gradually established their position as standard treatment for the advanced NSCLC patients after chemotherapy failed. PD-1/PD-L1 inhibitors can be combined with other cancer treatment methods, including radiotherapy, chemotherapy, targeted therapy and other immunotherapies, which have synergistic effects in the treatment of lung cancer, thus improving the efficacy. Immune checkpoint inhibitors bring changes in the treatment patterns of lung cancer, but also to the traditional efficacy evaluation model, as well as reaction to the treatment-related adverse. In addition, the development of immune check point inhibitors has effectively promoted the progress of precision medicine.

**[Key words]** Lung cancer; cancer immunotherapy; immune checkpoint inhibitors; PD-1/PD-L1

[Chin J Cancer Biother, 2018, 25(3): 213-220. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2018.03.001]



崔久嵬 教授、主任医师、博士生导师, 现任吉林大学第一医院肿瘤中心肿瘤科主任, 兼任中国抗癌协会青年理事会副理事长、中国研究型医院生物治疗委员会副主任委员、中国医药质量管理协会细胞治疗质量控制与研究专业委员会常委、中华医学免疫学会常务理事、中国研究型医院学会生物治疗学专业委员会肺癌生物治疗学学组组长、中

国抗癌协会营养与支持委员会肿瘤免疫营养学组组长、中国临床肿瘤学会(CSCO)理事、中国免疫学会肿瘤免疫与生物治疗分会委员、中国医药生物技术协会医药生物技术临床应用专业委员会委员等。主持和参加国家科技部重大慢性疾病项目 1 项, 国家自然科学基金重点项目 1 项, 国家自然科学基金 4 项, 国家卫生部临床重点项目 3 项, 教育部科学技术研究重大项目 1 项等, 在 *Blood*、*Leukemia*、*Mol Cell Proteomics*、*Clin Cancer Res* 等国际期刊上发表 SCI 收录文章 80 余篇, 主编学术专著 4

部, 主译学术专著 2 部。

**[基金项目]** 国家重点研发项目(No.2016YFC1303804); 国家自然科学基金资助项目(No.81672275); 吉林省科技厅重点实验室建设项目(No.20170622011JC); 吉林省发展和改革委员会专项(No.2017C022); 国家卫生计生委专项(No.ZX-07-C2016004)。Project supported by the National Key Research and Development Program of China (Grant No.2016YFC1303800), the National Natural Science Foundation of China (No.81672275), the Key Laboratory Construction Project of Department of Science and Technology of Jilin Province (No. 20170622011JC), the Special Project of Development and Reform Commission in Jilin Province (No. 2017C022), and the Special Project of the National Health and Family Planning Commission of China (No. ZX-07-C2016004)

**[作者简介]** 郭寒菲(1993-), 女, 硕士生, 主要从事肿瘤发病机制及免疫治疗研究, E-mail: guohf7011@mails.jlu.edu.cn

**[通信作者]** 崔久嵬(CUI Jiuwei, corresponding author), 主要从事肿瘤发病机制及免疫治疗研究, E-mail: cuijw@jlu.edu.cn

肺癌在全球恶性肿瘤发病率和病死率中均高居首位,晚期肺癌患者5年生存率仍低于5%<sup>[1]</sup>。T细胞是肿瘤免疫应答中的主要效应细胞,但其活化受各种检查点的调节。程序性死亡受体-1(programmed cell death protein-1, PD-1/CD279)是重要的免疫检查点之一,通过与其两个配体PD-L1(B7-H1/CD274)和PD-L2(B7-DC/CD273)的相互作用,可促进淋巴结内抗原特异性T细胞凋亡,同时抑制调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)凋亡<sup>[2-3]</sup>,在维持机体免疫耐受中发挥至关重要的作用<sup>[4]</sup>。肿瘤细胞可通过上调PD-1及其配体的表达,促进免疫抑制性肿瘤微环境形成,抑制免疫细胞功能,从而导致肿瘤免疫逃逸<sup>[5]</sup>。免疫检查点抑制剂治疗通过抑制免疫检查点活性,释放肿瘤微环境中的免疫刹车,重新激活T细胞对肿瘤的免疫应答效应,达到抗肿瘤的效果。现已证实,PD-L1在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)等<sup>[6]</sup>恶性肿瘤中有较高的表达,经临床试验证实为具有显著抗肿瘤效应的免疫治疗靶点。为进一步提高PD-1/PD-L1抑制剂治疗肺癌患者的获益和扩大获益人群,预后生物标志物的研究与联合治疗的探索也在进行之中。本文将针对目前免疫检查点PD-1/PD-L1抑制剂在肺癌治疗和临床研究最新进展及发展前景进行评述。

## 1 PD-1/PD-L1 信号通路与免疫逃逸机制

PD-1属于CD28家族成员,是由268个氨基酸组成的I型穿膜糖蛋白,它的胞内区尾部有免疫受体酪氨酸抑制基序(immuno-receptor tyrosine based inhibitory motif, ITIM)和免疫受体酪氨酸转换基序(immuno-receptor tyrosine based switch motif, ITSM)<sup>[7]</sup>。PD-1与配体结合后,ITIM和ITSM结构域中的酪氨酸残基通过自身磷酸化,募集并激活磷酸酶SHP2,进而引起下游蛋白激酶Syk和PI3K的去磷酸化,下调mTOR、AKT、ERK2等通路的活化,上调PTEN等基因,促进调节性Treg的产生,最终抑制效应T细胞增殖、存活以及干扰素- $\gamma$ (Interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ )的分泌,发挥负向调控T细胞活性的作用<sup>[8-9]</sup>。

肿瘤细胞及肿瘤微环境通过上调PD-L1表达并与肿瘤特异的CD8<sup>+</sup>T细胞表面的PD-1结合,来限制宿主的免疫反应。在肿瘤微环境中,炎症因子的刺激同样可以诱导PD-L1和PD-L2的表达,其中IFN- $\gamma$ 是最重要的刺激因子。而能够识别肿瘤抗原的活化肿瘤浸润性T淋巴细胞则是IFN- $\gamma$ 的重要产生者,这一过程被称为“适应性免疫抵抗”。因为PD-1仅在活

化的T细胞表达,因此PD-1介导的抑制性信号仅作用于已产生肿瘤特异性反应后的T细胞,即PD-1+CD8<sup>+</sup>T细胞的功能被PD-1介导的抑制性信号阻断,此过程被称为“肿瘤特异性的T细胞选择性抑制”<sup>[10-11]</sup>。应用PD-1免疫检查点抑制剂后,将这一阻断解除,肿瘤浸润性CD8<sup>+</sup>T细胞扩增,这类细胞可以识别由于肿瘤非同义突变产生的肿瘤新抗原,T细胞功能得以恢复。

## 2 PD-1/PD-L1 抑制剂单药在肺癌中的临床研究

在NSCLC的二线治疗中,免疫检查点抑制剂已取得突破性进展。从Checkmate-017、Checkmate-057研究到KEYNOTE-010和OAK研究,逐步奠定了PD-1/PD-L1抑制剂作为化疗失败晚期NSCLC标准治疗的地位(表1)。基于Checkmate-017/057的研究结果,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)于2015年3月批准Nivolumab(商品名:Opdivo)用于铂类为基础化疗后进展的晚期转移性肺鳞癌及非鳞状NSCLC的治疗。在最近的ESMO会议上发表的随访数据显示,CheckMate017研究中,Nivolumab组和多西他赛组3年总体生存率分别为16%和6%,危险比(hazard ratio, HR)为0.62,无进展生存率分别为12%和无法计算(HR: 0.63); Check-Mate057研究中,Nivolumab组和多西他赛组3年OS分别为18%和9%(HR: 0.73),PFS分别为10%和<1%(HR: 0.89)。基于KEYNOTE-010研究结果,2015年10月Pembrolizumab被批准二线治疗PD-L1阳[肿瘤分数(tumor proportion score, TPS)  $\geq$  1%]且在含铂化疗期间或之后发生疾病进展的NSCLC患者。OAK临床研究对比Atezolizumab和多西他赛用于NSCLC二至三线的治疗,初步的结果显示Atezolizumab组的OS更显著。基于此研究,2016年10月美国FDA批准Atezolizumab用于治疗靶向药、化疗失败的转移性NSCLC患者。2017年WCLC公布了OAK研究中接受Atezolizumab治疗后长期生存患者(long-term survival, LTS, 定义为随机后OS超过24个月的患者)的数据。结果显示,随访26个月后,Atezolizumab组LTS和非LTS分别为119和279例,而多西他赛组分别为77和299例。相比于多西他赛组,Atezolizumab组ORR更高(39.5% vs 5.0%),2年生存率也更高(31% vs 21%),且安全性和耐受性良好。PD-1/PD-L1抑制剂在小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)应用中的探索也取得一定进展,checkMate032临床研究随访时间延长至约18个月的最新数据显示:应用Nivolumab单药或Nivolumab联合Ipilimumab治疗复发性SCLC患者显示出持久的

疗效(ORR:11% vs 23%;OS:4.7个月 vs 7.8个月;1年OS:27% vs 40%)<sup>[12]</sup>。Keynote028临床研究中,Pembrolizumab单药治疗SCLC患者的ORR达33.3%,中位反应持续时间19.4个月<sup>[13]</sup>,为晚期SCLC患者提供了一项新的治疗选择。目前正在进行的免疫检查点抑制剂的临床研究已涵盖晚期SCLC患者的一线(REACTION)、二线(CheckMate 331、NCT02963090)及维持治疗(NCT02359019、CheckMate 451、STIMULI);在用药方式上,单药应用、与化疗联合和与其他免疫检查点抑制剂双药联合也均有涉及,有望在未来为SCLC的治疗带来新的希望。

抗PD-1/PD-L1单药一线治疗肺癌的研究在迅速推进之中,III期临床研究KEYNOTE-024选择驱动基因阴性晚期PD-L1高表达(TPS≥50%)的NSCLC患者行Pembrolizumab单药一线治疗与含铂双药化疗对比,

结果显示Pembrolizumab组PFS、ORR优于化疗组,死亡风险下降了40%(HR=0.60, $P=0.005$ )<sup>[19]</sup>。该研究促使了Pembrolizumab相继获得FDA和欧盟药品监管机构(European Medicines Agency,EMA)批准,用于治疗PD-L1高表达、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)及ALK突变阴性的转移性NSCLC患者。2017年世界肺癌大会(World Conference on Lung Cancer,WCLC)更新的随访数据显示,Pembrolizumab组中位OS达到30.0个月,较化疗组(14.2个月)有明显优势(HR=0.63;95%CI:0.47~0.86; $P=0.002$ ),总体不良反应发生率也更低(76.6% vs 90.0%)。评估Atezolizumab一线治疗SCLC患者安全性与疗效的多中心、双盲、设置安慰剂对照的I/III期临床试验(IMpower133)正在进行之中。

表1 免疫检查点PD-1/PD-L1抑制剂在NSCLC二线治疗中的应用

单克隆抗体	n	PD-L1 表达率	ORR*	PFS(月)		OS(月)		临床试验名称	临床试验对象
				中位PFS	HR	中位OS	HR		
Nivolumab	129	-	19%	2.3	0.92	12.2	0.73	CheckMate-057 <sup>[13]</sup> (NCT00730639)	2 <sup>nd</sup> /3 <sup>rd</sup> -line (Non-Sq)
Nivolumab	272	-	20%	3.5	0.62	9.2	0.59	CheckMate-017 <sup>[14]</sup> (NCT01642004)	2 <sup>nd</sup> -line (Sq)
Pembrolizumab**	305	≥1%	18%	4	0.79	12.7	0.61	KEYNOTE-010 <sup>[15-16]</sup> (NCT01905657)	≥2 <sup>nd</sup> -line (NSCLC)
		≥50%	29%	5.2	0.59	17.3	0.50		
Atezolizumab	425	-	14%	2.8	0.95	13.8	0.73	OAK <sup>[17]</sup> (NCT02008227)	2 <sup>nd</sup> /3 <sup>rd</sup> -line (NSCLC)

\*ORR:Objective response rate,客观缓解率; \*\*Pembrolizumab 10 mg/kg

### 3 PD-1/PD-L1抑制剂联合其他治疗方式在肺癌治疗中的研究进展

PD-1/PD-L1抑制剂在未选择肺癌人群的缓解率约在20%,PFS约4个月,OS为9~13.8个月。因此,为进一步提高PD-1/PD-L1抑制剂治疗肺癌的生存获益和扩大获益人群,PD-1/PD-L1抑制剂开始与多种治疗策略相联合。既往的研究已经证明手术<sup>[20]</sup>、化疗<sup>[21]</sup>及放疗等传统治疗手段可通过减少肿瘤负荷、促进肿瘤新抗原的释放、诱导肿瘤微环境释放一系列的趋化因子、改善机体免疫耐受状态等,与免疫治疗起到协同作用。

#### 3.1 PD-1/PD-L1抑制剂联合化疗药物

在PD-1/PD-L1抑制剂联合化疗(培美曲塞+卡铂,PC方案)治疗肺癌的尝试中,Pembrolizumab与化疗联合方案的研究走在前列。在最近的ESMO会议上公布的KEYNOTE-021临床试验<sup>[22]</sup>的数据显示,Pembrolizumab联合化疗组的ORR是单纯化疗组的近2

倍(55% vs 29%),与单纯化疗相比,PFS也显著延长(13个月 vs 8.9个月,HR=0.53, $P=0.010$ )。KEYNOTE-021研究的队列G对比初治晚期非鳞癌NSCLC患者Pembrolizumab联合化疗和PC方案单独应用的疗效及安全性,最新WCLC报道的随访5个月的数据显示,共123例患者接受1:1随机分配,中位随访时间达到18.7个月,联合治疗组和PC组ORR分别为57%和32%,联合治疗组PFS显著提高(HR=0.54,95%CI:0.33~0.88; $P=0.0067$ );联合治疗组OS的优势开始显现(HR=0.59,95%CI:0.34~1.05; $P=0.03$ )。对比Pembrolizumab联合不同化疗药物治疗效果的III期临床研究(Keynote-189和Keynote-407)正在进行之中。对比Nivolumab联合不同铂类化疗药物治疗疗效的I期临床研究Checkmate-012中,45%的患者出现3/4级治疗相关性不良反应(adverse effects,AEs),21%的患者由于AEs停止治疗,相比单药组更高,联合用药1年的OS率和Nivolumab单药相似<sup>[23]</sup>。

作为缓解化疗相关不良反应的标准化处理方



案,激素的使用可能会影响PD-1/PD-L1抑制剂疗效。对于化疗药物和PD-1/PD-L1抑制剂的联合用药时不良反应的处理,不同肿瘤类型联合方案的选择,仍是一大挑战。

### 3.2 PD-1/PD-L1抑制剂联合放疗

Demaria等<sup>[24]</sup>根据肿瘤部位淋巴细胞浸润情况,将肿瘤分为“热”和“冷”两类,研究发现<sup>[25]</sup>,SBRT立体定位消融治疗(stereotactic ablative radiotherapy, SABR)能够通过诱导主要组织相容性复合体-I(major histocompatibility complex-I, MHC-I)类分子、共刺激因子、热激蛋白等免疫调节因子的表达,募集更多抗肿瘤效应T细胞,将“冷”肿瘤转化为“热”肿瘤,从而增强抗肿瘤免疫反应。对KEY-NOTE-001<sup>[26]</sup>试验的回顾性分析结果显示,经过长达32.5个月的长期随访,曾接受放疗者OS与PFS较未接受过放疗者均明显延长(10.7 vs 5.3个月, 4.4 vs 2.1个月)。评估PD-1/PD-L1抑制剂联合SBRT治疗NSCLC患者的I期临床研究正在进行之中(NCT02400814、NCT02407171)。

PD-1/PD-L1抑制剂作为放疗后巩固治疗的研究也取得重大突破。同步放化疗是目前局部晚期NSCLC的标准治疗方案,中位PFS时间为8~10个月,PACIFIC研究<sup>[27]</sup>显示,在同步放化疗的基础上进行PD-L1抗体的巩固治疗,PFS可达16.8个月,较对照组延长了11.2个月,这也是首个将PD-1/PD-L1抑制剂用于治疗早期肺癌的III期临床试验。PD-1/PD-L1抑制剂作为新辅助治疗和辅助治疗的患者OS是否获益仍需更长时间的随访来验证,目前多个相关临床试验在进行之中。

### 3.3 PD-1/PD-L1抑制剂联合分子靶向药物

靶向治疗是伴驱动基因突变的NSCLC患者一线选择。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是NSCLC中最常见的一种驱动基因,EGFR基因突变能够上调肿瘤细胞PD-L1的表达,而PD-1/PD-L1抑制剂能够显著的降低伴EGFR基因突变的肺癌肿瘤细胞的生存能力<sup>[28]</sup>。研究<sup>[29]</sup>显示,接受表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)治疗后,PD-L1表达水平明显下降。目前,PD-L1的表达和EGFR基因状态关联性仍存在较大争议<sup>[30]</sup>。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)通路促进肿瘤血管化,还能通过介导抑制性免疫微环境促使肿瘤细胞免疫逃避。在Checkmate-012临床研究中,接受Nivolumab联合Bevacizumab治疗的12例肺癌患者中,联合用药组患者的PFS明显延长,两组的ORR相似,联合用药并没有增加治疗

相关性不良反应的发生率。Atezolizumab±Bevacizumab治疗晚期非鳞NSCLC的III期研究(IMpower150),Ramucirumab联合Pembrolizumab治疗晚期NSCLC的I期研究(JVDF)正在进行中。PD-1/PD-L1抑制剂和分子靶向药物的联合有效性及用药方式的选择(同时给药或序贯给药)仍需要更大样本的前瞻性研究来验证。

### 3.4 PD-1/PD-L1抑制剂联合其他免疫治疗策略

不同免疫疗法由于作用机制、作用环节不同,它们的联合也有望提高疗效。细胞毒性T淋巴细胞相关抗-4(cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4, CTLA-4)是另一种免疫检查点,主要在活化的T细胞表面表达。CTLA-4抑制剂,如Ipilimumab和Tremelimumab,在肺癌的临床试验中未显示出明显的临床获益<sup>[31-32]</sup>。基于CTLA-4与PD-L1抑制剂阻滞作用机制不同,二者联合治疗肺癌显示出临床疗效的增加,但同时毒性也明显增加<sup>[33-34]</sup>。一项Durvalumab和Tremelimumab联合用药剂量临床IB期多中心研究(NCT02000947)研究<sup>[35]</sup>显示,Durvalumab(20 mg/kg)+Tremelimumab(1 mg/kg)是可耐受的最大剂量组合,多项对于两者联合用药安全性、有效性及推荐剂量的研究正在进行之中(NCT02352948、NCT02453282和NCT02542293)。

PD-1/PD-L1抑制剂联合其他免疫疗法如细胞免疫治疗、肺癌疫苗等,目前尚缺乏与PD-1/PD-L1抑制剂联合治疗肺癌的相关研究,有待未来进一步探索<sup>[36]</sup>。不同免疫疗法的联合增加了打破免疫平衡的风险,因此,联合用药剂量、给药方式的选择、疗效及不良反应的监测都尤为重要,还需大样本临床数据的支持。

## 4 思考与启示

PD-1/PD-L1作为一种重要的免疫检查点,在T细胞免疫抑制中发挥重要作用,其抑制剂在基础和临床研究不断取得重大突破,成为继靶向治疗后肺癌治疗历史上又一里程碑式的事件,为肺癌综合治疗带来诸多思考与启示。

### 4.1 引发肺癌治疗模式的改变

PD-1/PD-L1抑制剂在肺癌治疗中有效率的提高及对长期预后的改善较传统疗法均显示出显著优越性,已成为部分肺癌患者一线和二线用药的首选。目前,PD-1/PD-L1抑制剂的应用正在从晚期肺癌患者向早期肺癌患者的新辅助治疗/辅助治疗推进,相关临床试验正在开展之中。PD-1/PD-L1抑制剂有望在未来进一步丰富肺癌的巩固和维持治疗的手段,使得获益人群覆盖各个阶段和分期的肺癌患者。

为进一步扩大获益人群及提高疗效,PD-1/PD-L1抑制剂与化疗、放疗、靶向以及其他免疫治疗等联合的研究初步显示可以提高临床效果;不良事件虽有所增加,但总体不良反应可控、耐受性较好。多靶点多学科联合治疗已成为研究的热点,不断丰富着肺癌的综合治疗模式,随着对肿瘤联合治疗研究的深入和规范化,“免疫治疗+”的治疗模式也会越来越清晰,成为未来肿瘤治疗的方向。

#### 4.2 对传统疗效评估模式的挑战

PD-1/PD-L1抑制剂通过调节机体抗肿瘤免疫反应发挥作用,受复杂的机体内环境影响,不具有典型的动力学特点,随之产生一些非常规的缓解模式,如延迟有效、混合缓解、假性进展(pseudoprogressions, PsPD)和疾病超进展(hyper-progressive disease, HPD)等。肿瘤生长率(tumor growthrate, TGR)可评价随时间肿瘤体积生长的快慢,可动态定量反映治疗前后肿瘤负荷变化。HPD定义为治疗后肿瘤生长率是治疗前的2倍以上,总体发生率9%,而老年患者( $\geq 65$ 岁)发生率更高(19%),值得临床高度关注<sup>[37]</sup>。混合缓解和PsPD通常可在免疫治疗的前两个周期内被观察到,在接受PD-1/PD-L1抑制剂治疗的NSCLC患者中PsPD发生率为13%。传统的实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumor, RECIST)1.1评价系统中认为,PsPD属于疾病进展,而在免疫治疗中则可能不符合实际疗效,从而会错误地评估PD-1/PD-L1抑制剂疗效,对临床决策产生极大困扰,因而研究了更为具体、更具特异性的新评价标准形成,如免疫治疗疗效评价标准(immune-related response criteria, irRC)和修改版免疫相关缓解标准(immune-related RECIST, irRECIST)<sup>[38-39]</sup>,以规范化临床试验数据的收集和分析。

近期,RECIST工作组及其免疫治疗小组委员会发表了《实体瘤免疫疗效评价标准(iRECIST)》<sup>[40]</sup>,该标准引入了待证实的疾病进展(unconfirmed progressive disease, iUPD)概念,对于之前在RECIST 1.1标准中的“疾病进展”现象,只要患者临床状况稳定,医生在判断iUPD后仍可继续当前治疗。此外,在新病灶的评估、iUPD后的缓解评估以及疾病进展的证实方面,iRECIST相对RECIST 1.1标准也进行了改动。iRECIST标准讨论了在试验中进行早期(即4~6周而不是治疗开始后8~12周)肿瘤评估的可能性,以便能够实现HPD的早发现、早治疗。肿瘤缓解标准的更新迭代也标志着PD-1/PD-L1抑制剂对传统评估模式带来的巨大变革。相信随着PD-1/PD-L1抑制剂临床研究数据的积累、随访时间的延长及计算机技术

在肿瘤大数据中的运用,新的评价指标将更全面、科学地指导PD-1/PD-L1抑制剂的临床应用。

#### 4.3 抑制剂相关不良反应的特殊性

随着PD-1/PD-L1抑制剂在临床上的使用日益广泛,其相关不良反应亦引起临床医生的关注。免疫检测点抑制剂可激活非特异性免疫反应,引起免疫相关性不良反应(immune-related adverse events, irAEs),常涉及皮肤、肺、胃肠道、内分泌腺体和骨骼肌,较少涉及的有心血管、造血系统、肾脏、神经系统和眼。对于大部分irAEs患者,这些不良反应基本可耐受,并可以通过延迟给药配合皮质类固醇激素得以控制甚至逆转<sup>[41]</sup>。但随着研究的深入和随访时间延长,人们对PD-1/PD-L1抑制剂与自身免疫性疾病之间关系的理解不断加深<sup>[42]</sup>,约2%的患者出现了严重甚至危及生命的不良反应如免疫性心肌炎<sup>[43]</sup>、间质性肾炎<sup>[44]</sup>等,为此,国际细胞治疗协会(international society for cellular therapy, ISCT)成立了多学科毒副作用管理工作组,通过对全球临床试验数据的分析,将对免疫检查点相关irAEs有更清晰的认识,并为irAEs制定规范管理建议<sup>[45]</sup>。由于免疫反应的滞后性和持续性,一些毒副作用可能较晚出现甚至在用药停止后出现,并有慢性毒副作用的可能性,故临床上对于irAEs应给予及时有效的管理,未来对PD-1/PD-L1抑制剂不良反应的评估还需长期随访和密切监测。

#### 4.4 对肿瘤精准医疗的推动

生物标志物的研发有望协助选择治疗适宜人群及治疗时机,实现精准和个性化的用药指导,近年来也在不断摸索之中。

PD-L1是在临床研究中最早也是应用最多的PD-1/PD-L1抑制剂预测生物标志物之一。多项研究<sup>[9-11]</sup>显示,Pembrolizumab疗效与PD-L1高表达正相关,但其他PD-1/PD-L1抑制剂疗效与PD-L1表达水平之间的关系尚存在争议<sup>[46]</sup>。由于PD-L1的检测受多种因素影响,仍需更多的临床数据进一步验证其预测价值。T细胞是PD-1/PD-L1抑制剂治疗过程中的主要效应细胞,在肿瘤微环境(tumor micro-environment, TME)中的浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)及T细胞库的特点也可能影响PD-1/PD-L1抑制剂疗效<sup>[47-49]</sup>。随着对TME研究的深入,“三分法”和“四分法”综合以上指标综合评价TME的免疫结构,为临床治疗策略的选择提供参考<sup>[50-51]</sup>。随着全基因组测序技术的发展,肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)在PD-1/PD-L1抑制剂中的疗效预测作用已在多项临床研究中被证实<sup>[46,52]</sup>。在今年5月,美国FDA批准Pembrolizumab用于高微



卫星不稳定性(microsatellite instability-high, MSI-H)或错配修复缺陷(mismatch repair deficient, dMMR)的成人和儿童实体瘤患者,无肿瘤原发部位,这是美国FDA批准的首款针对肿瘤标志物,而非肿瘤来源为适应证治疗的抗肿瘤疗法,真正实现了肿瘤的异病同治。

随着PD-1/PD-L1抑制剂作用机制研究的不断深入及检测手段的进步,多种潜在的PD-1/PD-L1抑制剂预测标志物逐一被发现,从多个方面推进了精准医疗的发展。但这些生物标志物的运用尚有许多局限性,如何实现动态监测及多种标志物联合检测仍需进一步探索。相信随着对肿瘤免疫研究的进一步深入,以PD-1/PD-L1抑制剂为基础的肺癌的精准免疫治疗会为肺癌患者带来更多的福音。

## 5 结 语

免疫治疗已成为目前强有力的肿瘤治疗手段之一,越来越多的研究表明,PD-1/PD-L1抑制剂治疗对于肺癌具有较好的临床疗效和安全性,其单药二线治疗疗效已完胜标准化疗,成为化疗失败晚期NSCLC的标准治疗;PD-1/PD-L1抑制剂作为一线治疗方式与化疗对比的研究也在进行之中,联合治疗研究也在不断开展。目前,肿瘤微环境中肿瘤细胞或免疫细胞PD-L1蛋白表达水平已广泛用于辅助预测疗效及预后,PD-1/PD-L1抑制剂相关的多种生物标志物不断被发现,对肿瘤免疫微环境与免疫治疗之间相互作用的深入研究,将为肺癌的综合治疗提供更精准的个体化治疗方案。

## [参 考 文 献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2017[J/OL]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 7-30[2018-02-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28055103>. DOI:10.3322/caac.21387.
- [2] CHEN X, FOSCO D, KLINE D E, et al. PD-1 regulates extrathymic regulatory T-cell differentiation[J/OL]. Eur J Immunol, 2014, 44(9): 2603-2616[2018-02-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4165701>. DOI:10.1002/eji.201344423.
- [3] MCKINNEY E F, LEE J C, JAYNE D R, et al. T-cell exhaustion, costimulation and clinical outcome in autoimmunity and infection[J/OL]. Nature, 2015, 523(7562): 612-616[2018-02-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4623162>. DOI:10.1038/nature14468.
- [4] RIELLA L V, PATERSON A M, SHARPE A H, et al. Role of the PD-1 pathway in the immune response[J/OL]. Am J Transplant, 2012, 12(10): 2575-2587 [2018-02-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3784243>. DOI:10.1111/j.1600-6143.2012.04224.x.
- [5] HAANEN J B, ROBERT C. Immune checkpoint inhibitors[J/OL]. Prog Tumor Res, 2015, 42: 55-66[2018-02-06]. <https://www.karger.com/Article/FullText/437178>. DOI:10.1159/000437178.
- [6] KERR K M, TSAO M S, NICHOLSON A G, et al. Programmed death-ligand 1 immunohistochemistry in lung cancer: in what state is this art? [J/OL]. J Thorac Oncol, 2015, 10(7): 985-989[2018-02-06]. [http://www.jto.org/article/S1556-0864\(15\)33485-7/fulltext](http://www.jto.org/article/S1556-0864(15)33485-7/fulltext). DOI:10.1097/JTO.0000000000000526.
- [7] BERGER KN, PU J J. PD-1 pathway and its clinical application: A 20year journey after discovery of the complete human PD-1 gene [J/OL]. Gene, 2018, 638(Supplement C): 20-25[2018-02-06]. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378111917307825?via%3Dihub>. DOI:10.1016/j.gene.2017.09.050.
- [8] BENNETT F, LUXENBERG D, LING V, et al. Program death-1 engagement upon TCR activation has distinct effects on costimulation and cytokine-driven proliferation: attenuation of ICOS, IL-4, and IL-21, but not CD28, IL-7, and IL-15 responses[J]. J Immunol, 2003, 170(2): 711-718. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.170.2.711>.
- [9] FRANCISCO L M, SALINAS V H, BROWN K E, et al. PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells[J/OL]. J Exp Med, 2009, 206(13): 3015-3029[2018-02-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2806460>. DOI: 10.1084/jem.20090847.
- [10] WU X, ZHANG H, XING Q, et al. PD-1(+) CD8(+) T cells are exhausted in tumours and functional in draining lymph nodes of colorectal cancer patients[J]. Br J Cancer, 2014, 111(7): 1391-1399. DOI:10.1038/bjc.2014.416.
- [11] CHAUVIN J M, PAGLIANO O, FOURCADE J, et al. TIGIT and PD-1 impair tumor antigen-specific CD8(+) T cells in melanoma patient[J]. J Clin Invest, 2015, 125(5): 2046-2058. DOI: 10.1172/JCI80445.
- [12] ANTONIA S J, LOPEZ-MARTIN J A, BENDELL J, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial[J/OL]. Lancet Oncol, 2016, 17(7): 883-895[2018-02-06]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204516300985?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30098-5.
- [13] OTT P A, ELEZ E, HIRET S, et al. Pembrolizumab in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: results from the phase Ib KEYNOTE-028 study[J/OL]. J Clin Oncol, 2017, 35(34): 3823-3829 [2018-02-06]. [http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.72.5069?url\\_ver=Z39.88-2003&rft\\_id=ori:rid:crossref.org&rft\\_dat=cr\\_pub%3dpubmed](http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.72.5069?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%3dpubmed). DOI: 10.1200/JCO.2017.72.5069.
- [14] BRAHMER J, RECKAMP K L, BAAS P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer[J/OL]. N Engl J Med, 2015, 373(2): 123-135 [2018-02-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4681400>. DOI: 10.1056/NEJMoa1504627.
- [15] BORGHAEI H, PAZ-ARES L, HORN L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer [J/OL]. N Engl J Med, 2015, 373(17): 1627-1639[2018-02-06]. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1507643>. DOI: 10.1056/NEJMoa1507643.
- [16] GARON E B, RIZVI N A, HUI R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer[J/OL]. N Engl J Med, 2015, 372(21): 2018-2028[2018-02-06]. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1501824>. DOI:10.1056/NEJMoa1501824.
- [17] PAI-SCHERF L, BLUMENTHAL GM, LI H, et al. FDA Approval

- summary: pembrolizumab for treatment of metastatic non-small cell lung cancer: first-line therapy and beyond[J/OL]. *Oncologist*, 2017, 22(11): 1392-1399[2018-02-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5679831>. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0078.
- [18] RITTMEYER 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/OL]. *Lancet*, 2017, 389(10066): 255-265 [2018-02-06]. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014067361632517X?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32517-X.
- [19] RECK M, RODRIGUEZ-ABREU D, ROBINSON A G, et al. pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive Non-small-cell lung cancer[J/OL]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1823-1833 [2018-02-06]. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1606774>. DOI:10.1056/NEJMoa1606774.
- [20] PARK S E, LEE S H, AHN J S, et al. Increased response rates to salvage chemotherapy administered after PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with non-small cell lung cancer[J/OL]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(1): 106-111 [2018-02-06]. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1556086417328502?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.jtho.2017.10.011.
- [21] ZITVOGEL L, KEPP O, KROEMER G. Immune parameters affecting the efficacy of chemotherapeutic regimens[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2011, 8(3): 151-160. DOI: 10.1038/nrclinonc.2010.223.
- [22] 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 / OL]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(11): 1497-1508[2018-02-06]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204516304983?via%3Dihub>. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30498-3.
- [23] RIZVI N A, HELLMANN M D, BRAHMER J R, et al. Nivolumab in combination with platinum-based doublet chemotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(25): 2969-2979[2018-02-06]. <http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.66.9861>. DOI:10.1200/JCO.2016.66.9861.
- [24] DEMARIA S, COLEMAN C N, FORMENTI S C. Radiotherapy: changing the game in immunotherapy[J]. *Trends Cancer*, 2016, 2(6): 286-294. DOI:10.1016/j.trecan.2016.05.002.
- [25] SIMONE CB 2ND, BURRI S H, HEINZERLING J H. Novel radiotherapy approaches for lung cancer: combining radiation therapy with targeted and immunotherapies[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2015, 4(5): 545-552. DOI:10.3978/j.issn.2218-6751.2015.10.05.
- [26] 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/OL]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(7): 895-903[2018-02-06]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204517303807?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30380-7.
- [27] ANTONIA SJ, VILLEGAS A, DANIEL D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer[J/OL]. *N Engl J Med*, 2017, 377(20): 1919-1929 [2018-02-06]. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1709937>. DOI: 10.1056/NEJMoa1709937.
- [28] AKBAY EA, KOYAMA S, CARRETERO J, et al. Activation of the PD-1 pathway contributes to immune escape in EGFR-driven lung tumors[J / OL]. *Cancer Discov*, 2013, 3(12): 1355-1363[2018-02-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3864135>. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-13-0310.
- [29] LIN K, CHENG J, YANG T, et al. EGFR-TKI down-regulates PD-L1 in EGFR mutant NSCLC through inhibiting NF- $\kappa$ B[J/OL]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 463(1/2): 95-101[2018-02-06]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X15009444?via%3Dihub>. DOI:10.1016/j.bbrc.2015.05.030.
- [30] JI M, LIU Y, LI Q, et al. PD-1/PD-L1 expression in non-small-cell lung cancer and its correlation with EGFR/KRAS mutations[J/OL]. *Cancer Biol Ther*, 2016, 17(4): 407-413[2018-02-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4910919>. DOI: 10.1080/15384047.2016.1156256.
- [31] RECK M, LUFT A, SZCZESNA A, et al. Phase III randomized trial of ipilimumab plus etoposide and platinum versus placebo plus etoposide and platinum in extensive-stage small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(31): 3740-3748. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.6601.
- [32] ZATLOUKAL P, HEO D S, PARK K, et al. Randomized phase II clinical trial comparing tremelimumab (CP-675, 206) with best supportive care (BSC) following first-line platinum-based therapy in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). ASCO Meeting Abstracts, Orlando, USA, 2009, 27(15S).
- [33] ANTONIA S J, GETTINGER S N, GOLDMAN J, et al. ORAL01.03: checkmate 012: safety and efficacy of first-line nivolumab and ipilimumab in advanced nscl: topic: medical oncology[J/OL]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(11S): S250-S251[2018-02-06]. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1556086416309571?via%3Dihub>. DOI:10.1016/j.jtho.2016.09.008.
- [34] HELLMANN M D, RIZVI N A, GOLDMAN J W, 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[J/OL]. *Lancet Oncol*, 2016, 18(1): 31-41[2018-02-06]. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204516306246?via%3Dihub>. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30624-6.
- [35] 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/OL]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(3): 299-308[2018-02-06]. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204515005446?via%3Dihub>. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00544-6.
- [36] VAN DER BURG S H, ARENS R, OSSENDORP F, et al. Vaccines for established cancer: overcoming the challenges posed by immune evasion[J/OL]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(4): 219-233[2018-02-06]. <https://www.nature.com/articles/nrc.2016.16>. DOI:10.1038/nrc.2016.16.
- [37] CHAMPIAT S, DERCLE L, AMMARI S, et al. Hyperprogressive Disease Is a New Pattern of Progression in Cancer Patients Treated by Anti-PD-1/PD-L1[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(8): 1920-1928[2018-02-06]. <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/23/8/1920.long>. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-16-1741.
- [38] WOLCHOK J D, HOOS A, O'DAY S, et al. Guidelines for the eval-

- uation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(23): 7412-7420 [2018-02-06]. <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/15/23/7412.long>. DOI:10.1158/1078-0432.
- [39] TAZDAIT M, MEZQUITA L, LAHMAR J, et al. Patterns of responses in metastatic NSCLC during PD-1 or PDL-1 inhibitor therapy: comparison of RECIST 1.1, irRECIST and iRECIST criteria [J/OL]. *Eur J Cancer*, 2017, 88: 38-47[2018-02-06]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804917313576?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.10.017.
- [40] SEYMOUR L, BOGAERTS J, PERRONE A, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics [J/OL]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(3): e143-e152[2018-02-06]. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204517300748?via%3Dihub>. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30074-8.
- [41] EIGENTLER T K, HASSEL J C, BERKING C, et al. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy[J/OL]. *Cancer Treat Rev*, 2016, 45: 7-18[2018-02-06]. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0305737216000189?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.02.003.
- [42] ZAMANI M R, ASLANI S, SALMANINEJAD A, et al. PD-1/PD-L and autoimmunity: A growing relationship[J/OL]. *Cell Immunol*, 2016, 310: 27-41[2018-02-06]. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0008874916301095?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.cellimm.2016.09.009.
- [43] TAJIRI K, AONUMA K, SEKINE I. Immune checkpoint inhibitor-related myocarditis[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2017, 48(1): 7-12. DOI: 10.1093/jjco/hyx154.
- [44] UCHIDA A, WATANABE M, NAWATA A, et al. Tubulointerstitial nephritis as adverse effect of programmed cell death 1 inhibitor, nivolumab, showed distinct histological findings[J/OL]. *CEN Case Rep*, 2017, 6(2): 169-174[2018-02-06]. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs13730-017-0269-y>. DOI: 10.1007/s13730-017-0269-y.
- [45] PUZANOV I, DIAB A, ABDALLAH K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the society for immunotherapy of cancer (SITC) toxicity management working group[J]. *J Immunother Cancer*, 2017, 5(1): 95. DOI: 10.1186/s40425-017-0300-z.
- [46] BORGHAEI H, BRAHMER J, HORN L, et al. P2.35: Nivolumab vs docetaxel in advanced NSCLC: checkmate 017/057 2-Y update and exploratory cytokine profile analysis: track: immunotherapy[J/OL]. *J Thoracic Oncol*, 2016, 11(10): S237-S238[2018-02-06]. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1556086416308152?via%3Dihub>. DOI:10.1016/j.jtho.2016.08.106.
- [47] DONNEM T, HALD S M, PAULSEN E E, et al. Stromal CD8<sup>+</sup> T-cell density-a promising supplement to tmn staging in non-small cell lung cancer[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(11): 2635-2643 [2018-02-06]. <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/21/11/2635.long>. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-14-1905.
- [48] RUGGIERO E, NICOLAY JP, FRONZA R, et al. High-resolution analysis of the human T-cell receptor repertoire[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 8081. DOI: 10.1038/ncomms9081.
- [49] SUBUDHI S K, APARICIO A, GAO J, et al. Clonal expansion of CD8 T cells in the systemic circulation precedes development of ipilimumab-induced toxicities[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(42): 11919-11924[2018-02-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5081579>. DOI:10.1073/pnas.1611421113.
- [50] CHEN D S, MELLMAN I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point[J]. *Nature*, 2017, 541(7637): 321-330. DOI: 10.1038/nature21349.
- [51] TENG M W, NGIOW S F, RIBAS A, et al. Classifying cancers based on T-cell infiltration and PD-L1[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(11): 2139-2145. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-0255
- [52] LE DT, URAM JN, WANG H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency[J/OL]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26): 2509-2520[2018-02-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4481136>. DOI: 10.1056/NEJMoa1500596.

[收稿日期] 2018-01-20

[修回日期] 2018-02-23

[本文编辑] 韩丹