

PD-1/PD-L1 抑制剂治疗胃癌的研究进展

Advances of inhibitors of PD-1/PD-L1 in the treatment for the gastric cancer

易凡¹综述;姜雷^{2a},关泉林^{2a,b}审阅(1. 兰州大学 第一临床医学院; 2. 兰州大学 第一医院 a. 肿瘤外科; b. 甘肃省胃肠病重点实验室, 甘肃 兰州 730000)

[摘要] 免疫检查点为T细胞提供抑制信号,造成肿瘤细胞免疫逃逸,为肿瘤治疗提供了全新的理念。程序性死亡受体(programmed cell death-1, PD-1)/程序性死亡受体配体-1(programmed death legend 1, PD-L1)成为最具发展前景的靶点,PD-1/PD-L1抗体在治疗黑色素瘤和非小细胞肺癌(NSCLC)中表现出显著的抗癌效应和良好的安全性。在进展期胃癌患者外周血以及癌组织中PD-L1均高表达,与多种病理特征存在一定正相关,往往是患者不良预后的预测指标。相关临床试验表明,应用PD-1/PD-L1抗体可使胃癌或胃食管交界癌患者受益,且无不可耐受副反应发生。而多种因素均与PD-1/PD-L1表达相关,若调节这些因素的与PD-1/PD-L1抑制剂联合应用,将有可能进一步提高胃癌的疗效。

[关键词] 胃癌; PD-1; PD-L1; 免疫检查点; 免疫治疗; 联合治疗

[中图分类号] R730.51; R735.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)07-0737-05

肿瘤免疫治疗因临床试验中获得的良好收益,已成为继手术、放射、化疗以及靶向治疗之后的新型治疗方法,而逐渐被认可。肿瘤免疫治疗利用宿主的天然防卫机制,增强抗肿瘤免疫力,以得到更强的抗肿瘤效应。目前肿瘤免疫治疗主要包含过继性细胞免疫治疗、免疫检查点抑制剂和肿瘤疫苗治疗^[1-3]。对两个免疫检查点分子,程序性死亡受体-1(programmed cell death-1, PD-1)和细胞毒性T淋巴细胞相关抗原-4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4),使用逆转其功能的免疫检查点抑制剂,对几种难治性肿瘤显示有显著的抗肿瘤效应。PD-1/PD-L1抗体与CTLA-4抗体比较,在疗效以及副反应的发生上均有优势^[4],从而使得PD-1/PD-L1治疗更有应用前景。现阶段PD-1/PD-L1抗体主要用于治疗黑色素瘤和非小细胞肺癌(NSCLC),其对进展期胃癌患者治疗的研究较少。本文就PD-1/PD-L1在胃癌中的作用,特别对其抗体治疗胃或胃食管交界癌的疗效、安全性,以及其可能的联合治疗方案进行综述。

1 PD-1/PD-L1的作用机制

PD-1作为T细胞上的穿膜受体,最早从凋亡的T细胞杂交瘤中利用消滅法得到,因其参与细胞凋亡,故被命名^[5]。PD-1主要表达于活化的T、B细胞表面,是B7/CD28协同刺激分子超家族的重要成员,其配体PD-L1(B7-H1/CD274)和PD-L2(B7-DC/CD273)均是B7家族共刺激分子重要成员^[6-7]。PD-L1通常只在抗原提呈细胞(APC)如巨噬细胞和DC中表达,干扰素(IFN)和白

介素4(IL-4)等炎症因子诱导后,表达于上皮细胞和内皮细胞等组织^[8]。而PD-L2则只在APC上表达^[9]。PD-1与配体的结合起到了免疫哨卡的作用,调控机体的共刺激信号或抑制信号,对T淋巴细胞进行调控,以调节其应答的幅度和持续时间。

生理情况下,PD-1/PD-L1结合产生抑制信号,防止机体自身免疫性疾病的发生;当机体发生炎症性反应时,PD-1通过与配体结合避免炎症扩散,限制组织损伤范围,防止过度炎症反应;当肿瘤发生后,肿瘤微环境会诱导浸润的T细胞高表达PD-1分子,与上调了PD-L1的肿瘤细胞结合,抑制T细胞免疫刺激性细胞因子如IL-2、IFN- γ 和TNF- α 的分泌,同时促进免疫抑制性细胞因子IL-10的分泌,从而抑制T细胞活化和增殖,造成肿瘤细胞的免疫逃逸^[10]。

2 PD-1/PD-L1在胃癌患者的表达及预后关系

对进展期胃癌患者外周血液中的循环PD-L1进

[基金项目] 国家重点科技研发计划(No.2017YFC0908302);甘肃省科技支撑计划项目(No.1504FKCA084);甘肃省卫生行业科研计划资助项目(No.GSWST2013-16)。Project supported by the National Key R&D Program of China (No. 2017YFC0908302), the Science and Technology Support Program of Gansu Province (No. 1504FKCA084), and the Health Service Research Program of Gansu province (No. GSWST2013-16)

[作者简介] 易凡(1990-),女,硕士生,主要从事胃肠道肿瘤的基础与临床研究,E-mail:348722908@qq.com

[通信作者] 关泉林(GUAN Quanlin, corresponding author),男,博士,教授,主任医师,博士生导师,主要从事肿瘤的临床治疗、教学和科学研究工作,E-mail:guanquanlin@163.com

行检测,发现其含量明显升高^[11],这表明胃癌的发生与外周血中PD-L1的出现相关,但其含量的高低与癌组织的PD-L1表达情况以及预后是否存在一定的相关性,现在还尚无定论。多项研究表明,进展期胃癌患者癌组织中免疫细胞PD-1阳性率较高,同时癌组织中的PD-L1也高表达,而正常胃组织中并不表达或低表达PD-L1/PD-1^[12-13]。关于胃癌组织中表达的PD-L1情况与胃癌患者的预后间的关联,不同的学者得出不同的结论。研究^[12]发现PD-L1的表达与肿瘤的大小、浸润程度、转移情况相关,是患者预后的判断指标,癌组织中PD-L1阳性表达,患者的生存期往往较短。也有部分学者得出癌组织中PD-L1的阳性率越高,患者生存率越高^[14]。通过对胃癌组织中PD-L1表达情况与病理情况及预后的相关研究数据进行Meta分析^[15-16],得出胃癌组织中PD-L1的阳性率增大,往往提示不良的预后结果。两个研究^[17-18]同对晚期胃癌患者癌组织中PD-1的表达进行分析,发现胃癌组织中的PD-1表达均升高,但得出不同的结论。研究^[17]发现PD-1表达结果与病理以及预后均不相关,但另一研究^[18]结果示PD-1的高表达会造成淋巴管浸润率升高,从而导致胃癌复发率增高。这些结果说明,胃癌患者癌组织中PD-1/PD-L1表达增高,两者结合提供抑制信号,从而造成肿瘤细胞的免疫逃逸,使患者的病理分期较差,若使用PD-1/PD-L1抑制剂,将有可能改变胃癌患者的预后,使患者OS升高。

3 PD-1/PD-L1抑制剂研发进展

PD-1/PD-L1抑制剂是针对这两个免疫检查点分子而开发的免疫哨点单抗药物,旨在阻断对T淋巴细胞的负向调控信号,恢复其免疫应答状态,从而能对几种难治肿瘤诱导出显著和持久的抗肿瘤效应^[19]。截至2017年中旬,两个针对PD-1的药物(nivolumab、pembrolizumab)和三个针对PD-L1的药物(atezolizumab、avelumab、durvalumab)通过FDA的批准上市,还有几种药物尚处于早期临床研究阶段。现阶段的PD-1抑制剂主要用于黑色素瘤和非小细胞肺癌(NSCLC)的治疗,PD-L1抑制剂主要用于尿道上皮癌。

基于PD-1阻断剂在NSCLC和黑色素瘤患者中的显著疗效,人们希望PD-1/PD-L1阻断剂能够不断的扩大其适应证范围,发挥更广的作用,进而面向于多类肿瘤。现阶段已经展开了PD-1/PD-L1抗体的临床研究,这些研究主要包括了PD-1/PD-L1抗体在治疗黑色素瘤脑转移、泌尿系统癌、消化道肿瘤、恶性胶质瘤等多种肿瘤的疗效和安全性评估。本文主要讨论PD-1/PD-L1抑制剂治疗胃或胃食管交界癌的研究进展。

4 PD-1/PD-L1抑制剂在胃癌治疗中的应用

4.1 PD-1/PD-L1抑制剂的应用

KEYNOTE-012^[20]是一个多中心、开放性的I B期临床试验。研究共纳入了162例复发或转移的胃/胃食管吻合口癌患者,其中PD-L1阳性率为40%(65例),最后纳入分析的患者为39例PD-L1阳性患者。39例患者均给予每2周10 mg/kg的pembrolizumab治疗,持续24个月或到达完全缓解(CR)、疾病进展(PD)或出现不可耐受的毒副作用。独立中心评估结果显示,客观生存率(ORR)达到22.2%(95% CI, 10.1%~39.2%),中位无进展生存时间(PFS)为1.9个月(95% CI, 1.8~3.5),中位总生存时间(OS)为11.4个月;在第6个月时,PFS为24%,OS为69%,近53%的患者有某种程度的肿瘤缩小,没有患者因免疫相关不良反应而停止治疗。虽然此实验并未纳入对照组,结果显示副反应在可受范围,这些结果帮助了免疫治疗在胃癌中的开展。

CheckMate-032^[21]也是一项开放、多中心研究,是研究nivolumab治疗进展期胃癌的I/II期临床队列研究,试验纳入59例进展期转移性胃或胃食管交界部癌患者,这些患者中PD-L1阳性率为38%。所有患者接受每2周3 mg/kg的nivolumab治疗,直至到达PD或不可耐受的毒副作用。结果显示,ORR为14%,其中大部分为PR(12%);OS为5个月(95% CI, 3.4~12.4),12个月的OS为36%;无治疗相关死亡事件发生,不良反应可控。虽然研究并未将PD-L1阳性设定为纳入标准,但将数据分类进行分析显示,PD-L1阳性和阴性患者的ORR分别为27%和12%,提示nivolumab可提高PD-L1阳性患者疗效。

2017年发表在《柳叶刀》的一项多中心III期临床试验^[22],将493例胃或胃食管交界部癌的进展或转移性患者,随机(2:1)分成nivolumab治疗组和安慰剂组,每组均每两周3 mg/kg静脉给药,持续治疗直到疾病进展或出现不可耐受毒副作用。这些患者无PD-L1表达要求,均对标准治疗产生耐药或无法忍受治疗过程中的不良反应。治疗组和对照组OS分别为5.26个月和4.14个月(HR 0.63,95% CI 0.51~0.78; $P < 0.0001$),其中PD-L1表达阳性患者OS分别为5.22个月和3.82个月(HR 0.51,95% CI 0.21~1.25),而无PD-L1表达患者治疗组和对照组OS分别为6.05个月、4.19个月(HR 0.72,95% CI 0.49~1.05);12个月总生存率,治疗组以26.2%高于对照组的10.9%;最终因治疗相关副反应导致死亡患者,治疗组中5例(2%),对照组中2例(1%)。该试验显示两组患者治

疗结果具有统计学意义, 治疗组效果优于对照组。

2016年ASCO公布的针对胃癌及胃食管结合部癌的Ib期临床试验^[23], 将PD-L1抑制剂avelumab作为一线维持或二线治疗药物。此试验纳入了151例患者, 其中89例患者进入一线维持组(A组), 其余62例进入二线治疗组(B组), PD-L1阳性表达率均为49%(A组52人, B组22人), 剂量都是每两周10 mg/kg。结果显示A组有2例CR、6例PR, 疾病控制率为(DCR)57.3%, PFS为12周(95%CI: 9.9~17.6); B组6例为PR, DCR为29%, PFS为6周(95%CI: 5.7~6.4)。A组PD-L1阳性表达患者ORR为10.0%, B组ORR为18.2%。两组患者中, 有1例因发生肝衰竭而死亡。以avelumab治疗晚期胃癌的III期随机试验也已展开。

一项研究胃或胃食管交界腺瘤在PD-L1抗体avelumab治疗下的疗效及安全性的临床试验^[24], 纳入了经过两周期化疗后疾病进展(A组=20人)或者经过一周期化疗后疾病未进展(B组55人)的患者, 治疗剂量均为avelumab 10 mg/kg, 每两周1次。研究结果表明A、B两组的ORR分别为15%、7.3%, PFS为19.3%和34.0%, 无不可耐受副反应发生。

这些研究虽然大多数未以PD-L1阳性对象为纳入标准, 但是将PD-L1阴性与阳性数据分别进行统计后发现, PD-L1阳性患者对药物反应更佳。试验均显示, 胃癌患者的PD-L1表达率较高, 相比传统化疗药物的疗效, 此药物给晚期癌症患者带来了希望, 但是通过ORR、OS可看到, 这种优势还不够明显, 单药的胃癌疗效研究还需要更多的数据来证明。

4.2 PD-1/PD-L1抑制剂与其他各疗法的联合应用

肿瘤免疫微环境繁杂交错, 多种信号通路相互作用, 共同调控肿瘤的发生发展。有研究^[25]发现, 因肿瘤免疫治疗涵盖多个信号通路, 彼此间可能存在相互作用。所以长期持续性使用PD-1/PD-L1抑制剂, 可能并不能达到预期效果, 单一治疗方式往往难以取得预期疗效。为使临床效应最大化, 不同免疫疗法的联合, 免疫治疗与传统的放疗、肿瘤疫苗(多肽疫苗)、T细胞激动剂(如IL-2)、靶向治疗相联合, 都可能使T细胞介导的免疫应答能力提高, 从而增强对肿瘤的清除力, 是未来肿瘤治疗发展方向^[26]。

CTLA-4通路主要在免疫系统活化早期发挥作用, 而PD-1/PD-L1通路主要在免疫系统效应期发挥作用^[19]。在一项III期临床研究^[27]中, 用nivolumab(PD-1抗体)和Ipilimumab(CTLA-4抗体)单药或联合治疗晚期黑色素瘤患者, 单药组的平均疾病进展时间(TTP)是6.9个月、ORR为43.7%, 联合使用时患者受益较大(TTP为11.5个月, ORR为57.6%)。联合使用不同的免疫抑制剂, 可以提高抗肿瘤能力。PD-

L1单抗MEDI4736、tremelimumab(CTLA-4抗体)单药或联合治疗复发或转移性胃及胃食管腺癌的I b/II期临床试验(NCT02340975)也已展开, 预期在2018年9月试验结束。

KEYNOTE-059是关于免疫治疗与传统的化疗药物联合的全球、多中心的有效性和安全性的研究, 是pembrolizumab单独或与顺铂/5-FU联合作为一线药物的II期队列研究。入组的患者是Her-2阴性、初治的晚期胃及胃食管结合部肿瘤患者, 给予pembro 200 mg+顺铂80 mg/m²+5-Fu 800 mg/m²(或卡培他滨1000 mg/m²), 每3周1次。25例患者中, PD-L1阳性患者占64%。25例患者的ORR为60%(95%CI: 38.7~78.9), 其中PD-L1阳性患者ORR是68.8%, PD-L1阴性患者ORR是37.5%; PFS为6.6个月(95%CI: 5.9~10.6); OS为13.8个月。III-IV级副反应(TRAES)占76%, 主要的不良反应是腹泻、味觉障碍、甲亢及恶心, 没有TRAES相关死亡病例^[28]。

将不同的免疫抑制剂联合使用, 抗肿瘤效应明显增加, 免疫抑制剂与化疗药物配伍, PD-L1阳性患者客观反映率有了明显提升, 未发生不可耐受的副反应。理论上联合治疗的疗效会更显著, 但免疫抑制剂的研究尚处于单药疗效性以及安全性的验证阶段, 尚未出现较多的联合应用研究, 要想明确药物联合应用的疗效性, 还需要更多的临床试验提供证据。KEYNOTE-059^[28]试验虽然显示无副反应相关死亡病例, 但III-IV级的副反应比例较高, 在提高疗效的基础上降低副反应, 将是联合治疗过程中的一大问题。

4.3 PD-1/PD-L1抑制剂联合治疗的潜在机制

多个研究^[12, 20, 29]显示胃腺癌组织中PD-L1阳性表达率有40%以上。癌症基因组(TCGA)团队2014年提出可根据胃癌的分子特征将其分为EB病毒阳性肿瘤、微卫星不稳定型(MSI)、基因组稳定肿瘤、染色体不稳定肿瘤, 并发现EB病毒阳性胃癌中, PD-L1和PD-L2都高表达^[30], 这为PD-L1抑制剂与EB病毒同时治疗提供了理论基础。CD40分子是机体抗肿瘤免疫反应中的重要共刺激分子之一, 但使用CD40单抗治疗胃癌的临床试验效果却不理想^[31]。这可能是使用CD40信号刺激后, 胃癌细胞表面PD-L1上调的结果^[32]。因此, 在研究共刺激分子作用的同时, 对PD-L1这条信号通路进行干扰也是必要的。PD-1和TIM-3都是共抑制因子, 参与免疫系统的负性调节^[33]。有研究^[34]显示TIM-3基因的改变可能与胃癌的发病有关, 且在胃癌病人T细胞上表达水平明显高于正常。因此, 靶向阻断PD-1和TIM-3通路有望成为胃癌免疫治疗的新方法。多研究报道, PD-1+TILs(肿瘤浸润淋巴细胞)与Foxp3⁺Tregs(调节性T

细胞)在多种肿瘤(包括胃癌)的外周血及肿瘤局部组织中表达增高,且呈正相关^[35-36]。PD-1/PD-L1通路能够诱导Foxp3的表达,阻断PD-1信号能够抑制Foxp3⁺Tregs的增殖^[37]。所以推测TILs中的PD-1⁺细胞可能参与Foxp3⁺Tregs的产生和其功能的维持,因此对Foxp3⁺Tregs和PD-1联合阻断可能发挥更好的治疗效果。这些发现,为PD-1/PD-L1阻断剂与其他胃癌相关因子的联合应用提供了良好的开端。

5 结 语

虽然肿瘤的治疗已经进入了免疫治疗的时代,但PD-1/PD-L1抑制剂在胃食管肿瘤中的疗效研究较少,且多处于临床试验的早期阶段。虽已表现出了较好的效果,但最终能否作为治疗胃癌的药物广泛应用,还需要大量、大规模的临床试验来验证其有效性和安全性。免疫治疗的安全性已被证实,下一个问题就是如何选择最佳的治疗模式。希望在获得更多的有力数据支持后,PD-1/PD-L1抗体及其联合治疗也可以使胃癌患者受益。

[参 考 文 献]

- [1] HOUOT R, SCHULTZ L M, MARABELLE A, et al. T-cell-based immunotherapy: adoptive cell transfer and checkpoint inhibition[J]. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3(10): 1115-1122. DOI: 10.1158/2326-6066.cir-15-0190.
- [2] KHALIL D N, SMITH E L, BRENTJENS R J, et al. The future of cancer treatment: immunomodulation, cars and combination immunotherapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13(6): 394. DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.65.
- [3] PAPAIOANNOU N E, BENIATA O V, VITSOS P, et al. Harnessing the immune system to improve cancer therapy[J]. *Ann Transl Med*, 2016, 4(14): 261. DOI: 10.21037/atm.2016.04.01.
- [4] ROBERT C, SCHACHTER J, LONG G V, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26): 2521-2532. DOI: 10.1056/NEJMoa1503093.
- [5] PEDOEEM A, AZOULAY-ALFAGUTER I, STRAZZA M, et al. Programmed death-1 pathway in cancer and autoimmunity[J]. *Clin Immunol*, 2014, 153(1): 145-152. DOI: 10.1016/j.clim.2014.04.010.
- [6] GUNTURI A, MCDERMOTT D F. Potential of new therapies like anti-pd1 in kidney cancer[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2014, 15(1): 137-146. DOI: 10.1007/s11864-013-0268-y.
- [7] HAWKES E A, GRIGG A, CHONG G. Programmed cell death-1 inhibition in lymphoma[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(5): e234-245. DOI: 10.1016/s1470-2045(15)70103-8.
- [8] LI Y, WANG J, LI C, et al. Contribution of PD-L1 to oncogenesis of lymphoma and its rna1-based targeting therapy[J]. *Leuk Lymphoma*, 2012, 53(10): 2015-2023. DOI: 10.3109/10428194.2012.673228.
- [9] TARHINI A A, ZAHOOR H, YEARLEY J H, et al. Tumor associated PD-L1 expression pattern in microscopically tumor positive sentinel lymph nodes in patients with melanoma[J]. *J Transl Med*, 2015, 1(10): 1-7. DOI: 10.1186/s12967-015-0678-7.
- [10] HAMID O, CARVAJAL R D. Anti-programmed death-1 and anti-programmed death-ligand 1 antibodies in cancer therapy[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2013, 13(6): 847-861. DOI: 10.1517/14712598.2013.770836.
- [11] ZHENG Z, BU Z, LIU X, et al. Level of circulating PD-L1 expression in patients with advanced gastric cancer and its clinical implications[J]. *Chin J Cancer Res*, 2014, 26(1): 104-111. DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2014.02.08.
- [12] SUN J, XU K, WU C, et al. PD-L1 expression analysis in gastric carcinoma tissue and blocking of tumor-associated PD-L1 signaling by two functional monoclonal antibodies[J]. *Tissue Antigens*, 2007, 69(1): 19-27. DOI: 10.1111/j.1399-0039.2006.00701.x.
- [13] SAITO H, KURODA H, MATSUNAGA T, et al. Increased PD-1 expression on CD4⁺ and CD8⁺ T cells is involved in immune evasion in gastric cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2013, 107(5): 517-522. DOI: 10.1002/jso.23281.
- [14] KIM J W, NAM K H, AHN S H, et al. Prognostic implications of immunosuppressive protein expression in tumors as well as immune cell infiltration within the tumor microenvironment in gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2016, 19(1): 42-52. DOI: 10.1007/s10120-014-0440-5.
- [15] WU P, WU D, LI L, et al. PD-L1 and survival in solid tumors: a meta-analysis[J]. *PLoS ONE*, 2015, 10(6): e0131403[2017-12-25]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0131403>.
- [16] XU F, FENG G, ZHAO H, et al. Clinicopathologic significance and prognostic value of b7 homolog 1 in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(43): e1911. DOI: 10.1097/md.0000000000001911.
- [17] B GER C, BEHRENS H M, MATHIAK M, et al. PD-L1 is an independent prognostic predictor in gastric cancer of western patients [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(17): 24269-24283. DOI: 10.18632/oncotarget.8169.
- [18] CHANG H, JUNG W Y, KANG Y, et al. Programmed death-ligand 1 expression in gastric adenocarcinoma is a poor prognostic factor in a high CD8⁺ tumor infiltrating lymphocytes group[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(49): 80426-80434. DOI: 10.18632/oncotarget.12603.
- [19] KIRK R. From asco-immunotherapy: Programming cancer cell death[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2012, 9(8): 427. DOI: 10.1038/nrclinonc.2012.104.
- [20] MURO K, CHUNG H C, SHANKARAN V, et al. Pembrolizumab for patients with PD-1-positive advanced gastric cancer (keynote-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial[J]. *The Lancet Oncology*, 2016, 17(6): 717-726. DOI: 10.1016/s1470-2045(16)00175-3.
- [21] LE D, BENDELL J, CALVO E. Safety and activity of nivolumab monotherapy in advanced and metastatic (a/m) gastric or gastro-oesophageal junction cancer (gc/gec): results from the checkmate-032 study[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(4_suppl).
- [22] KANG Y K, BOKU N, SATOH T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ono-4538-12, attraction-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *The Lancet*, 2017, 390(10111): 2461-2471. DOI: 10.1016/s0140-6736(17)31827-5.
- [23] CHUNG H C, ARKENAU H T, WYRWICZ L, et al. Safety, PD-L1

- expression, and clinical activity of avelumab (msb0010718c), an anti-PD-L1 antibody, in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(4_suppl): 167-167. DOI: 10.1200/jco.2016.34.4_suppl.167.
- [24] LIU K, TAN S, CHAI Y, et al. Structural basis of anti-PD-L1 monoclonal antibody avelumab for tumor therapy[J]. *Cell Res*, 2017, 27(1): 151-153. DOI: 10.1038/cr.2016.102.
- [25] HOMET MORENO B, MOK S, COMIN-ANDUIX B, et al. Combined treatment with dabrafenib and trametinib with immune-stimulating antibodies for braf mutant melanoma[J]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(7): e1052212. DOI: 10.1080/2162402x.2015.1052212.
- [26] MCDERMOTT D F, ATKINS M B. PD-1 as a potential target in cancer therapy[J]. *Cancer Med*, 2013, 2(5): 662-673. DOI: 10.1002/cam4.106.
- [27] WEBER J S, KUDCHADKAR R R, YU B, et al. Safety, efficacy, and biomarkers of nivolumab with vaccine in ipilimumab-refractory or-naïve melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(34): 4311-4318. DOI: 10.1200/jco.2013.51.4802.
- [28] FUCHS C S, OHTSU A, TABERNERO J, et al. Pembrolizumab (mk-3475) plus 5-fluorouracil (5-fu) and cisplatin for first-line treatment of advanced gastric cancer: preliminary safety data from keynote-059[J]. 2016, 34(4_suppl): 161. DOI: 10.1200/jco.2016.34.4_suppl.161.
- [29] QING Y, LI Q, REN T, et al. Upregulation of PD-L1 and ape1 is associated with tumorigenesis and poor prognosis of gastric cancer[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 901-909. DOI: 10.2147/dddt.s75152.
- [30] BASS A J. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma[J]. *Nature*, 2014, 513(7517): 202-209. DOI: 10.1038/nature13480.
- [31] KHONG A, NELSON D J, NOWAK A K, et al. The use of agonistic anti-CD40 therapy in treatments for cancer[J]. *Int Rev Immunol*, 2012, 31(4): 246-266. DOI: 10.3109/08830185.2012.698338.
- [32] LUHESHI N, COATESULRICHSEN J, HARPER J, et al. Abstract 289: the combination of CD40 agonism and PD-L1 blockade enhances anti-tumor immunity in a mouse syngeneic orthotopic pancreatic tumor model[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(15 Supplement): 289-289. DOI: 10.1158/1.
- [33] PARDOLL D M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 252-264. DOI: 10.1038/nrc3239.
- [34] CAO B, ZHU L, ZHU S, et al. Genetic variations and haplotypes in tim-3 gene and the risk of gastric cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2010, 59(12): 1851-1857. DOI: 10.1007/s00262-010-0910-5.
- [35] SUN S, FEI X, MAO Y, et al. PD-1(+) immune cell infiltration inversely correlates with survival of operable breast cancer patients [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2014, 63(4): 395-406. DOI: 10.1007/s00262-014-1519-x.
- [36] FRENCH J D, KOTNIS G R, SAID S, et al. Programmed death-1+ T cells and regulatory t cells are enriched in tumor-involved lymph nodes and associated with aggressive features in papillary thyroid cancer[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(6): E934-943. DOI: 10.1210/jc.2011-3428.
- [37] DURAISWAMY J, FREEMAN G J, COUKOS G. Therapeutic PD-1 pathway blockade augments with other modalities of immunotherapy T-cell function to prevent immune decline in ovarian cancer[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(23): 6900-6912. DOI: 10.1158/0008-5472.can-13-1550.

[收稿日期] 2018-01-30

[修回日期] 2018-05-23

[本文编辑] 韩丹, 阮芳铭