

晚期非小细胞肺癌 PD-1/PD-L1 单抗治疗临床转化现状

Current state of clinical transformation of PD-1/PD-L1 monoclonal therapy for advanced non-small cell lung cancer

张盼 综述, 张俊萍 审阅(山西医科大学附属大医院 肿瘤内二科, 山西 太原 030000)

[摘要] 随着对肿瘤免疫逃逸机制研究的不断深入,通过阻断程序性死亡因子1(programmed cell death 1, PD-1)及其配体1(PD-1 ligand, PD-L1)构成的PD-1/PD-L1通路,证实了PD-1/PD-L1抑制剂在晚期非小细胞肺癌(non small cell lung cancer, NSCLC)患者生存的相关性,以及PD-L1作为疗效预测标志物的价值。在NSCLC的局部晚期维持治疗、二线治疗及部分一线治疗的临床试验中,PD-1/PD-L1抑制剂治疗均获得了较好的治疗效果;PD-1/PD-L1抑制剂联合化疗、联合细胞因子与其他免疫抑制剂及联合细胞外调节蛋白激酶(extracel lular regulated protein kinase, ERK)通路靶向治疗也有一定获益。本文就PD-1/PD-L1抑制剂用于NSCLC治疗现状及其影响因素作一综述。

[关键词] 非小细胞肺癌;免疫治疗;PD-1/PD-L1抑制剂;PD-1/PD-L1

[中图分类号] R734.2; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)04-0426-05

肺癌是最致命的恶性肿瘤之一,5年生存率低于18%,其中非小细胞肺癌(non small cell lung cancer, NSCLC)占总数的85%^[1]。肺癌的治疗以10年为时段,从化疗时代、抗血管治疗时代、靶向治疗时代,进入到当前的免疫治疗时代。随着对肿瘤免疫逃逸机制研究的不断深入,发现在肿瘤的形成过程中一些免疫检查点的负性免疫调节起到了重要作用^[2]。其中程序性死亡因子1(programmed cell death 1, PD-1)及其配体1(PD-1 ligand, PD-L1)通过免疫逃逸、抑制免疫应答、逃避杀伤清除等机制增强了肿瘤微环境对机体正常免疫的抵抗作用^[3]。针对PD-1/PD-L1通路的免疫抑制剂在NSCLC局部晚期维持治疗、晚期二线治疗、晚期一线治疗的大型临床试验中表现出的疗效和安全性获得肯定^[4-6]。本文就PD-1/PD-L1信号通路及PD-1/PD-L1抑制剂用于晚期NSCLC治疗现状及其影响因素综述如下。

1 PD-1和PD-L1信号通路概况

1.1 结构和生物特性

PD-1是1992年由ISHIDA等^[7]从凋亡的小鼠T细胞杂交瘤中发现的一种免疫抑制性受体,是CD28/CTLA-4家族成员。PD-1的细胞质区尾部有2个酪氨酸残基,其中碳端的酪氨酸残基参与构成免疫受体酪氨酸转换基序(immunoreceptor tyrosine-based switch motif, ITSM),氮端的酪氨酸残基参与构成免疫受体酪氨酸抑制基序(immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif, ITIM)^[8]。PD-1与其配体结合后,ITSM发生磷酸化,募集蛋白酪氨酸磷酸酶 Src 同

源蛋白2,使下游的脾酪氨酸激酶和磷脂酰肌醇3激酶发生去磷酸化,传递抑制性信号,发挥负性调节作用,从而使T细胞受体及B细胞受体信号途径对效应分子的激活受到抑制,最终抑制淋巴细胞增殖及细胞因子的产生^[9-10]。PD-1免疫激活后主要表达于CD4⁺和CD8⁺T细胞、NK细胞、B淋巴细胞、单核细胞及树突状细胞。PD-1有PD-L1和程序性死亡配体-2(programmed death ligand-2, PD-L2)两种配体^[11]。PD-L1(也称B7-H1或CD274)是PD-1的主要配体,表达于恶性肿瘤细胞、T淋巴细胞、B淋巴细胞、抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)、巨噬细胞和血管内皮细胞,PD-L2则仅表达于巨噬细胞和树突状细胞^[12]。

1.2 PD-1/PD-L1信号通路诱导免疫逃逸的机制

PD-1/PD-L1信号通路在肿瘤微环境中诱导免疫逃逸的机制至今仍未完全明确,主要考虑存在以下几种可能:(1)将T细胞活化信号传导阻断;(2)下调T细胞的免疫效应;(3)诱导T细胞发生凋亡;(4)抑制细胞毒性T细胞(cytotoxic T cell, Tc或CTL)的杀伤以及扩增;PD-L1对Tc的免疫抵抗主要表现为对IFN的分泌应答,下调APC作用^[13],这在恶性黑色素瘤的研究中被发现,而目前尚不能确定在NSCLC中是否存在相同机制;(5)对调节性T细胞进行召集;(6)抑

[作者简介] 张盼(1991-),女,硕士,住院医师,主要从事非小细胞肺癌发生发展的机制及治疗研究,E-mail:1160101371@qq.com

[通信作者] 张俊萍(ZHANG Junping, corresponding author),硕士,教授,硕士生导师,主要从事肿瘤化疗与生物治疗的研究,E-mail:13994204099@163.com

抑制性细胞因子作用:CD4⁺调节性T细胞、髓源性抑制细胞以及与肿瘤相关的成纤维细胞、巨噬细胞等可分泌白介素-10(interleukin-10,IL-10),吲哚胺2,3-二加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase,IDO),转化生长因子- β (transforming growth factor- β ,TGF- β)^[3,14],这些抑制性细胞因子也是机体产生负性免疫的因素之一。

2 PD-1/PD-L1抑制剂与晚期NSCLC

2.1 局部晚期维持治疗

PD-L1单抗durvalumab是第一个为不能手术的III期NSCLC患者带来PFS显著获益的免疫检查点抑制剂。局部晚期NSCLC放化疗后维持治疗的经典试验PACIFIC研究^[15]将免疫治疗推向新的治疗领域。该研究是一项随机、双盲、安慰剂对照的国际多中心临床研究,在26个国家/地区的235个中心进行,对702例III期不能手术患者进行放化疗后,按2:1随机分至durvalumab组及安慰剂组进行维持治疗。结果显示,durvalumab延长无疾病进展生存超过11个月(16.8 vs 5.6个月;HR=0.52;95% CI:0.42~0.65);且几乎所有临床特征的患者人群都能从中获益,不受PD-L1表达状态的影响。

2.2 二线治疗

PD-1/PD-L1抑制剂作为晚期NSCLC的二线治疗,如nivolumab的checkmate017及checkmate057、pembrolizumab的keynote010、atezolizumab的OAK试验,都有20%左右的ORR以及明确的OS优势。

2.2.1 Checkmate017研究^[16]共纳入272例晚期鳞状非小细胞肺癌患者,均为含铂化疗方案治疗期间或治疗后病情恶化的患者,将nivolumab(3 mg/kg,每2周一次静脉输注)与多西他赛(75 mg/m²,每3周一次静脉输注)进行了对比。数据显示,OS方面,nivolumab治疗组估计的18个月生存率是多西他赛组的2倍(28% vs 13%),中位OS提高3.2个月(9.2 vs 6.0个月, $P=0.0004$)。此外,在PFS和ORR方面,与多西他赛相比,nivolumab均表现出具有临床意义的统计学显著改善(中位PFS:3.5 vs 2.8个月, $P=0.0008$;ORR:20% vs 9%, $P=0.0083$),而且治疗受益与PD-L1表达状态无关。

2.2.2 Checkmate057研究^[17]共纳入582例晚期非鳞非小细胞肺癌患者,根据PD-L1表达水平进行分层。用药剂量:nivolumab 3 mg/kg,每2周给药一次;多西他赛 75 mg/m²,每3周给药一次。数据显示,使用铂类药物后复发的晚期肺癌患者使用nivolumab中位生存期为12.2个月(95% CI:9.7~15.0),而使用多西他赛为9.4个月(95% CI:8.1~10.7)。两种药物应答

率分别为19%和12%,18个月生存率分别为39%和23%。PD-L1阳性患者疗效更好。

2.2.3 Keynote010研究^[18-19]是一项PD-1单抗pembrolizumab对比化疗药物多西他赛的II/III期临床研究,纳入1 034例肿瘤PD-L1表达呈阳性且既往接受过至少一种化疗方案的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者,其中EGFR或ALK阳性的患者已接受过相应的靶向药物治疗。患者按1:1:1分组,分别给予标准剂量2 mg/kg pembrolizumab,高剂量10 mg/kg pembrolizumab或75 mg/m²多西他赛,所有方案均为每3周一次。数据显示,2 mg/kg剂量使总生存期改善46%,10 mg/kg剂量使总生存期改善50%。pembrolizumab(分别为2 mg/kg和10 mg/kg)的平均OS分别为14.9个月和17.3个月,多西他赛为8.2个月。与多西他赛相比,pembrolizumab治疗PD-L1高表达患者,其PFS得到明显延长。在pembrolizumab(分别为2 mg/kg和10 mg/kg)治疗的患者中,平均PFS为5.0和5.2个月,多西他赛为4.1个月。与多西他赛相比,在较高水平表达PD-L1的患者中,两种剂量pembrolizumab治疗组的总生存期更优越。

2.3 一线治疗

在获批二线后,PD-1/PD-L1抑制剂也进行了很多初治一线的治疗尝试,经典的试验包括pembrolizumab的keynote024研究及nivolumab的checkmate026研究。

2.3.1 Keynote024研究^[20]旨在评价pembrolizumab较标准的含铂化疗应用于无表皮生长因子受体(EGFR)、间变性淋巴瘤激酶(ALK)驱动基因突变但PD-L1高表达(定义为超过50%肿瘤细胞PD-L1表达阳性)的晚期NSCLC初治患者的有效性与安全性。此研究纳入16个国家的305例患者,1:1随机分配到pembrolizumab组及化疗组。化疗组的患者病情进展后可以交叉到pembrolizumab治疗组。研究发现,相比化疗组,pembrolizumab治疗组PFS期延长了近4个月(10.3 vs 6.0个月,HR=0.50, $P<0.001$)。与化疗相比,pembrolizumab单药总体有效率达到45%(45% vs 28%, $P=0.0011$);且pembrolizumab缓解时间更长,副作用更低。该研究显著的有效性与安全性数据提示,pembrolizumab将成为无驱动基因但高表达PD-L1的晚期NSCLC的一线治疗的新选择。按目前的数据,pembrolizumab作为晚期肺癌一线治疗仅适用于高度选择的一部分患者,对于其他更多患者的治疗价值及将来的治疗策略仍需要更多的研究数据。最终pembrolizumab在用于PD-L1 \geq 50%驱动基因阴性的晚期NSCLC获得了明确优于化疗的结果而获得FDA的一线批准。

2.3.2 Checkmate026 研究^[21] 主要观察一线使用 nivolumab 单药治疗与化疗在晚期 NSCLC 患者中的疗效差异。将入组的 PD-L1 表达阳性 ($\geq 5\%$ PD-L1) 的 541 例初治患者进行随机分组, 受试组静脉注射给予每 2 周 1 次 nivolumab (3 mg/kg), 对照组给予化疗, 其中鳞状 NSCLC 患者给予吉西他滨+顺铂、吉西他滨+卡铂或紫杉醇+卡铂, 非鳞状 NSCLC 患者给予培美曲塞+顺铂或培美曲塞+卡铂。给药持续到疾病进展、出现不可接受毒性事件或完成 6 个给药周期。研究发现, 在 PD-L1 表达 $\geq 5\%$ 的患者中, nivolumab 和铂类标准化疗组合相比, 中位 PFS 分别为 4.2 vs 5.9 个月 (HR=1.15, 95% CI: 0.91~1.45), OS 为 14.4 vs 13.2 个月 (HR=1.02, 95% CI: 0.80~1.30), nivolumab 的安全性跟既往研究一致。CheckMate-026 研究结果提示, 大多数 NSCLC 初治患者可能需要联合治疗才能取得比化疗更明显的生存获益。

2.4 联合治疗

(1) 联合化疗: nivolumab 单药对比分别联合伊匹单抗、两种铂类药物作为一线方案治疗转移性 NSCLC 患者的一项大型 III 期临床试验 checkmate 227 初步显示: nivolumab 联合铂类化疗药比 nivolumab 单药治疗在 ORR、PFS、1 年生存率上有优势; (2) 联合放疗: 可能增强对 PD-1/PD-L1 信号通路的阻断作用; (3) 联合细胞因子及其他免疫抑制如 IFN、IDO1 阻断剂和 Imlygic^[22] 等, 在一项 I 期试验^[23] 中, 抗 PD-1 单抗与抗 CTLA-4 单抗联合治疗较分别单用这两种药物, 其 ORR 明显提高。在最大剂量下联合治疗组可达到更多的 CR^[24]; (4) 联合细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 通路阻断剂: 阻断 ERK 蛋白活性, 恶性黑色素瘤细胞生长受到抑制^[25]。然而目前抗 PD-1 单抗联合放疗及靶向治疗的研究并不严密, 仍需要更多的大型随机对照试验进一步证明。

3 PD-L1 是 PD-1 单抗治疗潜在的预测因子

PD-L1 是第一个被考虑为抗 PD-1 单抗治疗的预测因子。肿瘤细胞经免疫组化染色后, 检测细胞表面 PD-L1 的表达情况, 大于 5% 定义为 PD-L1 表达阳性。近期, ABDEL-RAHMAN 对 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗 NSCLC 进行了一项 meta 分析, PD-L1 检测在 NSCLC 免疫治疗中的筛选意义再次得到强调^[26], 然而 PD-L1 对药物疗效的预测并不完全准确, 其表达可能受到多种因素的共同影响: (1) 基因突变。有学者^[27-28] 发现, 有吸烟史的 NSCLC 患者 PD-L1 表达水平较无吸烟史者高, 这可能是烟草中尼古丁诱导基因突变导致 PD-L1 在肿瘤细胞中表达强化。(2) 肿瘤微

环境。获取样本时患者可能处于基线或者其他各线治疗状态, 以及样本采集时间等方面的差异都可使肿瘤微环境发生动态变化, 造成检测结果产生差异^[29]。(3) 检测条件。免疫组化法是检测肿瘤组织中 PD-L1 表达水平的主要方法, 而检测所用抗体品牌、检测技术、实验室环境、以及定义 PD-L1 阳性的 cut-off 值的不同都会导致检测结果不一致^[30-32]。(4) 肿瘤分期。可能会参与 PD-L1 表达诱导, 然而种族、性别、年龄与 PD-L1 的表达并没有相关性^[6]。

PD-L1 虽然能部分预测 PD-1 单抗的效果, 但不完美, 对 PD-L1 阳性的患者有效率较高, 但这不代表 PD-L1 阴性的患者就没有效果。接下来肯定会有更好的预测指标出现, 比如, 可以通过分析患者肿瘤组织中的免疫细胞情况、联合基因测序的结果, 联合一些有参考意义的血液指标, 把这些指标统一到一起综合判断患者的免疫系统情况, 或许可以更加精准地预测 PD-1 单抗的效果。

4 PD-1/PD-L1 抑制剂疗法相关的其他问题

4.1 治疗抗性

产生免疫疗法的抗性因素复杂和多样, 提示了对肿瘤患者治疗前进行抗性相关指标全面详细检测的必要性, 以指导对肿瘤免疫疗法的选择和可能产生抗性的评估。如果能够在整个疗程中对肿瘤进行取样分析, 便有望对肿瘤免疫疗法的响应和可能的抗性发生做到较完整的了解。目前, 已有数种生物学指标可用于参考^[33-35]。

(1) 肿瘤突变负荷: 通常, 肿瘤的突变负荷越高, 其具有的能引发免疫应答的肿瘤抗原也就会越多, 从而使得肿瘤对免疫疗法产生响应的可能性越高。(2) 免疫学标记: 治疗前肿瘤样本中的免疫学指标也是十分有用的信息, 包括 CD8 阳性 T 细胞的密度和分布、PD-L1 表达量和 T 细胞克隆性等。(3) 肿瘤基因组的不稳定性: 肿瘤基因组不稳定者容易出现高频率基因突变, 增加产生新抗原的概率。肿瘤新抗原未经历中枢耐受, 免疫原性强, 容易触发机体抗肿瘤免疫应答。(4) 错配修复基因缺陷 (dMMR): 错配修复基因是 DNA 复制的保真系统, dMMR 导致肿瘤基因组出现高频率基因突变, 表现出基因组微卫星不稳定 (MSI-H) 现象。(5) 病毒感染: 病毒抗原是外来抗原, 容易诱导免疫应答, 在肿瘤发生发展过程中, 病毒通过多种机制逃避免疫杀伤, 诱导肿瘤细胞表达 PD-1/PD-L1 就是其中之一。综合上述指标可帮助对免疫检验点抑制剂的疗效进行评估。

4.2 治疗的持续时间

关于免疫治疗使用时间问题, 一直有所讨论, 近

期的欧洲肿瘤内科学会(European Society Of Medical Oncology, ESMO)年会上有对此进行了试验探索的报告(checkmate153),患者使用免疫治疗1年后分为2组,一组停用,一组继续治疗,结果显示持续用药组获得了明确的生存优势,提示免疫治疗不能随意停用,目前试验中一般以2年为期限。

5 结 语

抗PD-1/PD-L1单抗作为晚期NSCLC的第三、二,甚至一线治疗,无论是单药还是联合都取得了一定的效果,但遗憾的是,并不是对所有的患者都有效,因此优势人群的选择尤为关键。此外,PD-1/PD-L1抑制剂在临床应用仍然存在很多局限和不足,如尚无PD-L1检测的“金标准”,PD-L1的表达可否能作为理想的分子标志物仍不清楚,如何选择这些药物的用药时机及停药时间点,如何选择有效的疗效评价体系以及如何进行疗效及预后的预测等等,这都需要更多的临床研究为晚期NSCLC的“精准”治疗提供依据。

[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. DOI: 10.3322/caac.21254.
- [2] SCHMID-BINDER G, JIANG T. First-line nivolumab(anti-PD-1) monotherapy in advanced NSCLC: the story of immune checkpoint inhibitors and “the sorcerers apprentice” [J]. Transl Lung Cancer Res, 2015, 4(3): 215-216. DOI: 10.3978/j.issn.2218-6751.2015.01.12.
- [3] BUSTAMANTE ALVAREZ J G, GONZULEZ-CAO M, KARACHALIOU N, et al. Advances in immunotherapy for treatment of lung cancer[J]. Cancer Biol Med, 2015, 12(3): 209-222. DOI: 10.7497/j.issn.2095-3941.2015.0032.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] GARON E B, RIZVI N A, 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: 10.1517/14712598.2016.1145652.
- [7] 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.
- [8] HUANG R Y, EPPOLITO C, LELE S, et al. LAG3 and PD-1 co-inhibitory molecules collaborate to limit CD8⁺ T cell signaling and dampen antitumor immunity in a murine ovarian cancer model[J]. Oncotarget, 2015, 6 (29): 27359-27377. DOI: 10.18632/oncotarget.4751.
- [9] MAC FARLANE A WT, JILLAB M, PLIMACK E R, et al. PD-1 expression on peripheral blood cells increases with stage in renal cell carcinoma patients and is rapidly reduced after surgical tumor resection[J]. Cancer Immunol Res, 2014, 2(4): 320-331. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-13-0133.
- [10] NIRSCHL C J, DRAKE C G, et al. Molecular pathways: coexpression of immune checkpoint molecules: signaling pathways and implications for cancer immunotherapy[J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(18): 4917-4924. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1972.
- [11] IKEDA S, GOODMAN A M, COHEN P R, et al. Metastatic basal cell carcinoma with amplification of PD-L1: exceptional response to anti-PD1 therapy[J/OL]. NPJ Genom Med, 2016, 1: 16037[2017-10-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5142752/>. DOI: 10.1038/npjgenmed.2016.37.
- [12] KEIR M E, FRANCISCO L M, SHARPE A H, et al. PD-1 and its ligands in T-cell immunity[J]. Curr Opin Immunol, 2007, 19(3): 309-314.
- [13] HOMET MORENO B, PARISI G, ROBEIT L, et al. Anti-PD-1 therapy in melanoma[J]. Seminars Oncol, 2015, 42(3):466-473.
- [14] SANTARPIA M, GONZULEZ-CAO M, VITERI S, et al. Programmed cell death protein-1/programmed cell death ligand-1 pathway inhibition and predictive biomarkers: understanding transforming growth factor-beta role[J]. Translat Lung Cancer Res, 2015, 4(6): 728-742.
- [15] ANTONIA S J, VILLEGAS A, DANIEL D, et al. Durvalumab improves progression-free survival in stage III lung cancer by the ASCO post posted[J]. N Engl J Med, 2017, 377: 1919-1929.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] BAAS P, GARON E B, HERBST R S, et al. Relationship between level of PD-L1 expression and outcomes in the KEYNOTE-010 study of pembrolizumab vs docetaxel for previously treated, PD-L1-positive NSCLC[J]. J Clin Oncol 2016, 34: abstr 9015.
- [20] Reck M, RODRIGUEZ-ABREU D, ROBINSON A G, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. KEYNOTE-024 investigators[J]. N Engl J Med, 2016, 375(19): 1823-1833. DOI: 10.1056/NEJMoa1606774.
- [21] CARBONE D P, RECK M, PAZ-ARES L, et al. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2017, 376(25): 2415-2426.
- [22] Redman J M, Gibney G T, Atkins M B. Advances in immunotherapy for melanoma[J]. BMC Med, 2016, 1(1): 19-24. DOI: 10.1186/s12916-016-0571-0.
- [23] HERBST R S, SORIA J C, KOWANETZ M, et al. Predictive corre-

- lates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients[J]. *Nature*, 2014, 515(7528): 563-567. DOI: 10.1038/nature14011.
- [24] SIGLIA F, BRONTE G, BAZAN V, et al. PD-L1 expression as predictive biomarker in patients with NSCLC: a pooled analysis[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(15): 19738-19747. DOI: 10.18632/oncotarget.7582.
- [25] ANSELL S M, LESOKHIN A M, BORRELLO I, et al. PD-1 blockade with nivolumabin relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(4): 311-319. DOI: 10.1056/NEJMoa1411087.
- [26] ABDEL-RAHMAN O. Correlation between PD-L1 expression and outcome of NSCLC patients treated with anti-PD-1/PD-L1 agents: A meta-analysis[J/OL]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016, 101: 75-85 [2017-10-15]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.03.007>. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2016.03.007.
- [27] CALLCS A, LIAO X, SHOLL L M, et al. Expression of PD-1 and its ligands, PD-L1 and PD-L2, in smokers and never smokers with KRAS-mutant lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(12): 1726-1735. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000687.
- [28] AZUMA K, OTA K, KAWAHARA A, et al. Association of PD-L1 overexpression with activating EGFR mutations in surgically resected non-small-cell lung cancer[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25 (10): 1935-1940. DOI: 10.1093/annonc/mdu242.
- [29] MCLAUGHLIN J, HAN G, SCHALPER K A, et al. Quantitative assessment of the heterogeneity of PD-L1 expression in non-small-cell lung cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(1): 46-54. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.3638.
- [30] MENG X, HUANG Z, TENG F, et al. Predictive biomarkers in PD-1/PD-L1 checkpoint blockade immunotherapy[J]. *Cancer Treat Rev*, 2015, 41(10): 868-876. DOI: 10.1016/j.ctrv.2015.11.001.
- [31] REMON J, CHAPUT N, PLANCHARD D. Predictive biomarkers for programmed death-1/programmed death ligand immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer[J]. *Curr Opin Oncol*, 2016, 28(2): 122-129. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000263.
- [32] FUSI A, FESTINO L, BOTTI G, et al. PD-L1 expression as a potential predictive biomarker[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(13): 1285-1287. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00307-1.
- [33] LEMJABBAR-ALAOUI H, HASSAN O U, YANG Y W, et al. Lung cancer: biology and treatment options[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1856(2): 189-210. DOI: 10.1016/j.bbcan.2015.08.002.
- [34] ZENG Y L, LIU Y Y, LIANG J Y, et al. Advances in drug resistance mechanism of immunological checkpoint inhibitors and post-drug resistant therapeutic strategy[J]. *Tumor*, 2017, 31(6): 353-358.
- [35] 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.

[收稿日期] 2017-11-02

[修回日期] 2018-03-10

[本文编辑] 黄静怡