

· 综述 ·

程序性死亡受体 1/程序性死亡配体 1 免疫检测点阻滞剂在实体瘤治疗中的临床研究

孙鹏, 徐玉清*

(哈尔滨医科大学附属第二医院肿瘤内科, 哈尔滨 150086)

【摘要】 近年来程序性死亡受体 1/程序性死亡配体 1 (PD-1/PD-L1) 免疫检测点阻滞剂在实体瘤治疗上取得振奋人心的效果。PD-1 主要表达于活化的 T、B 细胞, 在限制自身免疫及过度炎症反应方面起重要作用; 肿瘤微环境中 PD-1/PD-L1 的高表达使 T 细胞活性受到过度抑制, 从而发生肿瘤免疫逃逸; PD-L1 表达水平可能是预测检测点阻滞剂疗效的标志物。免疫治疗因其持久的反应性及较小毒副作用使部分肿瘤患者获益明显。本文旨在阐述主要的 PD-1/PD-L1 检测点阻滞剂 (单抗) 近年来在恶性黑色素瘤、肺癌、尿路上皮癌、肾细胞癌等治疗上研究的现状并在获益人群中筛选出可能具有价值的生物学标志物。

【关键词】 肿瘤; 生物学标志物; 免疫检测点阻滞剂; 程序性死亡受体 1/程序性死亡配体 1

【中图分类号】 R730.51 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.12.221

Clinical researches on programmed death-1/programmed death ligand-1 immunity checkpoint inhibitors in solid tumor therapy

SUN Peng, XU Yu-Qing*

(Department of Oncology, Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

【Abstract】 In recent years, the inhibitors for immunity checkpoint molecules, programmed death-1/programmed death ligand-1 (PD-1/PD-L1), have obtained encouraging results in solid tumor therapy. PD-1, which is mainly expressed in activated T and B cells, plays a vital role in preventing autoimmune and auto-inflammatory reactivity in the normal host. However, PD-1/PD-L1 expression is very high in the tumor microenvironment, which makes T cell activity be suppressed excessively. So tumor cells can escape immune response. PD-L1 expression level may be a predictive biomarker of its antibody treatment effect. Due to responses of long duration and less toxicity, a minority of patients benefit obviously from immunotherapy. In this article, we illuminated the present researches on PD-1/PD-L1 antibody in treatment of malignant melanoma, lung cancer, urothelial carcinoma, renal cell carcinoma, and so on, and also discussed the biomarkers for patient selection.

【Key words】 tumor; biomarkers; checkpoint inhibitors; programmed death-1/programmed death ligand-1

Corresponding author: XU Yu-Qing, E-mail: xuyuqingx@126.com

肿瘤免疫治疗是通过各种手段激发和调动机体的免疫功能, 最终通过自身的免疫来控制 and 杀伤肿瘤细胞的治疗策略。程序性死亡受体 1 (programmed death-1, PD-1) 最初于 1992 年在凋亡 T 细胞杂交瘤中被发现并克隆^[1], 随后发现 PD-1 主要表达在活化的 T、B 细胞和骨髓细胞上。PD-1 的胞质区域包含一个免疫受体酪氨酸抑制基序 (immunoreceptor tyrosine-based inhibitor motifs, ITIM)^[2], 其主要功能是抑制 T 细胞的活化、增殖和维持外周免疫耐受。

PD-1 配体主要有程序性死亡配体 1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 和 PD-L2, 而肿瘤细胞上配体 PD-L1 的高表达可能是肿瘤发生免疫逃逸的主要机制^[3,4]。目前在美国上市的 PD-1 单抗纳武单抗 (nivolumab)、派姆单抗 (pembrolizumab) 和 PD-L1 单抗阿特珠单抗 (atezolizumab) 等在多种实体瘤中效果显著。本文旨在阐述近年来这些单抗在恶性黑色素瘤、肺癌、尿路上皮癌、肾细胞癌等治疗中的研究现状, 并探讨有助于筛选可能获益人群的生物学标志物。

1 PD-1/PD-L1 阻滞剂在不同类型肿瘤中的研究

1.1 恶性黑色素瘤

Nivolumab 是最早应用于临床试验的人源化 IgG4、PD-1 单克隆抗体。Topalian 等^[5] 观察 107 例复治恶性黑色素瘤 (malignant melanoma, MM) 二线或多线使用 nivolumab 患者的疗效, 发现患者中位生存期 16.8 个月, 1 年和 2 年生存率分别为 62% 和 43%, 客观缓解率 (objective response rate, ORR) 30%, 3 ~ 5 年的总体生存率达 35%。Checkmate-066 Ⅲ 期临床试验^[6] 将一线使用 ipilimumab (一种免疫调节单克隆抗体) 治疗 MM 失败的患者随机分为实验组和对照组, 实验组接受 nivolumab 3 mg/kg, 2 周/次, 直至疾病进展, 对照组接受达卡巴嗪 1000 mg/kg, 3 周/次, 共 8 个周期, 结果显示, 实验组无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 和总生存期 (overall survival, OS) 与对照组比较明显延长, 效果显著, 试验提前终止 [风险比 (hazard ratio, HR) 0.4; $P = 0.001$]。基于此, Checkmate-037 Ⅲ 期临床试验以 3 mg/kg nivolumab 对比化学治疗 (达卡巴嗪、卡铂、紫杉醇等) 用于 ipilimumab 治疗后疾病发生进展的 MM 患者, ORR 分别为 32% 和 11%, 3 ~ 4 级药物不良反应相关事件的发生率分别为 8% 和 31%^[7], 表明 nivolumab 治疗复治 MM 要明显优于普通化疗, 美国食品和药物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 因此批准 nivolumab 用于一线或复治 MM 患者。

Pembrolizumab 是另一种全人源化 IgG4k 抗 PD-1 单克隆抗体^[8], 其毒性、耐受性及临床疗效最早于 Keynote-001 I 期和 II 期扩大临床试验中得到评估, 该试验纳入 135 例一线或二线接受 pembrolizumab 治疗的 MM 患者, 剂量为 2 或 10 mg/kg, 2 或 3 周/次, 结果表明, 患者 ORR 达 38%。同期 Robert 等^[9] 报道 173 例接受 ipilimumab 治疗失败后的 MM 患者分为 2 组, 分别接受 pembrolizumab 2 mg/kg ($n = 89$) 和 10 mg/kg ($n = 84$) 剂量, 3 周/次, 直到疾病进展, 两组 ORR 均为 26%, 且耐受性良好, 不足 10% 的患者发生 3 ~ 4 级药物相关不良反应事件。Keynote-002 II 期临床试验^[10] 对比了 pembrolizumab 治疗 (2 mg/kg 及 10 mg/kg 剂量, 3 周/次) 和普通化疗效果, 结果发现两剂量组的 PFS 和 OS 较普通化疗组均延长。Keynote-006 Ⅲ 期临床试验^[11] 纳入 843 例晚期 MM 患者, 随机平均分为 3 组, 分别接受 10 mg/kg pembrolizumab 2 周/次、

10 mg/kg pembrolizumab 3 周/次和 3 mg/kg ipilimumab 3 周/次治疗, 结果显示 ORR 分别为 33.7%、32.9% 和 11.9% ($P < 0.001$), 两剂量 pembrolizumab 治疗组的有效率均较 ipilimumab 组高。因其显著的临床疗效, 2014 年 10 月 FDA 加快批准 pembrolizumab 用于治疗晚期 MM 患者。

Checkmate-004 I 期、Checkmate-069 II 期和 Checkmate-067 Ⅲ 期临床试验均研究了 nivolumab 联合 ipilimumab 治疗 MM 患者, ORR 分别为 55%、61% 和 57%, 较单独使用 nivolumab 明显增加, 但相关的免疫毒副作用发生率也相应增加, 3 ~ 4 级不良反应事件的发生率高达 50% ~ 55%^[12]。因此如何通过合理联合给药增加 nivolumab 的疗效, 最大程度减轻其毒副作用, 是我们未来探索的方向。

1.2 非小细胞肺癌

早期一项包含 296 例实体瘤患者的 I 期试验^[13] 使用 nivolumab 治疗复治非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 的有效率为 18%, 后重新纳入 129 例已接受化疗进展后的 NSCLC 患者, 分别接受 nivolumab 1 mg/kg ($n = 33$)、3 mg/kg ($n = 37$) 和 10 mg/kg ($n = 59$) 的剂量, 静脉注射, 2 周/次, 8 个周期, 结果显示, 所有剂量组的中位 OS 为 9.9 个月, 接受 3 mg/kg 剂量组 3 年总生存率为 37%, 中位 PFS 为 17 个月。基于以上数据, 开展了两项针对 NSCLC 二线免疫治疗的 Ⅲ 期临床试验。Checkmate-057 纳入经铂类双药化疗后进展的非鳞状 NSCLC 患者 582 例, 其中 292 例接受 3 mg/kg nivolumab 治疗, 2 周/次, 290 例接受 75 mg/kg 多西他赛化学治疗, 3 周/次, 结果显示, nivolumab 组 OS 显著高于多西他赛组 (12.2 vs 9.4 个月, $HR 0.73$; $P < 0.002$)^[14]。同时 Checkmate-017 Ⅲ 期临床试验随机分配 272 例鳞状 NSCLC 患者 (PD-L1 表达 $> 5\%$) 分别接受 nivolumab (135 例) 和多西他赛 (137 例) 治疗, 结果表明 nivolumab 组中位 OS 显著高于多西他赛组 (9.2 vs 6.0 个月, $HR 0.59$; $P < 0.001$), 但 PD-L1 的表达水平与 OS 关系尚不明确^[15]。基于其显著的临床疗效, 2015 年 FDA 批准 nivolumab 用于晚期 NSCLC 的二线治疗。

Keynote-001 I 期和 II 期临床试验^[16] 扩大组数据公布 pembrolizumab 治疗 495 例 NSCLC 患者 ORR 为 19.4%, 中位 PFS 为 12.5 个月, 中位 OS 为 12.0 个月。Keynote-010 研究^[17] 纳入 1034 例 PD-L1 表达阳性 (PD-L1 表达 $> 1\%$) 的 NSCLC 患者, 以 1:1:1 的比率随机分组, 分别接受 2 mg/kg、10 mg/kg pembrolizumab 和 75 mg/kg 多西他赛治

疗,3周/次,直到疾病进展,结果显示,pembrolizumab 剂量组患者中位 OS(分别为 10.4 和 12.7 个月)显著高于多西他赛组(8.5 个月)。基于此,2016 年 FDA 批准 pembrolizumab 用于 PD-L1 阳性的 NSCLC 二线治疗。有研究显示,PD-L1 的表达水平越高,其治疗效果越好。一项关于 atezolizumab 的研究公布了相似结果^[18],atezolizumab 是一种 IgG1、抗 PD-L1 单抗,其对比紫杉烷类化疗早在一项针对已治晚期 NSCLC 患者的随机 II 期临床试验中就已预示出良好前景^[19]。2016 年欧洲临床肿瘤学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)也公布了一项关于 atezolizumab 治疗 1225 例晚期 NSCLC 患者的 III 期临床试验,该研究证实,接受 atezolizumab 治疗的患者中位 OS 比接受含铂类化学治疗患者显著增加(13.8 vs 9.6 个月,HR 0.73; $P < 0.001$)。因此,2016 年 10 月 FDA 批准 atezolizumab 用于铂类化疗失败的转移性 NSCLC。

1.3 转移性尿路上皮癌

转移性尿路上皮癌(metastatic urothelial cancer, MUC)复发再次化疗,有效率 $\leq 10\%$ ^[20]。MUC 通常有较高的突变负荷,有关研究已证实突变负荷越高,免疫细胞 PD-L1 阳性表达率越高,其免疫单抗治疗的效果越好,提示 PD-L1 检测点阻滞剂可能会有较高疗效^[21]。在一项 I a 期试验研究中,研究者发现 atezolizumab 对 MUC 治疗表现出持久的反应性和良好的耐受性,之后多国联合开展了 atezolizumab II 期临床试验^[22],纳入局部晚期或复发 MUC 患者 429 例,其中不适合铂类化疗的患者 119 例(1 组)和经含铂类化疗失败的患者 310 例(2 组),均接受 atezolizumab 1200 mg 3 周/次,静脉注射,直至疾病进展,两组患者缓解率分别为 23%、15%,而免疫细胞 PD-L1 高表达者应答率高达 26%。2016 年美国临床肿瘤学会(American Society Clinical Oncology, ASCO)会议^[23]更新该研究数据显示,平均随访 17.5 个月,入组 310 例患者的有效率为 71%,ORR 为 16%(其中 7% 达到完全缓解),PD-L1 低表达的患者 ORR 为 10%,与传统化疗的缓解率相似。基于此,2016 年 5 月 FDA 批准 atezolizumab 用于治疗铂类化疗失败的局部晚期 MUC 患者。与此同时,用于检测 PD-L1 表达的罗氏诊断性试剂盒 Ventana SP142 也获 FDA 批准,用以评价 atezolizumab 疗效的补充诊断。由此可见,肿瘤浸润性免疫细胞 PD-L1 表达水平越高,atezolizumab 单抗治疗效果越好。

1.4 肾癌

免疫机制在肾癌(renal cell carcinoma, RCC)自

然进程中具有重要作用,在靶向药物引入 RCC 治疗之前,转移性 RCC 的免疫治疗主要以白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)或干扰素 α (interferon α , IFN- α)为主,如高剂量 IL-2 能够诱导部分患者达到长期缓解,但高剂量 IL-2 具有毒副作用。有研究表明 PD-1/PD-L1 单抗治疗进展期 RCC 在 I、II 期研究中可显示出较好的耐受性及安全性。Checkmate-025 III 期试验^[24]纳入 821 例多线治疗失败的晚期 RCC 患者,以 3 mg/kg nivolumab 1 次/2 周,对比 10 mg 依维莫司 1 次/d 进行治疗,结果表明,nivolumab 组 ORR 和中位 OS 明显高于依维莫司(25% vs 5%, 25 vs 19.6 个月),该组患者发生 3~4 级相关不良反应比例显著低于依维莫司组(19% vs 37%),且生存质量得到明显改善。2015 年 FDA 批准 nivolumab 3 mg/kg,2 周/次用于晚期 RCC 的二线治疗。目前多个联合研究,如 PD-1/PD-L1 单抗联合细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4, CTLA-4)单抗、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)单抗靶向治疗 RCC 的临床试验(NCT02231749、NCT02420821 和 NCT02133742)正在进行中。

1.5 其他类型肿瘤

头颈部鳞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)的发生与人乳头状瘤病毒(human papilloma virus, HPV)的感染有关,PD-1/PD-L1 单抗在 HNSCC 中已显示出较强的抗肿瘤活性。在 Keynote-012 I b 期临床试验中^[25]入组 PD-L1 阳性 HNSCC 患者 60 例,其中 HPV 阳性者 23 例,HPV 阴性者 37 例,均接受 pembrolizumab 200 mg 3 周/次治疗,结果显示,两组患者有效率分别为 25% 和 14%,均耐受良好,无药物相关死亡事件。因此,2016 年 8 月 FDA 批准 pembrolizumab 200 mg,3 周/次,静脉注射,可用于治疗 PD-L1 阳性晚期 HNSCC。已有研究证实卵巢癌、消化系统肿瘤(食管癌、胃癌和结肠癌)、肝癌及神经胶质瘤等其他实体瘤均可对 PD-1/PD-L1 单抗产生应答。2016 ASCO 公布的 pembrolizumab II 期研究最新数据显示,其对 DNA 错配修复基因缺陷(mismatch repair deficiency, MRD)和微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)患者临床获益显著。Le 等^[26]纳入了存在 MRD 的 30 例已治晚期非结直肠癌患者(子宫内膜癌 9 例,胆管癌 7 例,胰腺癌 4 例,小肠癌 4 例,胃癌 3 例,其他 3 例),结果显示接受 pembrolizumab 治疗后 ORR 为 53%(95% CI: 36~70),其中 9 例(30%)获得完全缓解,

所有患者 1 年的生存率为 81%, 但中位随访时间仅为 10 个月, 数据有待完善。此前公布的 35 例接受 pembrolizumab 治疗晚期结直肠癌患者有 14 例存在 MRD, 治疗后 ORR 为 62%, 疾病控制率 (disease control rate, DCR) 为 92%, 其他 21 例患者不存在 MRD, ORR 为 0%, DCR 为 16%, 提示 MRD 可用来选择适合 PD-1/PD-L1 单抗靶向治疗的特定人群。

2 PD-L1 表达的局限性

首先, 肿瘤细胞 PD-L1 可能是一个可信的生物标志, 但 PD-L1 的表达具有高度多变性和异质性, 水平处于动态变化中, 因此通过免疫组织化学检测 PD-L1 来评价 PD-1/PD-L1 单抗疗效具有局限性; 其次, 用来检测 PD-L1 表达的免疫组织化学方法没有统一标准, 如 FDA 批准分别用于指导 MUC、MM 和 NSCLC 治疗的就有 Ventana SP142、Dako 和 IHC22C3 三种方法^[15,17,22], 每种检测方法都有不同的阈值; 另外, PD-L1 的表达与 PD-1/PD-L1 靶向免疫治疗高反应率有较好相关性, 但其表达缺失并不能表明免疫靶向治疗就会无效。总之, 尽管各种检测技术和方法迥异, 但都在尽力阐述 PD-L1 与免疫应答的关系。

3 肿瘤突变负荷与肿瘤新抗原

肿瘤细胞基因改变的数目称为肿瘤突变负荷 (tumor mutation burden, TMB), 如基因的突变、重排、插入和缺失等。TMB 会编码突变蛋白 (肿瘤新抗原), 可能会被宿主免疫系统识别从而产生抗肿瘤免疫反应。突变负荷越高, 抗原特异性 T 细胞产生的可能性越大, 而突变负荷与检测点阻滞剂反应性之间的关系最初是在 ipilimumab 治疗晚期 MM 中观察到的^[27]。随后的多项研究证实, 突变负荷越高, 实体瘤应答率越高 (如 MM、NSCLC、HNSCC、胃癌和 MUC), 相反, 突变负荷越低的肿瘤对 PD-1/PD-L1 单抗的反应率越低 (如胰腺癌和前列腺癌)。因此, 突变负荷可作为临床应用 PD-1/PD-L1 单抗治疗的有效生物学标志物, 但目前研究尚未制定出一个公认的临床阈值。

除新抗原之外的其他因素在预测反应性中同样重要, 如 CD4⁺T 细胞、机体 T 细胞库和微环境中的抑制因素 (如局部细胞因子浓度、其他免疫监测点及代谢酶等) 及表观遗传机制也可能参与调节突变抗原的表达。总之, 肿瘤微环境的异质性对免疫治疗的成功具有独特的挑战性, 有待更深入的研究。

4 总结与展望

PD-1/PD-L1 靶向免疫治疗让我们重新理解和认识了机体 - 肿瘤生物学和癌症的治疗, 给癌症患者带来了新的曙光。但免疫检测点阻滞剂靶向治疗研究尚未完全成熟, 很多问题亟待解决。首先, 免疫系统本身固有的动态和适应性特征使有效生物标志物的发展成为一大挑战, 需要更多的研究去寻找可靠疗效的预测标志物, 从而筛选出最佳获益人群。其次, “免疫治疗 +” 模式最佳的联合给药方案仍有待进一步探索, 包括不同免疫检测点阻滞剂之间的联合, 检测点阻滞剂与化疗、放疗、分子靶向治疗的联合, 保证产生 1 + 1 > 2 的疗效, 并使毒副作用最低。再者, 与传统放化疗相比, 免疫治疗早期肿瘤可能因为淋巴细胞浸润和炎症反应而增大, 因此目前沿用的实体瘤临床疗效评价指标并不能准确地评估免疫治疗的潜在疗效, 急需建立新的免疫治疗疗效评价体系。总之, 免疫检测点阻滞剂是肿瘤治疗的一种全新理念, 具有广阔的发展前景, 更深入地了解免疫反应的调控因素, 从不同角度增强免疫治疗的效应, 将为肿瘤治疗提供更多途径。

【参考文献】

- [1] 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.
- [2] Agata Y, Kawasaki A, Nishimura H, *et al.* Expression of the PD-1 antigen on the surface of stimulated mouse T and B lymphocytes [J]. *Int Immunol*, 1996, 8 (5): 765 - 772. DOI: 10.1093/intimm/8.5.765.
- [3] Taube JM, Anders RA, Young GD, *et al.* Colocalization of inflammatory response with B7-h1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape [J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(127): 127ra37. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003689.
- [4] Spranger S, Spaapen RM, Zha Y, *et al.* Up-regulation of PD-L1, IDO, and T (regs) in the melanoma tumor microenvironment is driven by CD8(+) T cells [J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(200): 200ra116. DOI: 10.1126/scitranslmed.3006504.
- [5] Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, *et al.* Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(10): 1020 - 1030. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.0105.
- [6] Robert C, Long GV, Brady B, *et al.* Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(4): 320 - 330. DOI: 10.1056/NEJMoa1412082.
- [7] Weber JS, D' Angelo SP, Minor D, *et al.* Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (Checkmate 037): a randomised,

- controlled, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(4): 375–384. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70076-8.
- [8] Ito A, Kondo S, Tada K, *et al.* Clinical development of immune checkpoint inhibitors [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 605478. DOI: 10.1155/2015/605478.
- [9] Robert C, Ribas A, Wolchok JD, *et al.* Antiprogrammed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial [J]. *Lancet*, 2014, 384(9948): 1109–1117. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60958-2.
- [10] Ribas A, Puzanov I, Dummer R, *et al.* Pembrolizumab *versus* investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(8): 908–918. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00083-2.
- [11] Robert C, Schachter J, Long GV, *et al.* Pembrolizumab *versus* ipilimumab in advanced melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26): 2521–2532. DOI: 10.1056/NEJMoa1503093.
- [12] Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, *et al.* Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(2): 122–133. DOI: 10.1056/NEJMoa1302369.
- [13] Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, *et al.* Overall survival and long-term safety of nivolumab (antiprogrammed 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. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.3708.
- [14] Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, *et al.* Nivolumab *versus* docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(17): 1627–1639. DOI: 10.1056/NEJMoa1507643.
- [15] Brahmer J, Reckamp KL, 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.
- [16] Garon EB, Rizvi NA, Hui R, *et al.* Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(21): 2018–2028. DOI: 10.1056/NEJMoa1501824.
- [17] Herbst RS, Baas P, Kim DW, *et al.* Pembrolizumab *versus* docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2016, 387(10027): 1540–1550. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7.
- [18] Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M, *et al.* Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients [J]. *Nature*, 2014, 515(7528): 563–567. DOI: 10.1038/nature14011.
- [19] 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.
- [20] Bellmunt J, Choueiri TK, Fougerey R, *et al.* Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experiencing treatment failure with platinum-containing regimens [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(11): 1850–1855. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.4599.
- [21] Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, *et al.* Signatures of mutational processes in human cancer [J]. *Nature*, 2013, 500(7463): 415–421. DOI: 10.1038/nature12477.
- [22] Rosenberg JE, 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.
- [23] Dreicer R, Hoffman-Censits JH, Flaig TW, *et al.* Updated efficacy from IMvigor 210: atezolizumab in platinum-treated locally advanced/metastatic urothelial carcinoma (mUC) [C]. ASCO Annual Meeting, Chicago, 2016.
- [24] Cella D, Grünwald V, Nathan P, *et al.* Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma given nivolumab *versus* everolimus in Checkmate 025: a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(7): 994–1003. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30125-5.
- [25] Seiwert TY, Burtneess 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.
- [26] Le DT, Uram JN, 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.
- [27] Snyder A, Makarov V, Merghoub T, *et al.* Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(23): 2189–2199. DOI: 10.1056/NEJMoa1406498.

(编辑: 张美)