

· 综 述 ·

# PD-1 / PD-L1 类单抗药物在肿瘤治疗中的应用进展

王思渊<sup>1</sup>, 鲁辉<sup>1</sup> 综述, 杨纯<sup>2</sup> 审校

1. 苏州市药品检验检测研究中心, 江苏 苏州 215000;

2. 苏州大学附属儿童医院 儿科病研究所, 江苏 苏州 215000

**摘要:** 程序性死亡受体-1(programmed death receptor-1, PD-1)属于免疫球蛋白 B7-CD28 家族,在人体免疫应答中起调控作用。自 2018 年首个 PD-1 / 程序性死亡配体 1(PD-ligand 1, PD-L1)类单抗药物在国内获批上市以来,PD-1 / PD-L1 免疫治疗在肿瘤治疗中的价值引起广泛关注。本文在介绍 PD-1 / PD-L1 类单抗药物作用机制的基础上,从获批适应证、临床试验、用法用量、不良反应等多个角度对 8 个品种在中国获批上市的 PD-1 / PD-L1 类单抗药物在肿瘤治疗中的应用进展作一综述,以期为临床合理使用 PD-1 / PD-L1 类单抗药物提供参考。

**关键词:** 程序性死亡受体-1 / 程序性死亡配体 1; 单抗药物; 肿瘤; 免疫治疗

中图分类号: R921 文献标识码: A 文章编号: 1004-5503(2023)01-0105-08

## Progress on application of PD-1 / PD-L1 monoclonal antibodies in oncotherapy

WANG Si-yuan\*, LU Hui, YANG Chun

\*Suzhou Institute for Drug Control, Suzhou 215000, Jiangsu Province, China

Corresponding author: YANG Chun, E-mail: yangchun8709@163.com

**Abstract:** Programmed death receptor-1 (PD-1) belongs to the family of immunoglobulin B7-CD28, which plays an important role in regulating immune response in human body. Since the first PD-1 / PD-ligand 1 (PD-L1) monoclonal antibody was approved for marketing in China in 2018, the value of PD-1 / PD-L1 immunotherapy in oncotherapy has attracted wide attention. Based on the introduction of the action mechanism of PD-1 / PD-L1 mAbs, this paper reviews the application progress of 8 on-market PD-1 / PD-L1 mAbs in China in oncotherapy from the perspectives of approved indications, clinical trials, usage and dosage, and adverse reactions, in order to provide reference for the rational application of PD-1 / PD-L1 monoclonal antibodies in clinic.

**Keywords:** Programmed death receptor-1 / programmed death - ligand 1 (PD-1 / PD-L1); Monoclonal antibodies; Tumor; Immunotherapy

目前,国内外大型医药企业在程序性死亡受体-1(programmed death receptor-1, PD-1) / 程序性死亡配体 1(PD-ligand 1, PD-L1)类单抗药物的研发和生产中发展迅速,临床上也已将 PD-1 / PD-L1 类单抗药物应用于多种肿瘤治疗中。自 2018 年首个 PD-1 /

PD-L1 类单抗药物在国内获批上市以来,其在肿瘤免疫治疗中的应用及发展引起了广泛关注,但也陆续暴露出由于其作用机制及适应证范围不明确而引起的超适应证应用等不合理用药情况。本文将系统地“免疫正常化”和“肿瘤微环境”两个维度归纳 PD-1 / PD-L1 类单抗药物的作用机制,并在此基础上对我国目前已上市的 8 个品种 PD-1 / PD-L1 类单抗药物的研发历程、获批适应证、临床试验、用法用量、不良反应等作一综述,以期为临床合理使用 PD-1 / PD-L1 类单抗药物提供参考。

**基金项目:** 国家自然科学基金青年项目(81702339);苏州市民生科技关键技术应用研究项目(SS202040);苏州市民生科技医疗卫生应用基础研究(sys2018102).

**通信作者:** 杨纯, E-mail: yangchun8709@163.com

## 1 PD-1 / PD-L1 类单抗药物的作用机制

PD-1 属于免疫球蛋白 B7-CD28 家族的 I 型跨膜蛋白,由 268 个氨基酸组成。PD-1 在人体免疫应答中起负调控作用<sup>[1]</sup>。其主要配体 PD-L1 广泛表达于相关抗原呈递细胞及其他非血液细胞<sup>[2]</sup>。

**1.1 免疫正常化** 机体的免疫反应受多种正负因素的调节,以实现在维持自身免疫耐受的前提下消除病因。免疫检查点是免疫系统中一系列抑制性信号通路,用于维持机体免疫稳态。PD-1 就是一类在 T 细胞高表达的免疫检查点分子。PD-1 与其配体 PD-L1 / 2 结合后,自身免疫受体酪氨酸转换基序(immunoreceptor tyrosine-based switch motif, ITSM)结构改变,调控 T 细胞相关信号通路。PD-1 还可通过抑制糖酵解、促进脂肪酸的氧化等方式影响 T 细胞的代谢。综上,PD-1 通过多种方式抑制 T 细胞活化与克隆扩增,诱导 T 细胞耗竭,发挥免疫反应的刹车作用。肿瘤免疫逃逸是指肿瘤细胞通过多种机制逃避机体免疫系统识别和攻击,从而在体内生长和增殖的现象。当 PD-1 与 PD-L1 结合时,通过抑制磷酸化磷脂酰肌醇-3-激酶、激活蛋白激酶 B、活化 T 细胞刺激性信号通路以及分泌干扰素等方式干扰 T 细胞活化的下游信号通路,抑制 T 细胞转录,从而抑制 T 细胞的免疫功能。阻断 PD-1 与 PD-L1 的结合可减弱对 T 细胞活化的抑制作用,激活内源性抗肿瘤免疫反应。因此,PD-1 / PD-L1 类单抗药物在原理上并不是简单的增强免疫反应,而是将机体应有的但在肿瘤进展中被弱化的反应带回常态。虽然客观上是增强了机体的免疫反应,但这才是机体应对肿瘤应有的正常反应。2010 年, BRAHMER 等<sup>[3]</sup>在结直肠癌肿瘤临床试验中发现,运用抗 PD-1 抗体阻断 PD-1 与 PD-L1 的结合,可观察到在转移性结直肠癌患者体内持久的免疫反应。随后, WESTIN 等<sup>[4]</sup>在 2014 年采用抗 PD-1 抗体帕博利珠单抗和利妥昔单抗联合用药的方案在淋巴瘤的治疗中激起了 T 细胞的应答,有效提高了患者存活率。PD-1 与 PD-Ls 结合被 PD-1 / PD-L1 类单抗药物阻断,重新激活机体受抑制的 T 细胞,从而达成对肿瘤细胞的重新识别和增强机体抵抗肿瘤的作用。同时也有研究者发现,过表达 IL-12 的恶性黑色素瘤细胞在肿瘤免疫微环境重建过程中抑制 T 细胞表面 PD-1 的表达<sup>[5]</sup>。

**1.2 肿瘤微环境** 肿瘤微环境中,在肿瘤细胞的诱导下,PD-1 / PD-L1 信号通路的表达异常,使免疫平衡趋于免疫抑制方向,导致肿瘤细胞逃避机体免疫的免疫监视,不能通过免疫系统识别“非己”细胞并

将其清除,使免疫系统非但不能有效杀伤并清除肿瘤细胞,反而会起到促进肿瘤细胞生长和转移的作用,利于肿瘤免疫逃避。最终肿瘤细胞在体内大量增殖导致肿瘤<sup>[6]</sup>。研究发现,干扰素及其他炎症因子刺激能迅速诱导多种肿瘤组织 PD-L1 表达,通过与活化 T 细胞表面 PD-1 结合抑制肿瘤特异的 T 细胞活化效应。阻断 PD-1 与 PD-L1 的结合可恢复肿瘤特异 T 细胞的抗肿瘤免疫反应,提示 PD-1 / PD-L1 是肿瘤免疫治疗的潜在靶点。2014 年, TAUBE 等<sup>[7]</sup>应用抗 PD-1 抗体纳武利尤单抗对多例黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾细胞癌、结直肠癌或前列腺癌晚期患者进行研究,发现阻断 PD-1 / PD-L1 通路,改变肿瘤微环境,可引起很强的免疫反应,用于肿瘤治疗。沈辉等<sup>[8]</sup>也通过组织标本分析证明了在乳腺癌肿瘤微环境中,PD-1、T 细胞免疫球蛋白黏蛋白-3(T cell immunoglobulin and mucin domain-3, TIM-3)介导的信号通路对乳腺癌的发生发展起重要作用。之后,周杰等<sup>[9]</sup>在 2020 年通过检测肿瘤微环境中 PD-1 的表达情况,探讨了 PD-1 表达对相应弥漫大 B 细胞淋巴瘤发生和发展的影响。同时,也有一些研究表明,放化疗后免疫抑制微环境重新形成与患者 PD-1 / PD-L1 信号通路的过度激活高度相关<sup>[10]</sup>。介于部分患者对 PD-1 / PD-L1 类单抗药物治疗缺乏阳性反应以及 PD-1 / PD-L1 类单抗药物并非适用于所有肿瘤类型的问题,研究者们也从免疫学、基因学及病毒学等多个角度探讨了抗 PD-1 治疗生物标志物的研究,以促进合理地应用免疫检查点阻断剂<sup>[11-12]</sup>。

## 2 已上市的 PD-1 / PD-L1 类单抗药物

继 2014 年首个 PD-1 / PD-L1 类单抗药物帕博利珠单抗被美国食品药品监督管理局 (USFDA) 批准上市以来,全球已有 10 种 PD-1 / PD-L1 类单抗药物获批上市应用于多种肿瘤的治疗。2018 年,抗 PD-1 抗体纳武利尤单抗和帕博利珠单抗先后被中国食品药品监督管理局 (CFDA) 批准上市。截至 2020 年底,除赛诺菲和默克 / 辉瑞的两个产品暂未获得国家药品监督管理局 (National Medical Products Administration, NMPA) 批准外,其余 8 个品种的 PD-1 / PD-L1 类单抗药物已陆续在中国获批上市,其中有 4 个来自跨国企业,4 个来自本土药企。同时,全球有 4 000 多个 PD-1 / PD-L1 单抗临床试验在研,其中 3 674 个处于活跃状态。在国内,有超过 50 个 PD-1 / PD-L1 类单抗药物品种处于研发或临床试验阶段。截至 2020 年底,国内药企已申报 PD-1 / PD-L1 类抗

体药物 42 个单抗和 13 个双抗, 累计已达 55 个。

**2.1 纳武利尤单抗(Nivolumab)** 纳武利尤单抗注射液俗称 O 药, 是我国批准上市的首个以 PD-1 为靶点的单抗药物。该药物由美国百时美施贵宝公司研制开发, 并于 2018 年 6 月 15 日在国内获批上市, 为一种针对 PD-1 受体的人源化单抗(IgG4 亚型), 结合区域为 N 环。截至 2020 年, 经 NMPA 两次扩大适应证审批后, 纳武利尤单抗适应证包括治疗表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因突变阴性和间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)阴性、既往接受过含铂方案化疗后疾病进展或不可耐受的局部晚期或转移性非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)成人患者、接受含铂类方案治疗期间或之后出现疾病进展且肿瘤 PD-L1 表达阳性(表达 PD-L1 的肿瘤细胞  $\geq 1\%$ )的复发性或转移性头颈部鳞癌(squamous cell carcinoma of the head and neck, SCCHN)患者以及既往接受过两种或两种以上全身性治疗方案的晚期或复发性胃或食管连接部腺癌患者。根据丘九望等<sup>[13]</sup>对 179 例患者纳武利尤单抗应用分析发现, 肺癌(58 例, 占 32.40%)、肝癌(40 例, 占 22.35%)、宫颈癌(16 例, 占 8.94%)和卵巢癌(15 例, 占 8.38%)在临床上存在不少超药品说明书用法。而且纳武利尤单抗于 2020 年成为第 1 个在国内获批用于胃癌治疗的免疫检查点抑制剂, 备受医疗及科研工作者的关注<sup>[14]</sup>。

**2.2 帕博利珠单抗(Pembrolizumab)** 由美国默沙东公司研发的帕博利珠单抗注射液俗称 K 药, 作为全球首个获批的 PD-1 / PD-L1 类单抗药物, 于 2018 年 7 月 25 日在国内获批上市, 是纳武利尤单抗注射液之后第 2 个正式在我国上市的 PD-1 / PD-L1 单抗类药物。帕博利珠单抗为抗 PD-1 受体的人源化单抗(IgG4 亚型), 结合区域为 C'D 环, 适用于经一线治疗失败的不可切除或转移性黑色素瘤的治疗。在获批后已陆续有文献报道应用帕博利珠单抗注射液治疗转移性恶性黑色素瘤的病例<sup>[15]</sup>。邵荣杰等<sup>[16]</sup>估算, 若将帕博利珠单抗纳入医保目录后, 随着接受治疗人数的增加, 2020—2024 年医保基金支出会有所增加, 但用于经一线治疗失败的不可切除或转移性黑色素瘤患者治疗费用占当年医保基金总支出的比例会逐年递减。该研究从侧面证明了帕博利珠单抗注射液治疗恶性黑色素瘤的显著疗效。同时, 由于帕博利珠单抗注射液在美国获批的多种适应证及较广泛的应用, 将其用于治疗复发转移性 SCCHN<sup>[17]</sup>、结肠癌<sup>[18]</sup>、前列腺癌<sup>[19]</sup>、联合阿昔替尼治疗晚期和转移性肾癌<sup>[20]</sup>、联合多西他赛治疗一线化疗进展后晚期

NSCLC 的报道也屡见不鲜<sup>[21]</sup>。

**2.3 信迪利单抗(Sintilimab)** 2018 年 12 月, NMPA 批准由国内本土药企苏州信达生物制药有限公司自主研发的重组全人源免疫球蛋白 G(IgG4)亚型抗 PD-1 单抗(信迪利单抗注射液)上市。其为首批获批上市的国产 PD-1 / PD-L1 类单抗药物, 具有抗肿瘤免疫治疗“中国创新时代”里程碑式的作用。信迪利单抗注射液结合区域为 FG 环, 适用于至少经过二线系统化疗的复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤的治疗。除了已获批的经典型霍奇金淋巴瘤适应证, 信达生物制药有限公司还正在进行信迪利单抗注射液的 20 多项临床试验, 包括一线非鳞非小细胞肺癌、一线肺鳞癌和食道癌等<sup>[22]</sup>。2020 年 4 月, 信迪利单抗获得 USFDA 授予的治疗食管癌的孤儿药资格, 是该药获得的第 3 个孤儿药资格。在此之前, 信迪利单抗已分别获得欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)和 USFDA 授予的治疗 T 细胞淋巴瘤的孤儿药资格。同时, 信迪利单抗联合贝伐珠单抗或盐酸安罗替尼胶囊一线治疗晚期肝细胞癌的临床研究也取得了重大进展<sup>[23-24]</sup>。信达生物制药有限公司的研发人员还发现, 单独使用 PD-1 抑制剂可能不足以恢复双阳性 T 细胞抗肿瘤的能力, 而 TIM-3 阻断剂可发挥协同作用, 相关方案可用于治疗对 PD-1 / PD-L1 耐药的患者<sup>[25]</sup>。但值得重视的是, 临床上超适应证使用信迪利单抗注射液的情况仍普遍存在。如文献报道使用信迪利单抗治疗复发或转移晚期食管癌患者<sup>[26]</sup>。石柳柳等<sup>[27]</sup>对 2019 年苏州九龙医院信迪利单抗的使用合理性分析发现, 用药不合理主要表现为超适应证用药、联合用药不合理、用药疗程不合理和用法用量不合理 4 方面。相信随着相关临床试验的开展, 新适应证的申报与获批, 信迪利单抗将在肿瘤免疫治疗领域发挥更大的作用。

**2.4 特瑞普利单抗(Toripalimab)** 同样在 2018 年 12 月首批获批上市的国产 PD-1 / PD-L1 类单抗药物还有特瑞普利单抗注射液。该药是上海君实生物医药科技股份有限公司自主研发, 由其全资子公司苏州众和生物医药公司生产的抗 PD-1 受体的人源化单抗(IgG4 型), 结合区域为 FG 环。其获批适应证为治疗既往标准治疗失败后的局部进展或转移性黑色素瘤, 其他类型癌症适应证尚未获批。其对转移性黑色素瘤治疗的安全性和疗效在临床应用中得到了肯定<sup>[28]</sup>。李文娟等<sup>[29]</sup>回顾性分析了 2019—2020 年中国科学技术大学附属第一医院采用特瑞普利单抗治疗的 35 例恶性黑色素瘤等晚期恶性肿瘤患者的临床资料, 发现客观缓解率 23%, 疾病控制率可达 76%。

2020 年, SHENG 等<sup>[30]</sup>报道了特瑞普利单抗治疗转移性尿路上皮癌 II 期临床研究结果, 证明了可接受的安全性和良好的临床活性。在针对晚期 NSCLC 的临床研究中, 特瑞普利单抗也表现出令人鼓舞的抗肿瘤活性<sup>[31]</sup>。JIAO 等<sup>[32]</sup>报道了 1 例应用特瑞普利单抗联合局部放疗治疗 PD-L1 过表达晚期肺癌样癌取得较好术后疗效的病例。2020 年 9 月, 继治疗黏膜黑色素瘤及鼻咽癌获得 USFDA 孤儿药资格认定后, 特瑞普利单抗用于治疗软组织肉瘤成为该药获得的第 3 个 USFDA 孤儿药资格认定。在国内, NMPA 药品审评中心已受理特瑞普利单抗用于治疗鼻咽癌和既往接受过系统治疗的局部进展或转移性尿路上皮癌的新适应证。

**2.5 卡瑞利珠单抗 (Camrelizumab)** 卡瑞利珠单抗注射液是由江苏恒瑞医药股份有限公司全资子公司苏州盛迪亚生物医药有限公司自主研发, 2019 年获批上市的国产 PD-1 / PD-L1 类单抗药物。该药物为抗 PD-1 受体的人源化单抗 (IgG4 型), 结合区域为 CC' 和 FG 环。卡瑞利珠单抗虽然上市时间相对较晚, 但在 2020 年已获得 NMPA 扩大适应证审批 3 个新适应证。目前, 卡瑞利珠单抗适应证包括用于至少经过二线系统化疗的复发或难治性经典霍奇金淋巴瘤患者的治疗; 既往接受过索拉非尼治疗和 / 或含奥沙利铂系统化疗的晚期肝细胞癌患者的治疗; 联合培美曲塞和卡铂适用于 EGFR 基因突变阴性和 ALK 阴性、不可手术切除的局部晚期或转移性非鳞状 NSCLC 的一线治疗; 既往接受过一线化疗后疾病进展或不可耐受的局部晚期或转移性食管鳞癌患者的治疗 4 个领域。其为目前适应证覆盖癌种最多的国内已上市 PD-1 / PD-L1 类单抗药物。值得注意的是, 其为第 1 个在国内获批用于晚期肝癌治疗的 PD-1 / PD-L1 类单抗药物。一项包含 200 多例晚期复发肝癌患者的临床试验数据显示, 14.7% 的患者肿瘤显著缩小, 6 个月存活率达 74.4%, 所有患者的中位生存期为 13.8 个月<sup>[33]</sup>。该数据显著高于历史对照, 且不低于国外同类药物。2020 年 9 月, 苏州盛迪亚生物医药有限公司还申报了联合顺铂和吉西他滨一线治疗局部复发或远处转移鼻咽癌患者的新适应证, 并于 2021 年 4 月获批。临床数据表明, 卡瑞利珠单抗联合吉西他滨和顺铂对复发或转移性鼻咽癌患者具有良好的耐受性和治疗选择, 且具有可控的毒副作用<sup>[34]</sup>。

**2.6 替雷利珠单抗 (Tislelizumab)** 2019 年 12 月 26 日, NMPA 批准替雷利珠单抗注射液上市, 成为国内上市的第 4 个国产 PD-1 / PD-L1 类单抗药物。替雷

利珠单抗是由国内药企百济神州生物科技有限公司自主研发的人源化 IgG4 抗 PD-1 单克隆抗体, 获批适应证为用于至少经过二线系统化疗的复发或难治性经典霍奇金淋巴瘤和接受含铂化疗失败包括新辅助或辅助化疗 12 个月内进展的局部晚期或转移性 PD-L1 高表达的尿路上皮癌 (urothelial carcinoma, UC) 患者的治疗。百济神州生物科技有限公司研发团队通过对 Fc 端序列的改变, 在保留其结合活性的同时实现了 ADCC 与 CDC 的最小化。同时, 该公司努力扩大适应证领域, 替雷利珠单抗联合化疗在 NSCLC 和卵巢癌治疗领域已被证明具有良好的抗肿瘤活性<sup>[35-38]</sup>。

**2.7 度伐利尤单抗和阿替利珠单抗 (Durvalumab & Atezolizumab)** 以上 6 种在国内已获批上市的 PD-1 / PD-L1 类单抗药物均为 PD-1 免疫检查点抑制剂, 在配体 PD-L1 检查点抑制剂方面, 2019 和 2020 年, 阿斯利康公司的度伐利尤单抗和罗氏制药的阿替利珠单抗在国内获批上市。基于 2018 年在 *New England Journal of Medicine* 发表的临床实验结果, 度伐利尤单抗注射液获批的适应证为用于接受铂类药物为基础的化疗同步放疗后未出现疾病进展的不可切除、III 期 NSCLC 患者的治疗<sup>[39]</sup>。患者 3 年生存率可达 57%, 预期 5 年生存率可能会超过 50%<sup>[40]</sup>。这是国内首个获批用于 III 期肺癌治疗的 PD-L1 免疫抑制剂。该药还在 2019 年 7 月被 USFDA 授予一线治疗 SCLC 孤儿药资格。

而阿替利珠单抗的适应证则是联合化疗 (卡铂和依托泊苷), 用于一线治疗成人广泛期 SCLC。该适应证 2019 年 3 月在美国首次获批, 成为近 20 年来首个被批准用于治疗广泛期 SCLC 的药物。随后, 2019 年 6 月, 阿替利珠单抗的这个适应证在欧盟获得批准。同时, 罗氏阿替利珠单抗在国内同样重视早期、晚期肺癌适应证的开发, 还布局了乳腺癌、肝癌、肾细胞癌等领域的临床研究。

**2.8 阿维鲁单抗和西米普利单抗 (Avelumab & Cemiplimab)** 除了已在国内上市的以上 8 个品种的 PD-1 / PD-L1 类单抗药物外, 还有默克 / 辉瑞的阿维鲁单抗和赛诺菲的西米普利单抗两个产品暂未获得 NMPA 批准。阿维鲁单抗为 PD-L1 免疫抑制剂, 在海外用于默克尔细胞癌、尿路上皮癌及肾癌的治疗。其中, 用于一线维持治疗接受含铂化疗后未进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者被 USFDA 授予为“突破性疗法”。根据 700 例不可手术的初治局部晚期或转移性尿路上皮癌患者组成的临床实验数据显示, 阿维鲁单抗加最佳支持治疗组相比最佳支持治疗单

独治疗组可显著延长所有患者的生存期,中位总体生存期为 21.4 个月,可降低 31% 的死亡风险,其中 PD-L1 阳性肿瘤患者死亡风险降低 44%<sup>[41]</sup>。西米普利单抗则是可用于转移性皮肤鳞状细胞癌治疗的抗 PD-1 单克隆抗体。2020 年,USFDA 还授予了西米普利单抗优先审查资格,用于治疗 PD-L1 高表达的晚期 NSCLC 患者。

国内已上市的 PD-1 / PD-L1 类单抗药物的临床适应证见表 1。

### 3 用法与不良反应

自 2018 年首款 PD-1 / PD-L1 类单抗药物获批上市以来,其临床应用越来越广泛,且已有多个品种纳入医保。但随着使用 PD-1 / PD-L1 类单抗药物患者群体的扩大,有关 PD-1 / PD-L1 类单抗药物引起不良反应事件的病例报道也逐年增加,国内已上市的 8 个品种 PD-1 / PD-L1 类单抗药物的用法用量及报道的不良反应情况见表 2。

表 1 国内已上市 PD-1 / PD-L1 类单抗药物的临床适应证

Tab. 1 Clinic indications of PD-1 / PD-L1 mAbs listed in China

药物名称	作用靶点	人源化程度	类型	获批适应证
纳武利尤单抗	抗 PD-1 受体	人源化	IgG4 亚型	晚期或转移性 NSCLC; 复发性或转移性头颈部鳞癌; 晚期或复发性胃或食管连接部腺癌
帕博利珠单抗	抗 PD-1 受体	人源化	IgG4 亚型	不可切除或转移性黑色素瘤
信迪利单抗	抗 PD-1 受体	重组全人源	IgG4 亚型	经典型霍奇金淋巴瘤
特瑞普利单抗	抗 PD-1 受体	人源化	IgG4 亚型	局部进展或转移性黑色素瘤
卡瑞利珠单抗	抗 PD-1 受体	人源化	IgG4 亚型	经典型霍奇金淋巴瘤; 晚期肝细胞癌; 晚期或转移性非鳞状 NSCLC; 晚期或转移性食管鳞癌; 晚期鼻咽癌
替雷利珠单抗	抗 PD-1 受体	人源化	IgG4	经典型霍奇金淋巴瘤; 尿路上皮癌
度伐利尤单抗	抗 PD-L1 配体	重组全人源	IgG4 亚型	NSCLC
阿替利珠单抗	抗 PD-L1 配体	人源化	IgG4 亚型	成人广泛期 SCLC

表 2 国内已上市的 PD-1 / PD-L1 类单抗药物的用法用量及不良反应汇总

Tab. 2 Summary of usages, dosages and adverse reactions of PD-1 / PD-L1 mAbs listed in China

药物名称	规格	用法用量	已报道不良反应
纳武利尤单抗	100 mg / 10 mL 40 mg / 4 mL	3 mg / kg, 每 2 周 1 次, 静脉滴注, 10 mg / mL 直接输注或用 0.9% 氯化钠溶液或 5% 葡萄糖溶液稀释, 终质量浓度 $\geq 1$ mg / mL, 滴注时间 $> 60$ min	疲乏、皮肤瘙痒、食欲减退、甲减、腹泻、恶心、发热、皮疹、无力、白癜风、关节痛、咳嗽、贫血、呼吸困难、外周水肿、肺炎、AST 升高、ALT 升高、脂肪酶升高、淀粉酶升高
帕博利珠单抗	100 mg / 4 mL	2 mg / kg, 每 3 周 1 次, 静脉滴注, 或 400 mg, 每 6 周 1 次, 用 0.9% 氯化钠溶液或 5% 葡萄糖溶液稀释, 终质量浓度为 1 ~ 10 mg / mL, 滴注时间 $> 30$ min	皮肤瘙痒、疲乏、恶心、腹泻、食欲减退、甲减、无力、肺炎、甲亢、贫血、骨骼肌酸痛、腹泻、ALT 升高、AST 升高、低血钠、中性粒细胞减少
信迪利单抗	100 mg / 10 mL	200 mg, 每 3 周 1 次, 静脉滴注, 0.9% 氯化钠溶液稀释, 终质量浓度为 1.5 ~ 5 mg / mL, 滴注时间为 30 ~ 60 min	发热、贫血、ALT 升高、AST 升高、白细胞计数降低、肺炎、中性粒细胞计数降低、低钠血症、皮疹、斑丘疹
特瑞普利单抗	240 mg / 6 mL	3 mg / kg, 每 2 周 1 次, 静脉滴注, 用 0.9% 氯化钠溶液 100 mL 稀释, 终质量浓度为 1 ~ 3 mg / mL, 滴注时间 $> 60$ min	贫血、ALT 升高、乏力、AST 升高、皮疹、发热、TSH 升高、白细胞计数降低、咳嗽、瘙痒、甲减、食欲下降、血糖升高、血胆红素升高
卡瑞利珠单抗	200 mg / 瓶	200 mg, 每 2 周 1 次, 静脉滴注, 先用灭菌注射用水 5 mL 复溶后, 用 0.9% 氯化钠溶液或 5% 葡萄糖溶液 100 mL 稀释, 滴注时间 $> 60$ min	贫血、低钠血症、低钾血症、肺炎、脂肪酶升高、白细胞计数降低、血小板计数降低、淋巴细胞计数降低、肝功能异常
替雷利珠单抗	100 mg / 10 mL	200 mg, 每 3 周 1 次, 静脉滴注, 用 0.9% 氯化钠溶液稀释, 终质量浓度为 1 ~ 5 mg / mL, 滴注时间 $> 30$ min	乏力、瘙痒、皮疹、腹泻、恶心、甲减、肺炎、肝炎、肾炎、甲亢、皮肤毒性、血小板减少症
度伐利尤单抗	500 mg / 10 mL 120 mg / 2.4 mL	10 mg / kg, 每 2 周 1 次, 静脉滴注, 用 0.9% 氯化钠溶液或 5% 葡萄糖溶液稀释, 终质量浓度为 1 ~ 15 mg / mL, 滴注时间 $\geq 60$ min	疲乏、食欲减退、腹泻、皮疹、恶心、关节痛、发热、皮肤瘙痒、ALT 升高、AST 升高、GGT 升高
阿替利珠单抗	1 200 mg / 20 mL	1 200 mg, 每 3 周 1 次, 静脉滴注, 用 0.9% 氯化钠溶液 250 mL 稀释, 滴注时间 $\geq 60$ min	疲乏、恶心、食欲减退、皮肤瘙痒、发热、腹泻、皮疹、关节痛、呕吐、咳嗽、呼吸困难、便秘、贫血、背痛

## 4 展望

相较于传统抑制剂只能针对相应靶点,PD-1/PD-L1 类单抗药物可适用于多种实体瘤,且具有抑制肿瘤复发转移、可用于治疗晚期肿瘤及副作用相对较小等优势,而拓展适应证成为 8 种已上市 PD-1/PD-L1 类单抗药物近期的主要研发方向。除此以外,国内还有超过 50 个 PD-1/PD-L1 类单抗药物品种处于研发或临床实验阶段。如苏州康宁杰瑞生物科技有限公司、上海思路迪生物技术有限公司、先声药业集团有限公司联合开发的全球首个皮下注射 PD-L1 抑制剂 KN035 获得了 USFDA 晚期胆道癌的孤儿药资格,并于 2020 年 12 月获 NMPA 生物制品上市许可申请受理,其相关适应证包括标准治疗失败的高微卫星不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)/错配修复功能缺陷(deficiency in mismatch repair, dMMR)晚期结直肠癌、胃癌及其他晚期实体瘤。和铂医药(苏州)有限公司用于治疗鼻咽癌的 PD-L1 抗体 HBM9167 的 II 期临床试验获得了 USFDA 批准并授予孤儿药资格。基石药业(苏州)有限公司用于治疗肝细胞癌的 PD-1 抗体 CS1003 的 I 期临床试验正在澳洲、新西兰和中国同步进行。同时,以 PD-1/PD-L1 类单抗药物为基础的双特异抗体的研发与试验也进入了快速增长期,国内已有超过 20 个双特异抗体在研。在双特异抗体研发领域的生产厂家中可见多家已上市 PD-1/PD-L1 类单抗药物生产厂家,如信达生物制药有限公司、江苏恒瑞医药股份有限公司等。同时,随着 PD-1/PD-L1 类单抗药物国内上市厂家数的增多以及医保谈判的进行,新增的 PD-1/PD-L1 类单抗药物申报厂家已明显减少。因此,PD-1/PD-L1 类单抗药物及双特异抗体研发的高水平大投入重复建设应引起相关监管部门重视。

## 参考文献

- [1] BERGER K N, PU J J. PD-1 pathway and its clinical application: A 20 year journey after discovery of the complete human pd-1 gene [J]. *Gene*, 2018, 638 (1): 20-25.
- [2] WOO S R, TURNIS M E, GOLDBERG M V, *et al.* Immune inhibitory molecules LAG-3 and PD-1 synergistically regulate T-cell function to promote tumoral immune escape [J]. *Cancer Res*, 2012, 72 (4): 917-927.
- [3] BRAHMER J R, DRAKE C G, WOLLNER I, *et al.* Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates [J]. *Clin Oncol*, 2010, 28 (19): 3167-3175.
- [4] WESTIN J R, CHU F, ZHANG M, *et al.* Safety and activity of PD-1 blockade by pidilizumab in combination with rituximab in patients with relapsed follicular lymphoma: a single-group, open-label, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15 (1): 69-77.
- [5] LIU Y Y H, XU H L, LAI N, *et al.* Interleukin-12 over-expression in malignant melanoma B16 cells reduces programmed death-1 expression on T cells in mice with immune reconstitution [J]. *J Southern Med University*, 2020, 40 (6): 856-863. (in Chinese)  
刘严友, 徐虹铃, 赖楠, 等. 过表达 IL-12 的恶性黑色素瘤细胞在肿瘤免疫微环境重建过程中抑制 T 细胞表面 PD-1 的表达 [J]. *南方医科大学学报*, 2020, 40 (6): 856-863.
- [6] MURPHY K, TRAVERS P, WALPORT M. *Janeway's immunobiology* [M]. 8th. Beijing: Garland Science, 2011: 685.
- [7] TAUBE J M, KLEIN A P, BRAHMER J R, *et al.* Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20 (19): 5064-5074.
- [8] SHEN H, SHENG H, LU J J, *et al.* Expression and distribution of programmed death receptor 1 and T cell immunoglobulin mucin 3 in breast cancer microenvironment and its relationship with clinicopathological features [J]. *National Med J Chin*, 2018, 98 (17): 1352-1357. (in Chinese)  
沈辉, 盛晗, 陆建菊, 等. 程序性死亡受体 1 和 T 细胞免疫球蛋白蛋白黏蛋白分子 3 在乳腺癌肿瘤微环境中的表达、分布及其与临床病理特征的关系 [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98 (17): 1352-1357.
- [9] ZHOU J, YANG W X, WANG P. Expression of PD-1 in the microenvironment of cell of several types diffuse large B cell lymphoma with specific immunophenotypes and EBV positive and its underlying significance [J]. *Chin J Cancer Prevent Treatment*, 2020, 27 (7): 526-532 (in Chinese)  
周杰, 杨文秀, 王平. 五种异质性弥漫大 B 细胞淋巴瘤微环境细胞 PD-1 表达及意义 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2020, 27 (7): 526-532.
- [10] DOVEDI S J, ADLARD A L, LIPOWSKA-BHALLA G, *et al.* Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade [J]. *Cancer Res*, 2014, 74 (19): 5458-5468.
- [11] RODRIGUEZ-RUIZ M E, RODRIGUEZ I, GARASA S, *et al.* Abscopal effects of radiotherapy are enhanced by combined immunostimulatory mAbs and are dependent on CD8 T cells and crosspriming [J]. *Cancer Res*, 2016, 76 (20): 5994-6005.
- [12] MARIA R, INMACULADA R, LINA M, *et al.* TGF $\beta$  blockade enhances radiotherapy abscopal efficacy effects in combination with anti-PD1 and anti-CD137 immunostimulatory monoclonal antibodies [J]. *Mol Cancer Therapeutics*, 2019, 18 (3): 621-631.
- [13] QIU J W, LU C T, ZENG X H, *et al.* Analysis of application of Nivolumab in 179 patients in day chemotherapy center [J]. *Evaluation Analysis Drug-use Hospitals Chin*, 2020, 191 (5): 93-96. (in Chinese)  
丘九望, 卢翠婷, 曾晓华, 等. 179 例日间化疗中心患者纳武利尤单抗应用分析 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2020,

- 191 (5): 93-96.
- [14] LING J Y, HAN T, PAN H B. Clinical research progress for nivolumab in the treatment of advanced gastric cancer [J]. *Chin J Clin Oncol*, 2020, 47 (15): 792-797. (in Chinese)  
凌佳音, 韩涛, 潘海邦. 纳武利尤单抗治疗晚期胃癌临床研究进展 [J]. *中国肿瘤临床*, 2020, 47 (15): 792-797.
- [15] YIN Y, ZHAO Z G, ZHANG Y H. Safety of pembrolizumab in the treatment of advanced malignant melanoma: a Meta-analysis [J]. *Chin J New Drugs*, 2020, 29 (15): 1757-1763. (in Chinese)  
尹月, 赵志刚, 张艳华. 帕博利珠单抗注射液治疗恶性黑色素瘤安全性的 Meta 分析 [J]. *中国新药杂志*, 2020, 29 (15): 1757-1763.
- [16] SHAO R J, TANG W X, XU H, *et al.* The budget impact analysis on introducing pembrolizumab into medical insurance in patients with unresectable or metastatic melanoma after first-line treatment [J]. *Chin J Drug Evaluation*, 2020, 37 (2): 71-75. (in Chinese)  
邵荣杰, 唐文熙, 徐赫, 等. 帕博利珠单抗用于治疗经一线治疗失败的不可切除或转移性黑色素瘤的预算影响分析 [J]. *中国药物评价*, 2020, 37 (2): 71-75.
- [17] GUO Y, BAI C M, LI Z M, *et al.* Update in immunotherapy for recurrent and metastatic squamous cell carcinoma of head and neck [J]. *J Cancer Control Treatment*, 2019, 32 (7): 572-579. (in Chinese)  
郭晔, 白春梅, 李志铭, 等. 复发转移性头颈部鳞癌的免疫治疗进展 [J]. *肿瘤预防与治疗*, 2019, 32 (7): 572-579.
- [18] MENG L Y, WANG C. The research status and progress of immune checkpoint inhibitors in colorectal cancer [J]. *Chin J Metastatic Cancer*, 2019, 2 (4): 46-49. (in Chinese)  
孟令桦, 王畅. 结直肠癌中免疫检查点抑制剂的研究现状及展望 [J]. *中华转移性肿瘤杂志*, 2019, 2 (4): 46-49.
- [19] China Anti-Cancer Association Genitourinary Cancer Committee, Chinese Society of Clinical Oncology Committee on Prostate Cancer. Chinese expert consensus on genetic testing of prostate cancer patients (the 2019 edition) [J]. *Chin Oncol*, 2019, 29 (7): 553-560. (in Chinese)  
中国抗癌协会泌尿男生殖系肿瘤专业委员会, 中国临床肿瘤学会前列腺癌专家委员会. 中国前列腺癌患者基因检测专家共识(2019年版) [J]. *中国癌症杂志*, 2019, 29 (7): 553-560.
- [20] ZHOU L, SHENG X N. Progress and comment on immunotherapy of advanced renal cell carcinoma [J]. *Cancer Res Prevent Treatment*, 2020, 47 (3): 149-153. (in Chinese)  
周莉, 盛锡楠. 晚期肾癌的免疫治疗进展与述评 [J]. *肿瘤防治研究*, 2020, 47 (3): 149-153.
- [21] MA C L, SHEN D. Clinical observation of programmed death receptor-1 antibody combined with docetaxel in the treatment of advanced non-small cell lung cancer after first-line chemotherapy [J]. *Chin J Med*, 2019, 54 (11): 1244-1246. (in Chinese)  
马成龙, 沈冬. 程序性死亡受体 1 抗体联合多西他赛治疗一线化疗进展后晚期非小细胞肺癌的临床观察 [J]. *中国医刊*, 2019, 54 (11): 1244-1246.
- [22] ZHU D, LI Y Y, SONG Y Q, *et al.* The clinical research progress of PD-1 inhibitor: stnilimab [J]. *Chin J Hospital Pharmacy*, 2020, 40 (1): 120-123. (in Chinese)  
朱丹, 李月阳, 宋燕青, 等. PD-1 抑制剂信迪利单抗的临床研究进展 [J]. *中国医院药学杂志*, 2020, 40 (1): 120-123.
- [23] REN Z, FAN J, XU J, *et al.* LBA2 sintilimab plus bevacizumab biosimilar vs sorafenib as first-line treatment for advanced hepatocellular carcinoma (ORIENT-32)2 [J]. *Annals Oncol*, 2020, 31 (6): 1287.
- [24] CHEN X, LI W, WU X, *et al.* 170P sintilimab plus anlotinib as first-line therapy in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC) [J]. *Annals Oncol*, 2020, 31 (6): 1305.
- [25] KUANG Z, LI L, ZHANG P, *et al.* A novel antibody targeting TIM-3 resulting in receptor internalization for cancer immunotherapy [J]. *Antibody Therapeutics*, 2020, 3 (4): 227-236.
- [26] WANG Y, ZHU S H, LIU N, *et al.* Clinical study on the efficacy and safety of anti-PD-1 immunotherapy in the treatment of recurrent or metastatic advanced esophageal cancer [J]. *Chin J Cancer Prevent Treatment*, 2020, 27 (22): 68-73. (in Chinese)  
王玉, 祝守慧, 刘宁, 等. 信迪利单抗治疗复发或转移晚期食管癌患者疗效初步观察 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2020, 27 (22): 68-73.
- [27] SHI L L, LU J G, GONG H J. Rationality analysis of the application of stnilimab in Suzhou Jiulong Hospital in 2019 [J]. *Drugs Clinic*, 2020, 35 (8): 1694-1698. (in Chinese)  
石杨柳, 鲁继光, 龚红健. 2019 年苏州九龙医院信迪利单抗的使用合理性分析 [J]. *现代药物与临床*, 2020, 35 (8): 1694-1698.
- [28] TANG B, CHI Z, CHEN Y, *et al.* Safety, efficacy, and biomarker analysis of toripalimab in previously treated advanced melanoma: results of the POLARIS-01 multicenter phase II trial [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26 (16): 4250-4259.
- [29] LI W J, LIU H, ZHOU S B, *et al.* Efficacy and safety of teriprizumab monotherapy or combination therapy in advanced cancer [J]. *Anhui Med J*, 2020, 41 (4): 413-417. (in Chinese)  
李文娟, 刘虎, 周守兵, 等. 特瑞普利单抗单药或联合治疗在晚期恶性肿瘤中的疗效和安全性 [J]. *安徽医学*, 2020, 41 (4): 413-417.
- [30] SHENG X, CHEN H, HU B, *et al.* Recombinant humanized anti-PD-1 monoclonal antibody toripalimab in patients with metastatic urothelial carcinoma: Results of an open-label phase II clinical study Polaris-03 [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (15\_suppl): 5040.
- [31] WANG Z, YING J, XU J, *et al.* Safety, antitumor activity, and pharmacokinetics of toripalimab, a programmed cell death 1 inhibitor, in patients with advanced non-small cell lung cancer: a phase I trial [J]. *JAMA Network Open*, 2020, 3 (10): e2013770. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.13770.
- [32] JIAO Y, LIU M, LUO N, *et al.* Successful treatment of advanced pulmonary sarcomatoid carcinoma with the PD-1 inhibitor toripalimab: A case report [J]. *Oral Oncol*, 2020, 1 (112): e104992. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2020.104992.
- [33] QIN S, REN Z, MENG Z, *et al.* Camrelizumab in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma: a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21 (4): 571-580.

- 白喉抗体水平 [J]. 职业与健康, 2017, 33 (3): 389-391.
- [55] LI M, LI F Y, LIU M N, *et al.* Effect evaluation of diphtheria antibody levels monitoring among healthy population in Xianyang from 2012-2014 [J]. Occup Health, 2015, 31 (20): 2822-2824. (in Chinese)  
李漫, 李凤英, 刘美宁, 等. 2012-2014 年咸阳市健康人群白喉抗体水平监测效果评价 [J]. 职业与健康, 2015, 31 (20): 2822-2824.
- [56] GENG S L, ZHAO M, GUO S S, *et al.* Diphtheria antibody levels and sero-prevalence among healthy people of Xuchang city in 2020 [J]. Chin J Vaccin Immun, 2021, 27 (5): 537-539. (in Chinese)  
耿少良, 赵鸣, 郭沙沙, 等. 2020 年许昌市健康人群白喉抗体水平调查 [J]. 中国疫苗和免疫, 2021, 27 (5): 537-539.
- [57] YANG S, LIU J M, TIAN P, *et al.* Serological surveillance of diphtheria and tetanus antibody levels among healthy population in Luoyang city, Henan province, during 2019-2020 [J]. Henan J Prev Med, 2022, 33 (4): 294-296. (in Chinese)  
杨闪, 刘建明, 田鹏, 等. 2019-2020 年河南省洛阳市健康人群白喉和破伤风抗体水平监测 [J]. 河南预防医学杂志, 2022, 33(4): 294-296.
- [58] WANG H, HUANG F G, GONG L F, *et al.* Analysis of measles and diphtheria antibody levels among population aged 0-78 years in Heyuan city, Guangdong province, 2018 [J]. J Trop Med, 2021, 21 (8): 1083-1090. (in Chinese)  
王海, 黄丰光, 龚丽芬, 等. 2018 年河源市 0-78 岁人群麻疹及白喉抗体水平分析 [J]. 热带医学杂志, 2021, 21 (8): 1083-1090.
- [59] YANG S, LIU J M, TIAN P, *et al.* Serological surveillance of diphtheria and tetanus antibody levels among healthy population in Luoyang city, Henan province, during 2019-2020 [J]. Henan J Prev Med, 2022, 33 (4): 294-296. (in Chinese)  
杨闪, 刘建明, 田鹏, 等. 2019-2020 年河南省洛阳市健康人群白喉和破伤风抗体水平监测 [J]. 河南预防医学杂志, 2022, 33 (4): 294-296.
- [60] GENG S L, ZHANG M, GUO S S, *et al.* Diphtheria antibody levels and sero-prevalence among healthy people of Xuchang city in 2020 [J]. Chin J Vaccin Immun, 2021, 27 (5): 537-539. (in Chinese)  
耿少良, 赵鸣, 郭沙沙, 等. 2020 年许昌市健康人群白喉抗体水平调查 [J]. 中国疫苗和免疫, 2021, 27 (5): 537-539.
- [61] LIU J. Monitoring on IgG antibody levels of pertussis, diphtheria, tetanus in healthy people of Baishan city in 2000 [J]. Modern Preventive Med, 2012, 39 (7): 1781-1782. (in Chinese)  
刘洁. 2010 年白山市健康人群百日咳、白喉及破伤风 IgG 抗体水平监测 [J]. 现代预防医学, 2012, 39 (7): 1781-1782.
- [62] MA J Y, ZHOU L W, ZHANG Y, *et al.* Survey of the diphtheria and tetanus antibody levels among the healthy population of plain area and mountain area, Ningxia [J]. Modern Preventive Med, 2015, 42 (7): 1322-1324. (in Chinese)  
马金宇, 周莉薇, 张颖, 等. 宁夏川区、山区健康人群白破抗体水平调查 [J]. 现代预防医学, 2015, 42 (7): 1322-1324.
- [63] 中国疾病预防控制中心免疫规划中心. 国家免疫规划疫苗儿童免疫程序表(2021 年版)[EB/OL]. (2021-02-01) [2022-07-05]. <https://www.chinacdc.cn/nip/kyjz/mycxbjms/mycxb/>
- [64] KITAMURA N, LE T TT, LE L T, *et al.* Diphtheria outbreaks in schools in central highland districts, Vietnam, 2015-2018 [J]. Emerging Infect Dis, 2020, 26 (3): 596-600.
- [65] MURHEKAR M V. Resurgence of diphtheria in India [J]. J Infect, 2020, 80 (2): 232-254.
- [66] MUSCAT M, GEBRIE B, EFSTRATIOU A, *et al.* Diphtheria in the WHO European Region, 2010 to 2019 [J]. Euro Surveillance, 2022, 27 (8): 2100058.
- [67] 殷大鹏, 王华庆, 樊春祥, 等. 我国无细胞百白破疫苗纳入免疫规划可行性探讨 [J]. 中国公共卫生管理, 2007, 23 (3): 249-250.

收稿日期: 2022-07-30 编辑: 王佳凤

## (上接第 111 页)

- [34] FANG W, YANG Y, MA Y, *et al.* Camrelizumab (SHR-1210) alone or in combination with gemcitabine plus cisplatin for nasopharyngeal carcinoma: results from two single-arm, phase 1 trials [J]. Lancet Oncology, 2018, 19 (10): 1338-1350.
- [35] WANG J, YU X, LU S, *et al.* Phase III study of tislelizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone as first-line (1L) treatment for advanced squamous non-small cell lung cancer (sq NSCLC) [J]. J Clin Oncol, 2020, 38 (15): 9554.
- [36] WANG J, LU S, YU X, *et al.* Tislelizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone as first-line treatment for advanced squamous non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomized clinical trial [J]. JAMA Oncol, 2021, 7 (5): 709-717.
- [37] WANG Z, ZHAO J, MA Z, *et al.* A phase 2 study of tislelizumab in combination with platinum-based chemotherapy as first-line treatment for advanced lung cancer in Chinese patients [J]. Lung Cancer, 2020, 147 (1): 259-268
- [38] GAO B, GOH J, MARKMAN B, *et al.* Safety and antitumor activity of sitravatinib in combination with tislelizumab in patients with advanced solid tumors: ovarian cancer cohort data [J]. Annals Oncol, 2019, 30 (S11): xi34-xi35. DOI: 10.1093/annonc/mdz451.003.
- [39] ANTONIA S J, VILLEGAS A, DANIEL D, *et al.* Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC [J]. New England J Med, 2018, 379 (24): 2342-2350.
- [40] CHEEMA P K, ROTHENSTEIN J, MELOSKY B, *et al.* Perspectives on treatment advances for stage III locally advanced unresectable non-small-cell lung cancer [J]. Current Oncol, 2019, 26 (1): 37-42.
- [41] POWLES T B, KOPYLTSOV E, SU P, *et al.* Patient-reported outcomes (PROs) from JAVELIN Bladder 100: Avelumab first-line (1L) maintenance + best supportive care (BSC) vs BSC alone for advanced urothelial carcinoma (UC) [J]. Annals Oncol, 2020, 31 (S4): 578-579.

收稿日期: 2022-01-14

编辑: 何巍