

## 免疫检查点抑制剂治疗肿瘤疗效的影响因素

### Influencing factors of therapeutic effect of immunologic checkpoint inhibitors on cancer

刘敏 综述;宋鑫, 陈文林 审阅(昆明医科大学第三附属医院暨云南省肿瘤医院 肿瘤生物治疗中心, 云南 昆明 650118)

**[摘要]** 肿瘤免疫治疗主要通过调节机体免疫和肿瘤之间的平衡来实现肿瘤治疗的目的, 已证实对多种肿瘤具有显著的临床疗效, 被认为是继手术、化疗、放疗后又一重要的治疗方法。但目前肿瘤免疫治疗尚无统一的临床应用方案, 对不同的肿瘤或同一肿瘤的不同个体疗效差异巨大, 严重制约其发展。既往研究发现, 影响免疫检查点抑制剂反应和耐药性的关键因素包括肿瘤本身的特征(如癌症基因组、表观基因组和微环境)、肿瘤免疫表型、宿主免疫组分(全身免疫和抗肿瘤免疫)及其他的外部影响。然而, 最新研究表明, 肿瘤突变负荷、DNA 修复基因、HLA 基因型、PD-L1 表达以及肿瘤免疫抑制微环境与免疫检查点抑制剂的反应密切相关。因此, 本文将从肿瘤突变负荷、DNA 修复基因、HLA 基因型、PD-L1 表达以及肿瘤免疫抑制微环境等5个方面阐述其影响免疫检查点抑制剂的新机制, 旨在为肿瘤的靶向治疗提供借鉴。

**[关键词]** 免疫检查点抑制剂; 肿瘤突变负荷; 错配修复基因缺陷; POLE 突变; HLA 基因型; PD-L1 表达; 肿瘤免疫抑制微环境  
**[中图分类号]** R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)12-1308-08

近年来, 肿瘤的发病率逐年升高, 绝大多数晚期肿瘤患者治疗效果有限。传统肿瘤治疗主要有手术治疗、放疗和化疗, 但均有其局限性。随着肿瘤免疫学和分子生物学的发展, 免疫治疗现已成为肿瘤治疗第四种治疗模式。目前临床应用最广泛的免疫治疗药物包括高剂量的白细胞介素-2(IL-2)、阻断程序性死亡受体-1(PD-1)/程序性死亡-配体 1(PD-L1)及细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白-4(CTLA-4)抗体, 可以诱导多种类型的实体肿瘤和血液恶性肿瘤的持久反应<sup>[1-5]</sup>。尽管免疫检查点抑制剂在临床上的成功应用改变了几种癌症的治疗模式, 但不同的肿瘤或同一肿瘤的不同个体疗效差异较大, 部分患者疗效显著, 但也有部分患者无效, 例如黑色素瘤、非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)和肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)患者对单药 PD-1/PD-L1 抑制的反应率分别为 40%<sup>[6]</sup>、25%<sup>[4]</sup>和 19%<sup>[7]</sup>。有研究<sup>[8-12]</sup>显示, 在多种肿瘤的免疫检查点抑制剂治疗中, 肿瘤突变负荷(tumor mutational burden, TMB)、DNA 修复机制、HLA 基因型、PD-L1 表达以及肿瘤免疫抑制微环境与其治疗后的反应密切相关, 本文围绕上述影响免疫检查点抑制剂疗效的五大因素的作用机制加以阐述, 为提高免疫检测点肿瘤治疗的疗效提供新的方向和思路。

#### 1 TMB

TMB 被定义为每百万碱基中被检测出的体细胞

基因编码错误、碱基替换、基因插入或缺失错误的总数。当体细胞的突变转录为 mRNA, 并进一步翻译产生新的抗原、蛋白片段和多肽段等, 这些新的肿瘤蛋白被自身免疫系统识别为非自身抗原, 从而激活 T 细胞, 引起免疫反应<sup>[13-15]</sup>。因此, 每百万碱基的基因变异数目增多时, 就可以产生更多的新抗原, 被免疫系统识别的可能性也就越大。

目前, 有人提出具有更多新抗原的肿瘤对免疫检查点抑制剂更敏感<sup>[16-17]</sup>, 且有较高的 TMB, 在 NSCLC、黑色素瘤和结直肠癌(colorectal cancer, CRC)中证实其对免疫抑制剂具有较强反应<sup>[13-14]</sup>。另有研究<sup>[18-19]</sup>发现, TMB 可作为抗 PD-1 疗法的生物标志物。为明确 TMB 与各种免疫疗法治疗的各种癌症的结果之间的关系, ANAGNOSTOU 等<sup>[17]</sup>对 1 638 名患者进

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(No.U1502222, 8147005, 81660455); 云南省科技厅应用基础研究联合专项基金资助(No. 2015FB074, 2017FE467-192)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China(No.U1502222, 8147005, 81660455), and the Science and Technology Department Applied Basic Research Joint Foundation of Yunnan Province(No.2015FB074, 2017FE467-192)

**[作者简介]** 刘敏(1991-), 女, 硕士生, 主要从事肿瘤化疗和生物治疗的研究, E-mail: xix0816@sina.com

**[通信作者]** 宋鑫(SONG Xin, corresponding author), 博士, 博士生导师, 教授, 主要从事肿瘤化疗和生物治疗研究, E-mail: songxin68@126.com; 陈文林(CHEN Wenlin, co-corresponding author), 硕士, 硕士生导师, 副教授, 主要从事乳腺癌发病机制及治疗的研究, E-mail: chenwenlin@aliyun.com

行了全面的基因组分析并进行了TMB评估,发现较高的TMB与患者反应率(RR)、无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)呈线性相关,并且TMB越高免疫检查点抑制剂疗效越好。同时,RIZVI等<sup>[20]</sup>也对使用派姆单抗(pembrolizumab)治疗的NSCLC进行全外显子组测序,在2个独立的队列中也证实,更高的非同义突变负荷与客观反应率、持久的临床效益和无进展生存密切相关。上述结果表明,TMB可以作为免疫检查点抑制剂的标志物,突变负荷越高,免疫检查点抑制剂疗效更好。

## 2 DNA修复机制

癌症是由DNA突变引起的,细胞能够识别这些突变中的大部分,并通过多种修复机制纠正突变以保持基因组保真度。然而,DNA修复并不完美,可能导致某些突变无法修复或修复不正确,从而使DNA编码发生变化。最新研究<sup>[21]</sup>发现,DNA修复基因突变可能会影响免疫治疗疗效,已发现肺腺癌中,DNA修复基因的突变可导致基因组不稳定性增加,这些突变可作为癌症免疫治疗效果的潜在生物标记,高突变负荷与增加新抗原负荷和肿瘤浸润性淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TIL)密切相关。其中,DNA修复基因中的错配修复缺陷(mismatch repair defect, MMR-D)、同源重组基因以及POLE突变在免疫治疗疗效中发挥重要作用,其主要机制为这些修复基因的突变与新抗原负荷增加、CD3<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>TIL增加,细胞毒性相关基因表达(TCR、IFN、TNFR通路)、PD-1和PD-L1表达有关<sup>[22-23]</sup>。

### 2.1 DNA错配修复基因突变

错配修复是DNA修复的一个重要机制,其能保证基因组的完整性,然而,当DNA错配修复基因(主要是MLH1、PMS2、MSH2和MSH6)发生胚系突变或体细胞MLH1启动子过度甲基化,进而导致DNA复制错误的积累,即发生微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI),最终导致体细胞突变<sup>[24]</sup>。其中关于MSI在直肠癌中报道较多,结直肠癌约15%经MSI途径发生<sup>[25]</sup>。值得注意的是,pembrolizumab在错配修复缺陷的肿瘤中效果更好,有研究<sup>[26-27]</sup>证实,在MMR基因中,双等位基因种系突变会引起错配修复缺陷(CMMRD)综合征,大多数CMMRD患者的肿瘤是超突变的,这些突变导致翻译阅读框的改变,进而产生功能不活跃的蛋白质,这些异常的多肽有可能通过肿瘤的MHC-I向细胞毒性T淋巴细胞表达为新抗原,新抗原被免疫识别为外来抗原,诱导特异性免疫应答,进而引起强大的抗肿瘤免疫反应,从而提高对免疫检查点抑制剂的敏感性。除此之外,LE等<sup>[28]</sup>

研究发现,抗PD-1抗体pembrolizumab在MMR-D的结直肠癌患者中反应率显著提高,该临床试验分3组:A组为10位MMR-D的结直肠癌患者,B组为18位错配修复无MMR-D结直肠癌患者,C组为7位错配修复缺陷的其他肿瘤(除了结直肠癌)。结果显示免疫相关客观反应率分别为40%、0、70%,免疫相关20周无进展生存率分别为78%、11%、67%。提示MMR-D肿瘤(结直肠癌和非结直肠癌)患者均可从抗PD-1治疗获益。在后续基因组分析中发现MMR-D结直肠癌与MMR-P结直肠癌相比较,MMR-D肿瘤具有显著更高的突变负荷,并且与无进展生存期延长有关。这项关键性研究及其他研究<sup>[29]</sup>结果证实了由MMR-D和高TMB引起的MSI可以预测对结直肠癌中pembrolizumab的反应。

长期以来人们已经认识到肿瘤内淋巴细胞的TIL是许多癌症类型中一个积极的预后因素。通过对肿瘤细胞分析发现,MMR-D结直肠癌在肿瘤浸润面、腺癌细胞间和肿瘤间质中有更多的TIL。对于TIL,肿瘤浸润细胞如杀伤T淋巴细胞和自然杀伤性细胞,可以通过释放细胞溶解颗粒,如穿孔素和颗粒细胞,杀死肿瘤细胞,特别是某些淋巴细胞亚群(CD45R01,一种记忆T细胞标记)在限制肿瘤传播和最终提高生存率方面发挥着重要作用,因此携带MMR-D的患者免疫治疗疗效更好<sup>[30-32]</sup>。

### 2.2 POLE基因突变

POLE基因编码了DNA校正酶,该酶参与DNA修复和染色体DNA复制<sup>[33]</sup>。POLE基因发生突变主要在核酸外切酶区域,特别是POLE的热点残基P286、V411和S459,极易发生极高比率的碱基置换突变<sup>[34]</sup>。有研究<sup>[35-38]</sup>发现,体细胞POLE基因的突变会导致7%~12%的子宫内膜癌、1%~2%的结直肠癌及少量的其他肿瘤。最近有研究<sup>[39]</sup>发现,具有POLE突变的患者对免疫检查点抑制剂应答率更高,其关键因素在于POLE突变肿瘤具有较高的TMB,诱导的突变具有高度的免疫原性,能够引发由富集突变相关新抗原引起的抗肿瘤免疫应答。为进一步证实POLE突变与免疫治疗的关系,有研究者<sup>[40-42]</sup>提取TCGA数据库早期子宫内膜癌的数据,发现与MSI或微卫星稳定(microsatellite stabilization, MSS)肿瘤相比,POLE突变的肿瘤表现出更高的免疫检查点表达水平(PD-L1和PD-L2),更高的T细胞标志物水平,包括PD-1和CTLA-4以及更高比例的CD8<sup>+</sup>T细胞、辅助性T细胞、M1巨噬细胞和活化的自然杀伤细胞。类似的,在其他肿瘤组织中也发现POLE突变与高TMB、PD-L1表达和增加CD8<sup>+</sup>TILs有关<sup>[43]</sup>。有趣的是TIL密度、TMB以及PD-L1过表达是免疫检查的

抑制剂反应的良好标志物,因此携带 *POLE* 突变的患者可能成为免疫检查点抑制剂的优秀受试对象。

### 3 HLA 基因型

免疫逃逸是癌症的一个标志,肿瘤细胞可通过各种途径获得多种免疫逃逸机制(包括缺陷抗原的表达、肿瘤抗原识别位点的缺乏、抑制性免疫细胞因子的分泌、抑制性节点受体的诱导、抑制性免疫细胞的浸润),从而失去对自身免疫杀伤的敏感性。然而,近几年有研究<sup>[12,44]</sup>表明,具有 *HLA-I* 缺失的肿瘤细胞能够逃避免疫攻击并进一步进展,从而导致免疫检查点抑制剂的耐药性。

具体说来,HLA-I 类分子是新抗原提呈的一个组成部分,其存在在癌细胞的表面,并被 CD8<sup>+</sup>T 细胞识别,从而进一步破坏癌细胞<sup>[45-46]</sup>。每个个体的基因组包含 6 个不同的 HLA-I 类等位基因,由 3 个编码基因 (*HLA-a*、*HLA-b* 和 *HLA-c*),位于同源的父系和母系 6 号染色体上。既往研究<sup>[47]</sup>发现,HLA-I 类(HLA-I)基因型与感染,炎症病症和自身免疫疾病的不同免疫反应有关。然而,最近的研究<sup>[48-49]</sup>显示,母亲或父亲 HLA 单元型的丢失会影响免疫疗法的功效,其发生的主要机制是 HLA-I 类分子在细胞表面表达 T 细胞表位,CD8<sup>+</sup>T 细胞依赖性杀伤需要人类白细胞抗原 I 类(HLA-I)分子有效提呈肿瘤抗原,当 *HLA* 等位基因中的一个基因表达下调,导致 HLA 分子丢失,进而导致抗原呈递减少,促进免疫逃避;而且,*HLA* 突变可破坏新抗原-MHC 结合,进而影响抗原提呈,影响免疫治疗疗效。相似的研究<sup>[44,50]</sup>在肺癌中证实具有人类白细胞抗原杂合性丢失(HLALOH)的患者生存期显著降低,表现出克隆性 HLALOH 特征的肿瘤与没有任何 HLALOH 特征的肿瘤相比,免疫细胞的 PD-L1 表达升高,并且观察到肿瘤细胞上有升高的 PD-L1 染色的趋势。上述数据表明,HLALOH 可能有助于免疫逃逸,以响应活跃的免疫微环境。除此之外,CHOWELL 等<sup>[12]</sup>研究证实,HLA-I 杂合性比 HLA-I 纯合性接受 ICB 治疗的患者中更具生存优势,表明 HLA-I 纯合性和 LOH 代表了有效免疫治疗的遗传障碍,并且可能需要其他方法来保护免疫系统以最大限度地提高临床效益。因此,*HLA* 基因表型对免疫检查点抑制剂的影响不言而喻。

### 4 肿瘤免疫抑制微环境

肿瘤的发生发展是一个多因素、多环节、多阶段的发展过程,肿瘤细胞可对机体的免疫系统的识别和杀伤产生免疫逃逸,并逐步建立起强大的免疫抑制微环境,这对于肿瘤的发生发展和转归产生重要

的影响<sup>[51]</sup>。免疫抑制微环境主要由肿瘤相关巨噬细胞、骨髓来源的抑制细胞、调节 T 细胞和抑制性细胞因子(IL-10、TGF- $\beta$ 、血管内皮生长因子等)组成,具有缺氧、酸中毒、间质高压等特点<sup>[52-53]</sup>。研究<sup>[54-55]</sup>发现,肿瘤免疫抑制微环境能够介导免疫耐受,进而影响免疫检查点抑制剂的临床效果,其中微环境中免疫抑制细胞髓源性抑制细胞(myeloid derived suppressor cell, MDSC)、调节性 T 细胞(Treg)以及乏氧条件起到关键作用。因此,明确其影响免疫检查点抑制剂机制对临床改善现有疗法的疗效具有重要意义。

#### 4.1 Tregs

Treg 是一类在肿瘤微环境中发挥免疫调节作用的 T 淋巴细胞亚群,具有特定表型 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup><sup>[56]</sup>。在肿瘤的恶性进程中,Treg 对塑造机体免疫抑制微环境发挥重要作用。当肿瘤发生时,Treg 通过多种调节方式抑制机体特异性抗肿瘤反应致使肿瘤逃避免疫监视<sup>[57]</sup>。Treg 发挥抗肿瘤免疫反应主要通过抑制 CD4<sup>+</sup>T 和 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞、NK 细胞、B 淋巴细胞、树突状细胞及单核-巨噬细胞的分化和功能<sup>[58]</sup>。此外,研究<sup>[59]</sup>发现,Treg 向微环境中分泌的抑制性细胞因子 TGF- $\beta$  对抗 PD-1/PD-L1 的抗肿瘤反应具有重要影响。TGF- $\beta$  能够上调抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)上的 PD-L1 的表达,而 APC 表面表达的 PD-L1 又释放抑制性可溶性分子到肿瘤微环境,通过 PD-1 和 PD-L1 结合直接抑制 T 细胞的抗肿瘤作用;在非小细胞肺癌细胞中证实 TGF- $\beta$ 1 以 Smad2 依赖性方式上调 PD-L1 基因转录,并且介导 PD-L1 上调增强了 PD-L1 靶向药物介导的 NSCLC 对 ADCC 的易感性<sup>[60-62]</sup>。另外,在转移性尿路上皮癌中发现,抑制 TGF $\beta$  可显著减少 TGF $\beta$  受体通路(减少磷酸化 SMAD2/3),增加肿瘤床 CD8<sup>+</sup>效应 T 细胞(Teff)数量,减少 Treg 群,引起最佳 T 细胞定位和随后肿瘤缩小,导致更强效的抗肿瘤免疫<sup>[9,63]</sup>。上述研究表明,Treg 可作为免疫抑制微环境中影响免疫检查点抑制剂的重要成分。

#### 4.2 MDSC

MDSC 来源于骨髓祖细胞和未成熟髓细胞,是树突状细胞、巨噬细胞和粒细胞的前体<sup>[64]</sup>。MDSC 是机体重要的免疫调节细胞之一,具有抑制 T 细胞反应的强大能力。MDSC 通过上调精氨酸酶-1、一氧化氮、活性氧及产生的活性氮物质,被认为是肿瘤免疫逃逸和免疫力受损的关键诱导剂<sup>[65]</sup>。MDSC 还消耗半胱氨酸、诱导 Treg、抑制 T 细胞活化和增殖、减弱 NK 细胞的细胞溶解能力、并触发 M2 表型,从而发挥免疫负性调节作用,进而影响免疫治疗疗效<sup>[66]</sup>。最新

研究<sup>[67]</sup>证明,免疫检查点治疗无效的患者具有高水平的循环 MDSC,为探究其影响机制,研究人员用药物激活一种被称为 LXR 的细胞核受体蛋白质,发现这个蛋白质被活化后不仅限制了 MDSC 的数量,同时也大大提高了毒性 T 淋巴细胞的杀瘤效果。除此之外,MDSC 在血管内皮生长因子(VEGF)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、前列腺素等作用下,聚集于肿瘤组织和淋巴器官,抑制 CD8<sup>+</sup>T 的细胞效应,促进抗原特异性调节性 T 细胞的增殖,抑制 T 淋巴细胞的抗肿瘤能力<sup>[68-69]</sup>。由此,表明 MDSC 是导致免疫检查点免疫治疗失败的一个重要因素。

### 4.3 乏氧

乏氧被认为是微环境各因素中最重要的因素之一,它不仅是实体瘤异质性的重要因素,也是微环境中促使肿瘤适应逃避免疫监测的关键应激源<sup>[70]</sup>。乏氧能使分化极差的肿瘤细胞和不成熟的间质细胞增多,使肿瘤向恶性表型发展。有证据<sup>[71-72]</sup>表明,乏氧时肿瘤通过促进局部免疫抑制来影响抗肿瘤免疫应答,除了肿瘤细胞和基质细胞外,实体肿瘤中的乏氧区域被高水平的免疫抑制细胞浸润,如 MDSC、肿瘤相关巨噬细胞(tumor associated macrophage, TAM)和 Treg。乏氧时,HIF-1 $\alpha$  驱动精氨酸酶活性和一氧化氮产量增加肿瘤 MDSC,通过将 MDSC 募集到缺氧区域并增加 MDSC 和肿瘤细胞上的检查点 PD-L1 表达来促进免疫抑制性微环境<sup>[73]</sup>,证实缺氧与肿瘤中 Treg 的选择性积累密切相关,Treg 不仅抑制抗肿瘤反应,而且促进新血管生成。有研究<sup>[74]</sup>显示,缺氧除了调节肿瘤内免疫抑制性 MDSC 和 Treg 的外,还通过 HIF-1 $\alpha$  依赖的肿瘤中免疫检查点蛋白的上调促进免疫逃逸。

除此之外,乏氧微环境中产生较多的免疫抑制代谢物乳酸和腺苷,其中乳酸可通过降低人 CTL<sup>[75-76]</sup>和 NK<sup>[77-78]</sup>细胞的细胞毒性活性,强烈抑制抗肿瘤免疫应答。一项使用胰腺癌小鼠模型的研究<sup>[76]</sup>进一步证明,肿瘤来源的乳酸盐可以直接抑制 NK 细胞的溶细胞功能。另外,乳酸盐可以招募和增加肿瘤中 MDSC 的数量,间接抑制 NK 细胞毒性。腺苷在抗肿瘤 T 细胞反应的激活和效应阶段都起负调控作用<sup>[79-82]</sup>。腺苷与 A2AR 在 T 细胞上的结合可导致 T 细胞凋亡,从而导致肿瘤免疫逃避。细胞外腺苷的高浓度通常存在于肿瘤组织中,是改变免疫细胞功能、驱动肿瘤免疫抑制微环境的重要介质<sup>[83-85]</sup>。由此,表明乏氧微环境对促进肿瘤发展和免疫逃避起着至关重要的作用,通过干预肿瘤微环境可提高免疫治疗的疗效。

## 5 PD-L1 表达

近年来,使用靶向免疫节点的单克隆抗体如细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白-4(CTLA-4)、PD-1 和 PD-L1 在各种肿瘤类型中获得了令人鼓舞的临床结果<sup>[86-87]</sup>,特别是 PD-1/PD-L1 节点已经成为调节外周组织中 T 细胞活性的关键抑制性途径。PD-1 是由活化的 T 细胞表达的受体蛋白,其与由抗原呈递细胞表达的跨膜蛋白 PD-L1 和 PD-L2 结合,导致抑制性 T 细胞的存活、增殖和效应功能。在一些恶性肿瘤中,PD-L1 在肿瘤细胞表面可能过度表达,导致浸润性 T 细胞抑制并降低宿主抗肿瘤免疫反应<sup>[88]</sup>。最新研究<sup>[89]</sup>显示,在不同肿瘤类型中,肿瘤组织 PD-L1 的表达与患者的临床应答间存在紧密联系。有研究<sup>[90]</sup>证实,PD-L1 高表达的患者对抗 PD-1/PD-L1 疗法反应更显著,其中 PD-1/PD-L1 治疗导致 PD-L1 阴性肿瘤患者的反应率为 0~17%,而在患有 PD-L1 阳性的肿瘤患者中,反应率范围为 36%~100%,并且最近有研究<sup>[91]</sup>显示,肿瘤细胞分泌的富含 PD-L1 的外泌体进入外周后,随着 PD-L1 阳性外泌体水平的升高,患者对 PD-1 单抗疗效更好,由此提示阳性 PD-L1 表达可作为对免疫治疗有反应的患者的标记物。然而,PD-L1 作为一种受肿瘤微环境动态影响的标志物,肿瘤细胞 PD-L1 的表达水平并不是一成不变的,而是动态变化的,化疗、放疗等都能影响肿瘤 PD-L1 的表达<sup>[92]</sup>。有研究<sup>[93-95]</sup>证实,PD-L1 表达对预后具有多种意义,其中 PD-L1 表达与卵巢癌、胰腺癌和肾细胞癌的生存率降低相关,但与 Merkel 细胞<sup>[96]</sup>、乳腺癌<sup>[97]</sup>和宫颈癌<sup>[98]</sup>患者的生存率提高有关。因此,PD-L1 表达在确定那些个体患者可能受益于抗 PD-1/PD-L1 免疫疗法方面仍存在争议,不能作为抗 PD-1/PD-L1 治疗疗效唯一的预测指标。

## 6 结 语

综上所述,肿瘤免疫治疗以其独特的优势在肿瘤综合治疗中的广泛应用,但其并不是对每位患者都有效,通过对 TMB、DNA 修复基因、HLA- I 基因型、PD-L1 表达以及肿瘤免疫抑制微环境 5 个方面的研究进一步解释了影响肿瘤免疫治疗疗效的新机制,为免疫检查点抑制剂治疗寻找新的治疗靶点提供了思路。相信随着肿瘤学、免疫学以及分子生物学等相关学科的迅速发展和交叉渗透,肿瘤免疫检查点抑制剂治疗有望成为一种损伤小又能有效控制肿瘤生长转移的治疗方式。

### [参 考 文 献]

- [1] ANSELL S M, LESOKHIN A M, BORRELL O I, et al. PD-1 blockade with nivolumab relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(3): 311-319. DOI: 10.1186/s12943-

- 015-0474-2.
- [2] GOODMAN A, PATEL S P. PD-1/PD-L1 immune-check point blockade in B-cell lymphomas[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(4): 203-220. DOI:10.1038/nrclinonc.2017.168.
- [3] WANG Y, WU L, TIAN C. PD-1/PD-L1 immune-checkpoint blockade in malignant lymphomas[J]. *Ann Hematol*, 2018, 97(4): 229-237. DOI:10.1007/s00277-017-3176-6.
- [4] 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/NEJMoa1504627.
- [5] 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:10.1056/NEJMoa1501824.
- [6] ROBERT C, LONG G V, 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] MOTZER R J, ESCUDIER B, MCDERMOTT D F, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(19): 1803-1813. DOI:10.1056/NEJMoa1510665.
- [8] CYRIAC G. Emerging biomarkers for immune checkpoint inhibition in lung cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 52(Pt 2): 269-277. DOI: 10.1016/j.semcancer.2018.05.006.
- [9] MARIATHASAN S, TURLEY S J, NICKLES D, et al. TGF $\beta$  attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells[J]. *Nature*, 2018, 554(7693): 544-548. DOI:10.1038/nature25501.
- [10] HODGES T R, OTT M, XIU J, et al. Mutational burden, immune checkpoint expression, and mismatch repair in glioma: implications for immune checkpoint immunotherapy[J]. *Neuro Oncol*, 2017, 19(8): 1047-1057. DOI:10.1093/neuonc/nox026.
- [11] SALEM M E, PUCCINI A, GROTHEY A, et al. Landscape of tumor mutation load, mismatch repair deficiency, and PD-L1 expression in a large patient cohort of gastrointestinal cancers[J]. *Mol Cancer Res*, 2018, 16(5): 805-812. DOI:10.1158/1541-7786.MCR-17-0735.
- [12] CHOWELL D, MORRIS L G T, GRIGG C M, et al. Patient HLA class I genotype influences cancer response to checkpoint blockade immunotherapy[J]. *Science (New York)*, 2018, 359(6375): 582-587. DOI:10.1126/science.aao4572.
- [13] YARCHOAN M, HOPKINS A. Tumor mutational burden and response rate to PD-1 inhibition [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(25): 2500-2501. DOI:10.1056/NEJMc1713444.
- [14] GUBIN M M, ARTYOMOV M N, MARDIS E R. Tumor neoantigens: building a framework for personalized cancer immunotherapy [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(9): 3413-3421. DOI:10.1172/JCI80008.
- [15] GARGIULO P, DELLA PEPA C, BERARDI S, et al. Tumor genotype and immune microenvironment in POLE-ultramutated and MSI-hypermethylated endometrial cancers: new candidates for checkpoint blockade immunotherapy? [J]. *Cancer Treat Rev*, 2016, 48(1): 61-68. DOI:10.1016/j.ctrv.2016.06.008.
- [16] MC GRANAHAN N, FURNESS A J, ROSENTHAL R, et al. Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade[J]. *Science (New York)*, 2016, 351(6280): 1463-1469. DOI:10.1126/science.aaf1490.
- [17] ANAGNOSTOU V, SMITH K N, FORDE P M, et al. Evolution of neoantigen landscape during immune checkpoint blockade in non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Dis*, 2017, 7(3): 264-276. DOI:10.1158/2159-8290.CD-16-0828.
- [18] GOODMAN A M, KATO S, BAZHENOVA L, et al. Tumor mutational burden as an independent predictor of response to immunotherapy in diverse cancers[J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, 16(11): 2598-2608. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-17-0386.
- [19] MORRISON C, PABLA S, CONROY J M, et al. Predicting response to checkpoint inhibitors in melanoma beyond PD-L1 and mutational burden[J]. *J Immun Cancer*, 2018, 6(1): 32-39. DOI: 10.1186/s40425-018-0344-8.
- [20] RIZVI N A, HELLMANN M D, SNYDER A, et al. Cancer immunology mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer[J]. *Science (New York)*, 2015, 348(6230): 124-128. DOI:10.1126/science.aaa1348.
- [21] LOEB L A. A mutator phenotype in cancer[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(8): 3230-3239.
- [22] MUZNY D M, BAINBRIDGE M N, CHANG K, et al. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer[J]. *Nature*, 2012, 487(7407): 330-337. DOI:10.1038/nature11252.
- [23] LIN E I, TSENG L H, GOCKE C D, et al. Mutational profiling of colorectal cancers with microsatellite instability[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(39): 42334-42344. DOI:10.18632/oncotarget.5997.
- [24] BARIS H N, BARNES-KEDAR I, TOLEDANO H, et al. Constitutional mismatch repair deficiency in israel: high proportion of founder mutations in MMR genes and consanguinity[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2016, 63(3): 418-427. DOI:10.1002/pbc.25818.
- [25] SIJMONS R H. Review: clinical aspects of hereditary DNA mismatch repair gene mutations[J]. *DNA Repair*, 2016, 38(3): 155-162. DOI: 10.1016/j.dnarep.2015.11.018.
- [26] WESTDORP H, KOLDERS S, HOGERBRUGGE N, et al. Immunotherapy holds the key to cancer treatment and prevention in constitutional mismatch repair deficiency (CMMRD) syndrome[J]. *Cancer Lett*, 2017, 403(3): 159-164. DOI:10.1016/j.canlet.2017.06.018.
- [27] LYFORD-PIKE S, PENG S, YOUNG G D, et al. Evidence for a role of the PD-1:PD-L1 pathway in immune resistance of HPV-associated head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(6): 1733-1741. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-12-2384.
- [28] LE D T, URAM J N, 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.
- [29] LE D T, DURHAM J N, SMITH K N, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade[J]. *Science (New York)*, 2017, 357(6349): 409-413. DOI:10.1126/science.aan6733.
- [30] MA W, GILLIGAN B M, YUAN J. Current status and perspectives in translational biomarker research for PD-1/PD-L1 immune checkpoint blockade therapy[J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1): 47-53. DOI: 10.1186/s13045-016-0277-y.
- [31] ZARETSKY J M, GARCIA-DIAZ A, SHIN D S, et al. Mutations associated with acquired resistance to PD-1 blockade in melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(9): 819-829. DOI: 10.1056/NEJMoa1604958.
- [32] MARINCOLA F M, JAFFEE E M, HICKLIN D J. Escape of hu-

- man solid tumors from T-cell recognition: molecular mechanisms and functional significance[J]. *Adv Immunol*, 2000, 74(4): 181-273.
- [33] SHINBROT E, HENNINGER E E, WEINHOLD N, et al. Exonuclease mutations in DNA polymerase epsilon reveal replication strand specific mutation patterns and human origins of replication[J]. *Genome Res*, 2014, 24(11): 1740-1750. DOI:10.1101/gr.174789.114.
- [34] RAYNER E, VAN GOOL I C, PALLES C, et al. A panoply of errors: polymerase proofreading domain mutations in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(2): 71-81. DOI:10.1038/nrc.2015.12.
- [35] NULL N U, KANDOTH C, SCHULTZ N, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma[J]. *Nature*, 2013, 497(7447): 67-73. DOI:10.1038/nature12113.
- [36] CHURCH D N, BRIGGS S E, PALLES C, et al. DNA polymerase epsilon and delta exonuclease domain mutations in endometrial cancer[J]. *Hum Mol Genet*, 2013, 22(14): 2820-2828. DOI:10.1093/hmg/ddt131.
- [37] CANCER GENOME ATLAS NETWORK. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer[J]. *Nature*, 2012, 487(7407):330-337. DOI:10.1038/nature11252.
- [38] DOMINGO E, FREEMAN-MILLS L, RAYNER E, et al. Somatic POLE proofreading domain mutation, immune response, and prognosis in colorectal cancer: a retrospective, pooled biomarker study[J]. *Null*, 2016, 1(3): 207-216. DOI:10.1016/S2468-1253(16)30014-0.
- [39] SANTIN A D, BELLONE S, BUZA N, et al. Regression of chemotherapy-resistant polymerase epsilon (POLE) ultra-mutated and MSH6 hyper-mutated endometrial tumors with nivolumab[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(23): 5682-5687. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-16-1031.
- [40] VAN GOOL I C, EGGINK F A, FREEMAN-MILLS L, et al. POLE proofreading mutations elicit an antitumor immune response in endometrial cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(14):3347-3355. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-15-0057.
- [41] HOWITT B E, SHUKLA S A, SHOLL L M, et al. Association of polymerase epsilon-mutated and microsatellite-instable endometrial cancers with neoantigen load, number of tumor-infiltrating lymphocytes, and expression of PD-1 and PD-L1[J]. *JAMA Oncol*, 2015, 1(9): 1319-1323. DOI:10.1001/jamaoncol.2015.2151.
- [42] LLOSAN C J, CRUISE M, TAM A, et al. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints[J]. *Cancer Dis*, 2015, 5(1): 43-51. DOI:10.1158/2159-8290.CD-14-0863.
- [43] TEMKO D, VAN GOOL I C, RAYNER E, et al. Somatic POLE exonuclease domain mutations are early events in sporadic endometrial and colorectal carcinogenesis, determining driver mutational landscape, clonal neoantigen burden and immune response[J]. *J Pathol*, 2018, 245(3): 283-296. DOI:10.1002/path.5081.
- [44] MC GRANAHAN N, ROSENTHAL R, HILEY C T, et al. Allele-specific HLA loss and immune escape in lung cancer evolution[J]. *Cell*, 2017, 171(6): 1259-1271. DOI:10.1016/j.cell.2017.10.001.
- [45] SCHREIBER R D, OLD L J. Cancer immunoeediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion[J]. *Science (New York)*, 2011, 331(6024): 1565-1570. DOI:10.1126/science.1203486.
- [46] CHOWELL D, KRISHNA S, BECKER P D, et al. TCR contact residue hydrophobicity is a hallmark of immunogenic CD8<sup>+</sup> T cell epitopes[J]. *Proceed Nat Acad Sci U S A*, 2015, 112(14): E1754-62. DOI:10.1073/pnas.1500973112.
- [47] GOULDER P J. HIV and HLA class I: an evolving relationship[J]. *Immunity*, 2012, 37(3): 426-440. DOI:10.1016/j.immuni.2012.09.005.
- [48] MEHTA A M, JORDANOVA E S, KENTER G G, et al. Association of antigen processing machinery and HLA class I defects with clinicopathological outcome in cervical carcinoma[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2008, 57(2): 197-206. DOI:10.1007/s00262-007-0362-8.
- [49] SHUKLA S A, ROONEY M S, RAJASAGI M, et al. Comprehensive analysis of cancer-associated somatic mutations in class I HLA genes[J]. *Nat Biotechnol*, 2015, 33(11): 1152-1158. DOI:10.1038/nbt.3344.
- [50] JAMAL-HANJANI M, HACKSHAW A, NGAI Y, et al. Tracking genomic cancer evolution for precision medicine: the lung TRACERx study[J/OL]. *PLoS Biol*, 2014, 12(7): e1001906[2018-09-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4086714/>. DOI:10.1371/journal.pbio.1001906.
- [51] FREY A B. Suppression of T cell responses in the tumor microenvironment[J]. *Vaccine*, 2015, 33(51):7393-7400. DOI:10.1016/j.vaccine.2015.07.009.
- [52] OSTRAND-ROSENBERG S, SINHA P, BEURY D W. Cross-talk between myeloid-derived suppressor cells (MDSC), macrophages, and dendritic cells enhances tumor-induced immune suppression[J]. *Semin Cancer Biol*, 2012, 22(4): 275-281. DOI:10.1016/j.semcancer.2012.01.011.
- [53] QIAO J, DEY M, CHANG A L, et al. Intratumoral oncolytic adenoviral treatment modulates the glioma microenvironment and facilitates systemic tumor-antigen-specific T cell therapy[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2015, 4(8): e1022302[2018-09-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4570114/>. DOI:10.1080/2162402X.2015.1022302.
- [54] LI Y, PATEL S P, ROSZIK J. Hypoxia-driven immunosuppressive metabolites in the tumor microenvironment: new approaches for combinational immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2018, 9(11): 1591-1596. DOI:10.3389/fimmu.2018.01591.
- [55] RODRIGUEZ G M, GALPINK J C, MCCLOSKEY C W. The tumor microenvironment of epithelial ovarian cancer and its influence on response to immunotherapy[J/OL]. *Cancer*, 2018, 10(8): E242[2018-09-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6116043/>. DOI:10.3390/cancers10080242.
- [56] CHEN X, DU Y, LIN X, et al. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells in tumor immunity[J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 34(3): 244-249. DOI:10.1016/j.intimp.2016.03.009.
- [57] SUBRAMANIAM D S, LIU S V, GIACCONE G. Novel approaches in cancer immunotherapy[J]. *Discov Med*, 2016, 21(116): 267-274. DOI:10.1080/15384047.
- [58] TANAKA A, SAKAGUCHI S. Regulatory T cells in cancer immunotherapy[J]. *Cell Res*, 2017, 27(1): 109-118. DOI:10.1038/cr.2016.151.
- [59] YANG W, SONG Y, LU Y L, et al. Increased expression of programmed death (PD)-1 and its ligand PD-L1 correlates with impaired cell-mediated immunity in high-risk human papillomavirus-related cervical intraepithelial neoplasia[J]. *Immunology*, 2013, 139

- (4): 513-522. DOI:10.1111/imm.12101.
- [60] LAN Y, ZHANG D, XU C, et al. Enhanced preclinical antitumor activity of M7824, a bifunctional fusion protein simultaneously targeting PD-L1 and TGF- $\beta$ [J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10 (424): 5488-5493. DOI:10.1126/scitranslmed.aan5488.
- [61] TU E, CHIA P Z. TGF- $\beta$  in T cell biology and tumor immunity: angel or devil?[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2014, 25(4): 423-435. DOI:10.1016/j.cytogfr.2014.07.014.
- [62] MIGUCHI M, HINOI T, SHIMOMURA M, et al. Gasdermin C is upregulated by inactivation of transforming growth factor  $\beta$  receptor type ii in the presence of mutated apc, promoting colorectal cancer proliferation[J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11(11): e0166422[2018-09-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5105946/>. DOI:10.1371/journal.pone.0166422.
- [63] DAVID J M, DOMINGUEZ C, MCCAMPBELL K K, et al. A novel bifunctional anti-PD-L1/TGF- $\beta$  Trap fusion protein (M7824) efficiently reverts mesenchymalization of human lung cancer cells[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2017, 6 (10): e1349589[2018-09-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5665067/>. DOI: 10.1080/2162402X.2017.1349589.
- [64] WALLECHA A, SINGH R. *Listeria monocytogenes* (Lm)-LLO immunotherapies reduce the immunosuppressive activity of myeloid-derived suppressor cells and regulatory T cells in the tumor microenvironment[J]. *J Immunother*, 2013, 36(9): 468-476. DOI: 10.1097/CJI.0000000000000033.
- [65] YOUNG J I. The biology of myeloid-derived suppressor cells: the blessing and the curse of morphological and functional heterogeneity[J]. *Eur J Immunol*, 2010, 40(11): 2969-2975. DOI: 10.1002/eji.201040895.
- [66] OKŁA K, WERTEL I, POLAK G, et al. Tumor-associated macrophages and myeloid-derived suppressor cells as immunosuppressive mechanism in ovarian cancer patients: progress and challenges[J]. *Int Rev Immunol*, 2016, 35(5): 372-385. DOI: 10.1080/08830185.2016.1206097.
- [67] TAVAZOIE M F, POLLACK I, TANQUECO R, et al. LXR/ApoE activation restricts innate immune suppression in cancer[J]. *Cell*, 2018, 172(4): 825-840. DOI:10.1016/j.cell.2017.12.026.
- [68] GABRILOVICH D. Mechanisms and functional significance of tumour-induced dendritic-cell defects[J]. *Nat Rev Immunol*, 2004, 4 (12): 941-952. DOI:10.1038/nri1498.
- [69] SERAFINI P, MGBROFF S, NOONAN K A. Myeloid derived suppressor cells promote cross tolerance in B cell lymphoma by expanding regulatory T cells[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(13): 5439-5449. DOI: 10.1158/00085472.CAN076621.
- [70] QIN Y, ROSZIK J, CHATTOPADHYAY C, et al. Hypoxia-driven mechanism of vemurafenib resistance in melanoma[J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(10): 2442-2454. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0963.
- [71] NOMAN M Z, HASMIM M, MESSAI Y, et al. Hypoxia: a key player in antitumor immune response a review in the theme: cellular responses to hypoxia[J]. *Am J Physiol*, 2015, 309(9): 569-579. DOI: 10.1152/ajpcell.00207.2015.
- [72] NOMAN M Z, MESSAI Y, CARRE T, et al. Microenvironmental hypoxia orchestrating the cell stroma cross talk, tumor progression and antitumor response[J]. *Crit Rev Immunol*, 2011, 31(5): 357-377.
- [73] CORZO C A, CONDAMINE T, LU L, et al. HIF-1 $\alpha$  regulates function and differentiation of myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment[J]. *J Exp Med*, 2010, 207(11): 2439-2453. DOI:10.1084/jem.20100587.
- [74] NOMAN M Z, DESANTIS G, JANJI B, et al. PD-L1 is a novel direct target of HIF-1 $\alpha$ , and its blockade under hypoxia enhanced MDSC-mediated T cell activation[J]. *J Exp Med*, 2014, 211(5): 781-790. DOI:10.1084/jem.20131916.
- [75] FEDER-MENGUS C, GHOSH S, WEBER W P, et al. Multiple mechanisms underlie defective recognition of melanoma cells cultured in three-dimensional architectures by antigen specific cytotoxic T lymphocytes [J]. *Br J Cancer*, 2007, 96(7): 1072-1082. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603664
- [76] FISCHER K, HOFFMANN P, VOELKL S, et al. Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells[J]. *Blood*, 2007, 109 (9):3812-3819. DOI:10.1182/blood-2006-07-035972
- [77] HUSAIN Z, HUANG Y, SETH P, et al. Tumor-derived lactate modifies antitumor immune response: effect on myeloid derived suppressor cells and NK cells. [J]. *J Immunol (Baltimore)*, 2013, 191(3): 1486-1495. DOI:10.4049/jim.munol.1202702
- [78] LV L H, YU J D, LI G L, et al. Functional distinction of rat liver natural killer cells from spleen natural killer cells under normal and acidic conditions in vitro[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2012, 11(3): 285-293.
- [79] KOBIE J J, SHAH P R, YANG L, et al. Regulatory and primed uncommitted CD4 T cells express CD73, which suppresses effector CD4 T cells by converting 5'-adenosine monophosphate to adenosine[J]. *J Immunol (Baltimore)*, 2006, 177(10): 6780-6786. DOI: 10.4049/jim.munol.06780
- [80] DEAGLIO S, DWYER KM, GAO W, et al. Adenosine generation catalyzed by CD39 and CD73 expressed on regulatory T cells mediates immune suppression[J]. *J Exp Med*, 2007, 204(6): 1257-1265. DOI:10.1084/jem.20062512.
- [81] ANTONIOLI L, BLANDIZZI C, PACHER P. Immunity, inflammation and cancer: a leading role for adenosine[J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(12): 842-857. DOI:10.1038/nrc3613.
- [82] JIN D, FAN J, WANG L, et al. CD73 on tumor cells impairs antitumor T-cell responses: a novel mechanism of tumor-induced immune suppression[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(6): 2245-2255. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3109.
- [83] MINCHIN R F, JOHAN ROSENGREN K, BUROW R. Allosteric regulation of arylamine N-acetyltransferase 1 by adenosine triphosphate[J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 10(4): 1-10. DOI: 10.1016/j.bcp.2018.10.013.
- [84] STAGG J, DIVISEKERA U, MCLAUGHLIN N, et al. Anti-CD73 antibody therapy inhibits breast tumor growth and metastasis[J]. *Proceed Nat Acad Sci U S A*, 2010, 107(4): 1547-1552. DOI: 10.1073/pnas.0908801107.
- [85] ANTONIOLI L, BLANDIZZI C, PACHER P. Immunity, inflammation and cancer: a leading role for adenosine[J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(12): 842-857. DOI:10.1038/nrc3613.
- [86] HODI F S, O'DAY S J, MCDERMOTT D F, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(8): 711-723. DOI:10.1056/NEJMoa1003466.
- [87] XU-MONETTE Z Y, ZHANG M, LI J. PD-1/PD-L1 blockade: have

- we found the key to unleash the antitumor immune response? [J]. *Front Immunol*, 2017, 8(55): 1597-1602. DOI: 10.3389 / fimmu.2017.01597.
- [88] PARDOLL D M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 252-264. DOI: 10.1038/nrc3239.
- [89] HODI F S, O'DAY S J, MCDERMOTT D F, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(8): 711-723. DOI:10.1056/NEJMoa1003466.
- [90] ROBERT C, LONG G V, 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.
- [91] CHEN G, HUANG AC, ZHANG W, et al. Exosomal PD-L1 contributes to immunosuppression and is associated with anti-PD-1 response[J]. *Nature*, 2018, 560(7718): 382-386. DOI:10.1038/s41586-018-0392-8.
- [92] ILIE M, LONG-MIRA E, BENICE C, et al. Comparative study of the PD-L1 status between surgically resected specimens and matched biopsies of NSCLC patients reveal major discordances: a potential issue for anti-PD-L1 therapeutic strategies[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(1): 147-153. DOI:10.1093/annonc/mdv489.
- [93] GIRALDO N A, BECHT E, PAGÈS F, et al. Orchestration and prognostic significance of immune checkpoints in the microenvironment of primary and metastatic renal cell cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(13): 3031-3040. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-14-2926.
- [94] HAMANISHI J, MANDAI M, IWASAKI M, et al. Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor-infiltrating CD8<sup>+</sup> T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer[J]. *Proceed Nat Acad Sci U S A*, 2007, 104(9): 3360-3365. DOI:10.1073/pnas.0611533104.
- [95] NOMI T, SHO M, AKAHORI T, et al. Clinical significance and therapeutic potential of the programmed death-1 ligand / programmed death-1 pathway in human pancreatic cancer[J]. *Cancer Immunol Res*, 2007, 13(7): 2151-2157. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-06-2746.
- [96] LIPSON E J, VINCENT J G, LOYO M, et al. PD-L1 expression in the Merkel cell carcinoma microenvironment: association with inflammation, Merkel cell polyomavirus and overall survival[J]. *Cancer Immunol Res*, 2013, 1(1): 54-63. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-13-0034.
- [97] WIMBERLY H, BROWN J R, SCHALPER K, et al. PD-L1 Expression correlates with tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J]. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3(4): 326-332. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-14-0133.
- [98] KARIM R, JORDANOVA E S, PIERSMA S J, et al. Tumor-expressed B7-H1 and B7-DC in relation to PD-1<sup>+</sup> T-cell infiltration and survival of patients with cervical carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(20): 6341-6347. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1652.

[收稿日期] 2018-07-13

[修回日期] 2018-10-08

[本文编辑] 王映红