

【专题报告】

通信作者:于海川(1979 -),男,河南安阳人,博士,副教授,研究方向:医学分子检验;E-mail:haichuan_yu@163.com。

润性淋巴细胞 (tumor infiltrating lymphocyte, TIL)、T 淋巴细胞受体及嵌合抗原受体 T 淋巴细胞免疫疗法等。免疫检查点是通过配体和受体的相互作用在肿瘤的免疫信号通路中调节免疫应答来维持自身的免疫耐受,同时还参与肿瘤的免疫逃逸过程。免疫检查点阻断的基本原理是采用共抑制信息分子(或配体)的单克隆抗体来阻断信号通路,激活处于抑制状态的 T 淋巴细胞,增强 T 淋巴细胞杀伤肿瘤细胞的能力。目前,临床最常用的免疫检查点抑制剂有 CTLA-4 类抑制剂和 PD-1/PD-L1 类抑制剂,其在包括肺癌在内的多种恶性肿瘤的临床治疗研究中已取得显著成果。

2 PD-1 及其配体在肿瘤发展中的作用

2.1 PD-1 PD-1 (CD279) 是通过消减杂交技术在凋亡的 T 淋巴细胞杂交瘤中发现的一种免疫共抑制分子,它是由 268 个氨基酸组成的 I 型跨膜蛋白,是 CD28 家族成员之一^[13]。人的 PD-1 基因存在于 2q37.3 染色体,由 5 个外显子和 4 个内含子组成,全长 9.6 kb,其上游包含 663 bp 的启动子。PD-1 在结构上主要由胞外免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig) V 样结构域、疏水跨膜区及胞质区 3 部分组成,有 4 个重要的 N 连接糖基化位点,该结构可能与诱导负性免疫应答相关,胞质区保留有免疫受体酪氨酸依赖抑制基序 (immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motifs, ITIM) 及免疫受体酪氨酸转化基序,这些基序可与磷酸化酶结合引起 PD-1 介导的免疫抑制^[14]。研究发现,PD-1 不仅表达于活化的 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、自然杀伤细胞及单核细胞等,还可表达于一些肿瘤细胞^[5]。

2.2 PD-L1 和 PD-L2 PD-1 主要有 2 个配体:PD-L1 (B7-H1、CD274) 和 PD-L2 (B7-DC、CD273)。PD-L1 作为 B7 超家族的成员,是 PD-1 的主要配体,位于 9q24 染色体,长 42 kb,PD-L1 基因编码 290 个氨基酸,胞外区各存在 1 个 IgV 及 IgC 结构域,胞内区有蛋白激酶 C 磷酸化的位点,胞内区与 PD-1 有 6% 的同源性,提示其可能有信号传输功能。PD-L1 除了在肺癌、乳腺癌、黑色素瘤等多种肿瘤组织中有较高的表达外,还广泛表达于活化的 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞和树突状细胞等肿瘤相关抗原提呈细胞及多种间质细胞、血管内皮细胞和心脏、肝脏、胎盘组织等^[7]。PD-L1 能发挥共刺激性与共抑制性双重功能。有研究认为,PD-L1 与 PD-1 结合主要介导免疫抑制,其共刺激功能的发挥是由于 PD-1 和 T 淋巴细胞受体聚集与配体 PD-L1 结合后再短暂结合含 Src 同源区 2 蛋白酪氨酸磷酸酶 2 (src-homology domain

2 containing protein-tyrosine phosphatase-2, SHP2) 生成共刺激微簇,诱导近端 T 淋巴细胞受体信号分子去磷酸化,从而抑制 T 淋巴细胞的激活^[15]。

PD-L2 与 PD-L1 具有很高的相似性,其在体内的分布及表达相对比较局限,主要在活化的巨噬细胞及树突状细胞表面进行选择表达,在胰腺及肝脏等组织中也可见较高的表达^[16]。与 PD-L1 类似,PD-L2 与 PD-1 结合也可以传递抑制性信号。研究发现,PD-L2 在肿瘤细胞表面表达相对较少,且其存在潜在的共刺激分子受体即排斥导向分子 b (Repulsive guidance molecules b, RGMb),提示其抑制机体抗肿瘤免疫的作用较小^[17]。

2.3 PD-1/PD-L1 信号通路与肿瘤发生 PD-1/PD-L1 信号通路与多种疾病的发生相关。生理状态下,该通路能够保持自身组织抗原的免疫耐受性,也能够防止过度免疫反应,避免自身组织器官的损害,从而维持人体的免疫平衡状态^[14]。PD-1/PD-L1 信号通路主要在肿瘤发生过程中参与免疫逃逸。机体处于肿瘤微环境时,T 淋巴细胞被激活而高表达 PD-1,肿瘤细胞则高表达 PD-L1,从而使 PD-1/PD-L1 信号通路在肿瘤微环境中处于持续激活状态,此时细胞内磷酸化的 ITIM 会通过招募 SHP2 磷酸酶类分子,激活 Ras 和磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 信号通路,抑制下游 T 淋巴细胞的活化,包括抑制 T 淋巴细胞增殖和相关细胞因子生成,使得 T 淋巴细胞功能被抑制,转导抑制性信号,而肿瘤细胞表面的 PD-L1 可作为受体向肿瘤细胞内传递负性信号,促使肿瘤细胞抵抗免疫效应,从而发生肿瘤免疫逃逸^[15,18]。肿瘤组织微环境中的主要效应细胞 TIL 表面高表达 PD-1,肿瘤细胞表面的 PD-L1 可与 TIL 表面的 PD-1 结合,从而影响 TIL 的活化并诱导其凋亡^[19-20]。PD-L1 还可以抑制 TIL 释放相关炎性介质,显著抑制 TIL 的免疫杀伤活性,促进肿瘤发生免疫逃逸^[13,17]。有研究证明,癌细胞表面的 PD-L1 能够与活化的肿瘤抗原特异性 CD8⁺ T 淋巴细胞上的 PD-1 结合,激活并传递抗 Fas 系统的凋亡信号,诱导特异性细胞毒性 T 淋巴细胞凋亡,降低其杀伤力,同时影响树突状细胞、肿瘤浸润性淋巴细胞等的分化、发育及功能成熟,使得肿瘤细胞发生免疫逃逸,促进肿瘤发展^[21-22]。通过阻断 PD-1/PD-L1 信号通路可以有效地激活处于免疫抑制状态的 T 淋巴细胞,阻断肿瘤发生免疫逃逸,有效抑制肿瘤的发生和发展。目前,应用于临床研究的 PD-1/PD-L1 免疫抑制剂抗体,如 IgG4 类抗 PD-1 单抗 nivolumab 主要用于治疗不可切除或者晚期转移性黑色素瘤、晚期难治性肺鳞状细胞癌、转移性鳞状非小细胞肺癌及经

典霍奇金淋巴瘤;人源化 PD-1 单抗 lambrolizumab 和高度选择性拮抗 PD-1 的人源化 IgG4- κ 同型抗体 keytruda 主要用于治疗黑色素瘤;高度特异性的人源化单克隆 IgG4 类抗 PD-1 抗体 pembrolizumab 主要用于治疗不能切除或转移性黑色素瘤、晚期黑色素瘤、膀胱癌、头颈部癌、非小细胞肺癌(non-small-cell lung carcinoma, NSCLC)和胃癌。以 PD-L1 蛋白为靶点的人源化 IgG 单抗 atezolizumab(MPDL3280A)主要用于 NSCLC 和尿路上皮膀胱癌的二线治疗及肾细胞癌、转移性尿路上皮膀胱癌、转移性非小细胞肺癌、难治性淋巴瘤、转移性黑色素瘤的研究。

3 Nivolumab

Nivolumab 是一种抑制 PD-1 受体的人源化 IgG4 型单克隆抗体,表达于活化的 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞、自然杀伤细胞、B 淋巴细胞、单核细胞以及某些肿瘤细胞和肿瘤浸润的淋巴细胞。Nivolumab 与 PD-1 结合可阻断 PD-1 与 PD-L1/PD-L2 的相互作用,激活 PD-1/PD-L1 信号通路介导的免疫应答,改变肿瘤微环境,恢复 T 淋巴细胞抗肿瘤活性及相关适应性免疫应答,抑制肿瘤细胞生长和靶向杀伤肿瘤细胞。在结构上,nivolumab 主要通过重链结合 PD-1 和轻链的空间位阻效应来阻断 PD-1 与 PD-L1 的相互作用;其结合 PD-1 分子后能够产生空间位阻,从而阻止 PD-L1 进一步结合 PD-1 分子,阻断 PD-1 与 PD-L1 的相互作用^[23]。目前,nivolumab 已应用于黑色素瘤、肺癌以及肾细胞癌等多种肿瘤的临床治疗,效果明显优于以往的化学治疗和放射治疗。

4 Nivolumab 在肺癌中的应用

4.1 Nivolumab 在 NSCLC 治疗中的应用 肺癌是世界上癌症死亡的主要原因之一,患者确诊时通常已属晚期^[24]。NSCLC 约占肺癌的 85%,包括鳞状细胞癌和非鳞状细胞癌 2 种组织学亚型,分别约占 NSCLC 的 30% 和 70%^[25]。GETTINGER 等^[26]在 NSCLC I 期剂量扩展队列研究中对 296 例晚期 NSCLC 患者进行了各项评估,结果显示,经 nivolumab 治疗的 NSCLC 患者的客观缓解率(objective response rate, ORR)为 17.1%,1、2、3 a 生存率分别为 42.0%、24.0%、18.0%,中位总生存期(overall survival, OS)为 9.9 个月,鳞状细胞癌与非鳞状细胞癌患者的 ORR 分别为 33.0% 和 12.0%,但 2 组患者中位 OS 均为 9.9 个月,该研究将 3 mg·kg⁻¹ 定为后续研究的标准剂量,首次提出肿瘤细胞中 PD-L1 的表达可能与 ORR 相关;经过 3 a 随访,参与该研

究的鳞状细胞癌和非鳞状细胞癌患者的 OS 率均为 18.0%,与后期 LIM 等^[27]和 ZAGO 等^[28]研究结果相似;5 a 随访,患者的总生存率约为 16.0%,鳞状细胞癌和非鳞状细胞癌患者的总生存率无差别,并发现 PD-L1 表达阳性的患者经 nivolumab 治疗后能获得较多的生存益处^[29]。1 项 II 期单臂临床研究(CheckMate 063)纳入了 117 例至少接受过二线化学治疗的晚期肺鳞状细胞癌患者,经 nivolumab 治疗后,评估结果基本与 I 期相似,患者的 ORR 为 14.5%,中位反应时间为 3.3 个月,疾病稳定的中位持续时间为 6.0 个月,无进展生存期(progression-free survival, PFS)为 1.9 个月,6 个月和 1 a 无进展生存率分别为 25.9% 和 20.0%,OS 为 8.2 个月。并发现 PD-L1 阳性表达患者的 ORR 较高,但由于样本量小,可信区间较宽,结果有待考究^[30]。LENA 等^[31]对参与 CheckMate 063 试验研究的 117 例 NSCLC 患者进行 2 a 的随访,患者的中位 OS 为 8.1 个月,ORR 为 15.0%,证明 nivolumab 在晚期肺鳞状细胞癌治疗中安全有效。III 期肺鳞状细胞癌临床试验研究(CheckMate 017)纳入了 272 例患者,对比 nivolumab 与 docetaxel 对难治性肺鳞状细胞癌患者的疗效,结果显示,nivolumab 组患者的治疗效果明显优于 docetaxel 组,OS 分别为 9.2、6.5 个月,PFS 分别为 3.5、2.8 个月,ORR 分别为 20.0% 和 9.0%,但 PD-L1 表达与患者治疗效果和预后并无显著相关性^[32]。同时,III 期 CheckMate 057 研究纳入了 582 例经含铂双药化学治疗失败的非鳞状细胞癌患者,评估 nivolumab 和 docetaxel 的治疗效果,发现 nivolumab 组患者的 PFS 和 ORR 均优于 docetaxel 组,并发现 PD-L1 表达能够明显预测 nivolumab 的治疗效果^[33]。基于 nivolumab 在 NSCLC 二线治疗中优于 docetaxel 的效果,美国食品药品监督管理局批准 nivolumab 用于含铂双药联合化学治疗失败的肺鳞状细胞癌和非鳞状细胞癌的二线治疗。VOKES 等^[33]对参与 CheckMate 017 和 CheckMate 057 试验研究的 NSCLC 患者进行了 3 a 随访,发现 nivolumab 对晚期 NSCLC 患者的治疗效果仍优于 docetaxel,总生存率分别为 17.0% 和 8.0%,nivolumab 对 NSCLC 肝转移患者的治疗效果也优于 docetaxel,且患者耐受良好,安全有效。Nivolumab 作为晚期 NSCLC 一线治疗的 I 期研究中对 52 例 NSCLC 患者进行了疗效评估,结果显示,患者 ORR 为 23.0%,中位 PFS 为 3.6 个月,中位 OS 为 19.4 个月,证明 nivolumab 可作为晚期 NSCLC 的一线治疗药物^[34]。CheckMate 026 研究对比了 nivolumab 和铂类化学治疗药物用于 NSCLC 一线治疗的效果,但该研究未达到改

善 PFS 的主要研究终点^[35]。CheckMate 012 试验研究结果显示,nivolumab 联合 ipilimumab 一线治疗晚期 NSCLC 与 nivolumab 单药治疗相比,患者的 PFS 延长了 1 倍^[36]。Ⅲ期 CheckMate 227 临床研究进一步评估了 nivolumab 联合 ipilimumab 作为晚期 NSCLC 一线治疗的有效性和安全性,结果基本与 CheckMate 012 一致,并发现高肿瘤突变负荷(tumor mutation burden,TMB)患者的 PFS 延长,认为 TMB 可以作为一种重要的独立预测标志物,鉴别能够从 nivolumab 和 ipilimumab 联合治疗中获益的一线 NSCLC 患者群体^[37]。最近研究发现,与其他化学治疗药物比较,nivolumab 治疗的老年 NSCLC 患者(年龄 ≥ 65 岁)的 OS 和 PFS 均延长,但 75 岁以上的患者由于免疫功能减退,总生存率并未显著升高^[38]。

近年来,免疫疗法已经成为晚期 NSCLC 的有效治疗方法,虽然 NSCLC 患者在接受治疗过程中疾病进展缓慢,但仍会发生转移,预后差,转移性 NSCLC 患者的中位 OS 约为 12 个月,5 a 生存率仅为 1%,亟需新的治疗方法^[39]。原发肿瘤可以作为抗原的来源,用于肿瘤特异性 T 淋巴细胞的扩增和活化以及对微转移酶的系统监视,因此,新辅助免疫疗法已成为新的研究热点,也为研究 PD-1 在原发性肿瘤微环境和外周血中被阻滞提供了机会^[40]。有研究显示,CD8⁺ T 淋巴细胞水平较高的患者存活期延长。新辅助佐剂抗 PD-1/CD137 导致在肿瘤被切除后,患者血液中肿瘤特异性 CD8⁺ T 淋巴细胞仍会持续增多。如果肿瘤仅仅处于休眠状态,那么长期存活下来的 T 淋巴细胞和自然杀伤细胞并不会减少,这表明,在新辅助免疫治疗下,肿瘤细胞会被永久杀死^[41]。Nivolumab 新辅助免疫治疗第 2 阶段试验(NSCLCCT02259621)的中期结果良好,患者手术前 2 周注射 nivolumab 不会延迟手术且耐受良好,安全有效,经过 12 个月的随访仅有 10% 的患者术后复发^[40]。目前,这项研究不断扩大,除了 nivolumab 新辅助免疫治疗研究外,nivolumab 联合 ipilimumab 在新辅助治疗中的应用也在开展,结果令人期待。

4.2 Nivolumab 在小细胞肺癌 (small cell lung cancer,SCLC) 治疗中的应用 对化学治疗、放射治疗十分敏感的恶性 SCLC 约占 14%,其倍增时间短,易发生继发性耐药,出现复发和转移等^[42]。Ⅰ/Ⅱ期 CheckMate 032 试验评估了 nivolumab 单抗及其联合 ipilimumab 治疗复发性 SCLC 的疗效和安全性,该试验纳入了 216 例一线铂类化学药物治疗失败的患者,随机分为 3 组,分别给予 nivolumab 单抗 3 mg \cdot kg⁻¹、nivolumab 1 mg \cdot kg⁻¹ + ipilimumab 3 mg \cdot kg⁻¹、nivolumab 3 mg \cdot kg⁻¹ + ipilimumab

1 mg \cdot kg⁻¹ 进行治疗,研究表明,nivolumab 与 ipilimumab 联合治疗可以获得良好的效果,3 组患者的 ORR 分别为 10.0%、23.0%、19.0%,中位 PFS 分别为 1.4、2.6、1.4 个月,中位 OS 分别为 4.4、7.7、6.0 个月,患者 1 a 总生存率分别为 33.0%、43.0%、35.0%^[43]。CheckMate 032 试验的后续研究结果显示,联合治疗和单药治疗患者的 ORR 分别为 22.0% 和 11.0%,进一步证实了 nivolumab 与 ipilimumab 联合治疗方案的优势,总体安全和风险基本持平,使患者耐受持久并延长生存期^[44]。因此,美国国家癌症治疗准则委员会将 nivolumab 联合 ipilimumab 作为二线治疗复发 SCLC 的一个选择。同时,CheckMate 451 试验研究表明,nivolumab 联合 ipilimumab 可以用于有限阶段和广泛阶段 SCLC 标准治疗后的维持治疗^[45]。Ⅲ期 CheckMate 331 试验比较了 nivolumab 与拓扑替康或氨柔比星对一线治疗失败的 SCLC 患者的治疗效果,结果尚未公开。

4.3 预测 nivolumab 治疗效果的生物标志物

Nivolumab 用于肺癌的临床研究中,其无论是一线还是二、三线治疗、单用或联合治疗均取得了一系列的成果,为了能够合理选择获益人群,寻找预测 PD-1 受体抑制剂治疗效果的生物标志物的研究也在持续展开。PD-L1 是目前作为预测 PD-1 受体抑制剂治疗效果的生物标志物,表达于肿瘤细胞和浸润肿瘤细胞的免疫细胞表面,是一种动态的生物标志物^[4]。多数研究表明,PD-L1 表达与 nivolumab 的治疗效果有关,也有研究表明,无论 PD-L1 阳性表达还是阴性表达,nivolumab 均有一定的疗效^[29-32]。随着 PD-L1 检测状态的成熟和标准化,PD-L1 作为单一的生物预测标志物表现出缺陷^[46]。TMB 是一种新型的、独立的生物标志物,参与多种肿瘤的免疫治疗,其中包括肺癌。HELLMANN 等^[37]验证了 CheckMate 227 试验,该研究结果提示,TMB 和 PD-L1 均表达的晚期 NSCLC 患者,选择 nivolumab + ipilimumab 作为一线治疗,将会获得生存益处。TMB 与 PD-L1 的表达相结合可作为独立的生物标志物存在,预测获益人群。除此之外,PD-L1 低表达的患者对 nivolumab 的部分响应可能与 B 淋巴细胞和 IgG 显著积累有关,但尚需要大样本研究来验证^[47]。BOUTSIKOU 等^[48]研究发现,血清细胞因子水平如肿瘤坏死因子- α 、干扰素 γ 及白细胞介素等可提供预后信息,可作为晚期 NSCLC 患者对 PD-1 受体抑制剂选择的预测标志物。生物标志物的研究发现能够为临床医生快速选择合理的用药方案和获益人群提供帮助,为进一步阐明药物疗效与 PD-L1 表达的关系提供基础。

5 展望

免疫检查点抑制剂能够诱导持久的肿瘤控制,免疫抑制剂抗体的发现促进了肿瘤免疫学治疗的发展,并表明调节免疫应答是治疗肿瘤的关键策略。PD-1 和 CTLA-4 可以“检查”免疫检查点的不同部分:CTLA-4 从根本上调节最初的 T 淋巴细胞活化,而 PD-1 主要调节免疫效应应答位点的免疫攻击。抗 PD-1 治疗和现有的肿瘤疗法例如化学疗法、肿瘤疫苗接种、肿瘤特异性 T 淋巴细胞克隆体外扩增、细胞因子等结合,可为肿瘤患者提供了新的希望。然而,已知的 PD-1 抗体也有一定的不良反应,主要包括 I 型糖尿病、皮疹、重症肌无力、肠炎等,仍不容忽视。目前,用于预测特定类型的免疫检查点抑制剂治疗效果的生物标志物处于紧张地研究中,为更清楚地了解这些免疫检查点的调节作用以及阐明 T 淋巴细胞功能障碍的机制提供基础,也将会揭示肿瘤新疗法的未来发展方向。

PD-1/PD-L1 通路的免疫治疗在不同类型的肿瘤以及不同个体间的疗效存在差异,而且可能会造成除肿瘤以外的免疫损伤。肿瘤疫苗的开发在一定程度上带来了益处,但是反过来又增加了患癌的风险。抑制机体的固有免疫和适应性免疫应答将是提高抗癌免疫力的良好方法。但是,由于肿瘤免疫机制复杂,PD-1/PD-L1 靶向治疗可提高肿瘤患者生存率的机制尚未完全阐明,许多问题仍待解决。

PD-1 受体抑制剂 nivolumab 无论是作为一线或二、三线,单药或联合用药,在 NSCLC 治疗中均取得了良好的效果,在晚期转移性 NSCLC 中的试验结果也令人振奋。对于年龄 > 75 岁的 NSCLC 患者,由于免疫功能衰退,nivolumab 治疗并未延长患者的生存期,需要更多的临床试验进一步观察。对于复发率高且预后极差的 SCLC 患者,nivolumab 主要与其他药物联合作为二线治疗,为 SCLC 患者带来了新的希望。为了能够帮助临床医生快速合理地选择用药方案和获益人群,用于预测 nivolumab 治疗效果的生物标志物的研究也在不断推进。对于 PD-1 受体抑制剂药物治疗肺癌来说,nivolumab 治疗所伴随的不良反应发生率较低。即便如此,nivolumab 用于肺癌的临床应用研究仍存在着诸多问题,如 PD-L1 表达与 nivolumab 治疗效果的关系及作用机制、探索最优的治疗方案、确定免疫治疗的疗效评价标准等。但是,随着研究的深入,相信这些问题将会逐步得到解答,从而更加及时、有效、合理地选择 nivolumab 治疗方案,提高不同类型和不同时期的肺癌患者的生活质量,延长生存期。

参考文献:

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65 (1): 5-29.
- [2] HAIDONG H, YUNYE N, WEI Z, et al. Multiple guided technologies based on radial probe endobronchial ultrasound for the diagnosis of solitary peripheral pulmonary lesions: a single-center study [J]. *J Cancer*, 2017, 8 (17): 3514-3521.
- [3] OEZKAN F, KHAN A, ZAROGULIDIS P, et al. Efficient utilization of EBUS-TBNA samples for both diagnosis and molecular analyses [J]. *Onco Targets Ther*, 2014, 7: 2061-2065.
- [4] 黄志煜, 李晖, 范云. 抗 PD-1/PD-L1 单抗治疗肺癌临床研究进展 [J]. *中国肺癌杂志*, 2015, 18 (11): 706-713.
- [5] ISHIDA Y, AGATA Y, SHIBAHARA K, et al. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death [J]. *EMBO J*, 1992, 11 (11): 3887-3895.
- [6] LATCHMAN Y, WOOD C R, CHERNOVA T, et al. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation [J]. *Nat Immunol*, 2001, 2 (3): 261-268.
- [7] 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.
- [8] GUNTURI A, MCDERMOTT D F. Nivolumab for the treatment of cancer [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2015, 24 (2): 253-260.
- [9] 王莉, 张志叶. PD-1 抑制剂新药 nivolumab [J]. *中国新药杂志*, 2016, 25 (9): 961-963.
- [10] 张锦鹏, 傅昭粤, 宣国云, 等. 肿瘤免疫治疗的研究进展 [J]. *转化医学电子杂志*, 2018, 5 (1): 1-5. DOI: 10. 12095/j. issn. 2095-6894. 2018. 01. 001.
- [11] PALUCKA A K, COUSSENS L M. The basis of oncoimmunology [J]. *Cell*, 2016, 164 (6): 1233-1247.
- [12] 王虹伊, 陆军. 肿瘤免疫治疗的临床研究进展 [J]. *实用医学杂志*, 2018, 34 (6): 917-919.
- [13] CHEN L, HAN X. Anti-PD-1/PD-L1 therapy of human cancer: past, present, and future [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125 (9): 3384-3391.
- [14] 殷宏玲, 杨卫卫, 赵红, 等. PD-1/PD-L1 抑制剂在肿瘤免疫治疗中的研究进展 [J]. *延安大学学报 (医学科学版)*, 2018, 16 (1): 90-94.
- [15] YOKOSUKA T, TAKAMATSU M, KOBAYASHIIMANISHI W, et al. Programmed cell death 1 forms negative costimulatory microclusters that directly inhibit T cell receptor signaling by recruiting phosphatase SHP2 [J]. *J Exp Med*, 2012, 209 (6): 1201-1217.
- [16] 王文超, 汪宇, 施乐华. PD-1/PD-L1 信号通路及其在肿瘤免疫治疗中的作用 [J]. *第二军医大学学报*, 2017, 38 (9): 1190-1195.
- [17] ZOU W, WOLCHOK J D, CHEN L. PD-L1 (B7-H1) and PD-1 pathway blockade for cancer therapy: mechanisms, response biomarkers, and combinations [J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8 (328): 328-334.
- [18] 雷泽民, 余宗阳. 非小细胞肺癌 T 细胞 PD-1 免疫靶点治疗研究现状与展望 [J]. *中国肿瘤*, 2015, 24 (5): 398-402.
- [19] TUMEH P C, HARVIEW C L, YEARLEY J H, et al. PD-1 block-

- ade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance [J]. *Nature*, 2014, 515 (7528) : 568-571.
- [20] DONG Y, SUN Q, ZHANG X. PD-1 and its ligands are important immune checkpoints in cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (2) : 2171-2186.
- [21] DONG H, ZHU G, TAMADA K, *et al.* B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion [J]. *Nat Med*, 1999, 5 (12) : 1365-1369.
- [22] AZUMA T, YAO S, ZHU G, *et al.* B7-H1 is a ubiquitous anti-apoptotic receptor on cancer cells [J]. *Blood*, 2008, 111 (7) : 3635-3643.
- [23] RIZIVI N A, MAZIERES J, PLANCHARD D, *et al.* Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063) : a phase 2, single-arm trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16 (3) : 257-265.
- [24] RECK M, POPAT S, REINMUTH N, *et al.* Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC) : ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25 (3) : 27-39.
- [25] ZIELINSKI C, KNAPP S, MASCAUX C, *et al.* Rationale for targeting the immune system through checkpoint molecule blockade in the treatment of non-small-cell lung cancer [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24 (5) : 1170-1179.
- [26] GETTINGER S N, HORN L, GANDHI L, *et al.* Overall survival and long-term safety of nivolumab (anti-programmed death 1 antibody, BMS-936558, ONO-4538) in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33 (18) : 2004-2012.
- [27] LIM J S, SOO R A. Nivolumab in the treatment of metastatic squamous non-small cell lung cancer : a review of the evidence [J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2016, 10 (5) : 444-454.
- [28] ZAGO G, MULLER M, VAN DEN HEUVEL M, *et al.* New targeted treatments for non-small-cell lung cancer : role of nivolumab [J]. *Biologics*, 2016, 10 (8) : 103-117.
- [29] GETTINGER S, HORN L, JACKMAN D, *et al.* Five-year follow-up of nivolumab in previously treated advanced non-small-cell lung cancer : results from the CA209-003 study [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36 (17) : 1675-1684.
- [30] RIZIVI N A, MAZIERES J, PLANCHARD D, *et al.* Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063) : a phase 2, single-arm trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16 (3) : 257-265.
- [31] LENA H, RIZVI N A, WOLF J, *et al.* 1370 : nivolumab in patients (pts) with advanced refractory squamous (SQ) non-small cell lung cancer (NSCLC) : 2-year follow-up from CheckMate 063 and exploratory cytokine profiling analyses [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11 (4) : S115-S116.
- [32] 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.
- [33] VOKES E E, READY N, FELIP E, *et al.* Nivolumab versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 017 and CheckMate 057) : 3-year update and outcomes in patients with liver metastases [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29 (4) : 959-965.
- [34] GETTINGER S, RIZVI N A, CHOW L Q, *et al.* Nivolumab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34 (25) : 2980-2987.
- [35] KILLOCK D. Lung cancer : frontline nivolumab-CheckMate 026 ends in stalemate [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14 (8) : 458-459.
- [36] 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]. *Lancet Oncol*, 2017, 18 (1) : 31-41.
- [37] HELLMANN M D, CIULEANU T E, PLUZANSKI A, *et al.* Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378 (22) : 2093-2104.
- [38] WU Y, JU Q, QIAN B, *et al.* The effectiveness of PD-1 inhibitors in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients of different ages [J]. *Oncotarget*, 2017, 9 (8) : 7942-7948.
- [39] SIOMICSKI M A, BONDARENKO I, KARASEVA N A, *et al.* Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer : final results of a phase III trial [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30 (17) : 2055-2062.
- [40] FORDE P M, CHAFT J E, SMITH K N, *et al.* Neoadjuvant PD-1 blockade in resectable lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378 (21) : 1976-1986.
- [41] LIU J, BLAKE S J, YONG M C, *et al.* Improved efficacy of neoadjuvant compared to adjuvant immunotherapy to eradicate metastatic disease [J]. *Cancer Discov*, 2016, 6 (12) : 1382-1399.
- [42] 张爽, 柳菁菁, 程颖. 免疫检查点抑制剂在小细胞肺癌中的临床研究进展 [J]. *中国肺癌杂志*, 2017, 20 (9) : 623-628.
- [43] ANTONIA S J, LÓPEZ-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]. *Lancet Oncol*, 2016, 17 (7) : 883-895.
- [44] HELLMANN M D, OTT P A, ZUGAZAGOITIA J, *et al.* Nivolumab (nivo) ± ipilimumab (ipi) in advanced small-cell lung cancer (SCLC) : first report of a randomized expansion cohort from CheckMate 032 [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35 : S8503.
- [45] PAKKALA S, OWONIKOKO T K. Immune checkpoint inhibitors in small cell lung cancer [J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10 (suppl 13) : S460-S467.
- [46] RECK M, RABE K F. Precision diagnosis and treatment for advanced non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377 (9) : 849-861.
- [47] SUYAMA T, FUKUDA Y, SODA H, *et al.* Successful treatment with nivolumab for lung cancer with low expression of PD-L1 and prominent tumor-infiltrating B cells and immunoglobulin G [J]. *Thorac Cancer*, 2018, 9 (6) : 750-753.
- [48] BOUTSIKOU E, DOMVRI K, HARDAVELLA G, *et al.* Tumour necrosis factor, interferon-gamma and interleukins as predictive markers of antiprogrammed cell-death protein-1 treatment in advanced non-small cell lung cancer : a pragmatic approach in clinical practice [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2018, 10 : 1-8.