

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.01.017

· 综述 ·

免疫检查点抑制剂在消化系统恶性肿瘤治疗中的应用

Application of immune checkpoint blockades in treatment of digestive malignant cancers

陈龙佩 综述; 湛先保 审阅 (海军军医大学附属长海医院 肿瘤科, 上海 200433)

[摘要] 消化系统肿瘤是人类常见的恶性肿瘤, 其中胃癌、结直肠癌、胰腺癌的发病率和病死率均较高。免疫治疗作为一种新的治疗方法, 正逐步成为多种肿瘤的有效治疗策略之一。CTLA-4 和 PD-1 是通过不同机制负调控 T 细胞活化的关键免疫检查点分子。针对这些免疫检查点抑制剂, 已经显示出临床疗效, 并已获美国 FDA 批准用于多种实体瘤的治疗。其中, 纳武单抗在延长晚期肝癌患者生存期方面超过了索拉非尼, 派姆单抗在 PD-L1 阳性晚期食管癌有效率可达 30%, 纳武单抗与伊匹单抗联合治疗 dMMR/MSI-H 晚期结直肠癌的客观缓解率达到 55%。本文就近年来免疫检查点抑制剂在消化系统肿瘤治疗中的研究进展进行综述。

[关键词] 消化系统肿瘤; 免疫检查点抑制剂; 细胞毒性 T 淋巴细胞抗原-4 (CTLA-4); 程序性死亡分子 (PD-1)

[中图分类号] R735; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)01-0103-06

消化系统肿瘤是一组具有高度侵袭性的恶性肿瘤, 在全世界范围内产生了巨大的疾病负担^[1]。目前针对早期消化系统肿瘤, 主要以手术切除为主; 对于晚期消化系统肿瘤, 则是采用以放化疗为主的治疗来适当延长患者的生存期 (OS)。由于消化系统肿瘤对化疗药物的耐药性较强、复发率较高, 患者的总体预后较差。因此, 迫切需要寻找有效的新型治疗方法, 而免疫治疗无疑是发展方向之一。免疫疗法已经成为肿瘤治疗领域的研究热点, 目前已在多种肿瘤如黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾癌和前列腺癌等的治疗中展示出了强大的抗肿瘤活性^[2-3]。近年来在消化系统肿瘤领域很多免疫治疗也随之发展, 到目前为止, 免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint blockade, ICB) 通过抑制肿瘤细胞逃避免疫监视和识别的作用, 成为免疫治疗最有前景的方式^[4-5]。本文就近年来 ICB 在消化系统恶性肿瘤中应用的最新研究进展综述如下。

1 ICB 概述

肿瘤细胞可通过多种机制逃逸机体免疫应答的监视, 包括在肿瘤微环境中扩增免疫抑制性细胞, 如调节性 T 细胞 (regulatory cell, Treg) 和髓系抑制性细胞 (myeloid-derived suppressor cell, MDSC), 表达各种细胞因子和趋化因子 (如 TGF- β 、IL-10、IDO) 及免疫检查点介导的共抑制信号途径 (如 CTLA-4、PD-1、TIM-3、LAG3)^[6], 这些因素共同促成了肿瘤免疫抑制效应的发展。

细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4) 和程序性死亡受体 1 (programmed death 1, PD-1) 免疫检查点在 T 细胞免疫反应中起负性调控作用。CTLA-4 是活化的 T 细胞和 Treg 表面表达的共同抑制分子, CTLA-4 受体与抗原呈递细胞上的 B71/B7-2 配体结合将抑制 CD28 介导的 T 细胞活化信号途径^[7]。CTLA-4 单克隆抗体可以阻止 CTLA-4 与 CD28 竞争 B7 分子, 因此 CD28 信号通路被活化, 并且也减少了肿瘤微环境中的免疫抑制性 Treg 细胞^[8]。抗 CTLA-4 抗体如伊匹单抗 (ipilimumab) 目前已被批准用于治疗黑色素瘤。

PD-1 属于 T 细胞共抑制受体, 在活化的 T 细胞、B 细胞及髓系细胞表面均有表达, 与处于抗原提呈细胞 (antigen presenting cell, APC) 细胞表面的配体 PD-L1、PD-L2 等相互作用, 可抑制 T 细胞的过度活化, 维持机体免疫稳态^[9-11]。用 PD-1 或 PD-L1 的阻断性抗体, 可以阻断 PD-1 的抑制作用, 促进 T 细胞的活化, 使 T 细胞可以更好地发挥抗肿瘤作用^[12-13]。PD-1 抑制剂目前已批准用于治疗包括黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾细胞癌、尿路上皮癌和头颈部癌在内的多种

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (No. 81672892, No. 81370571)。Project supported by the National Nature Science Foundation of China (No. 81672892, No. 81370571)

[作者简介] 陈龙佩 (1990-), 女, 硕士, 住院医师, 主要从事消化系统肿瘤的临床治疗研究, E-mail: chenlongpei_2007@126.com

[通信作者] 湛先保 (ZHAN Xianbao, corresponding author), 博士, 教授、主任医师, 博士生导师, 主要从事消化系统肿瘤的生物治疗、内镜和超声微创诊疗, E-mail: zhanxianbao@126.com

实体瘤。此外,其他潜在的靶向检查点,如OX40、TIM3和LAG3也正在临床前和临床试验中的评估。

2 CTLA-4抗体

2.1 伊匹单抗

伊匹单抗是最早获得美国FDA批准并用于临床的ICB^[14],但在消化系统肿瘤中的治疗效果却并不理想。一项II期临床试验(NCT01585987)^[15]评估了胃癌和胃食管交界部腺癌患者接受完一线化疗方案后,使用伊匹单抗治疗与最佳支持治疗方案,从免疫相关无进展生存率(immune-related progression-free survival, irPFS)上看,两组治疗效果比较差异无统计学意义(2.9 vs 4.9个月, $P>0.05$)。II期试验^[16]评估了伊匹单抗对晚期胰腺癌的疗效,结果显示27例受试者中没有患者达到符合RECIST标准的肿瘤缓解,这主要是由于胰腺癌的免疫抑制微环境是高度异质性的,鉴于RECIST或WHO标准可能不能科学评估对肿瘤免疫治疗的疗效。

一项Ib期临床试验(NCT01473940)^[17]评估了伊匹单抗和吉西他滨(gemcitabine)联合应用治疗III-IV期或不能手术切除的复发性胰腺癌的疗效,按照3+3方案进行剂量递增,最大耐受剂量(maximal tolerable dose, MTD)为吉西他滨1000 mg/m²+伊匹单抗3 mg/kg,16例入组患者中,2例部分缓解(PR)、5例疾病稳定(SD),中位PFS和OS分别为2.5和8.5个月。此外,伊匹单抗还可与胰腺癌疫苗联合用药,一项Ib期单臂试验(NCT00836407)^[18]用于明确伊匹单抗单药或与GM-CSF基因修饰的肿瘤细胞疫苗(GM-CSF modified tumor cell vaccine, GVAX)联合应用时对既往治疗过的胰腺癌患者的疗效进行评估,单药组和联合治疗组分别有2、3例患者达到SD,联合治疗组的生存、预后更好,中位OS为5.7 vs 3.6个月,1年OS率为27% vs 7%。总体来说,伊匹单抗联合化疗或疫苗治疗胰腺癌,较单药治疗效果更好。

2.2 曲美单抗(tremelimumab)

曲美单抗是完全人源化的抗CTLA-4单克隆抗体,已获得美国FDA批准用于临床治疗^[19]。在II期临床试验(NCT01008358)^[20]中,采用曲美单抗治疗伴有慢性丙肝病毒感染的晚期肝癌患者,研究纳入了17例患者,客观缓解率(ORR)为17.6%,疾病控制率(DCR)为76.4%,肿瘤进展时间(time to progress, TTP)为6.5个月,同时还观察到病毒负荷显著下降。也有临床试验(NCT01853618)^[21]显示,曲美单抗联合动脉化疗栓塞术、射频消融和冷冻消融等治疗32例晚期肝癌和9例胆管癌患者,获得一定的临

床效果,17例患者可评价疗效,其中4例PR,患者中位PFS为5.7个月。

3 PD-1/PD-L1抗体

3.1 派姆单抗(pembrolizumab)

派姆单抗是人源化的抗PD-1抗体。一项派姆单抗单药治疗PD-L1阳性晚期胃癌的多中心、非随机Ib期研究(KEYNOTE-012, NCT01848834)^[22]共纳入39例患者,接受每2周1次的10 mg/kg派姆单抗治疗;在36例接受治疗有效性评估的患者中,ORR为22%,中位疗效持续时间(duration of response, DoR)为24周,PD-L1的表达水平与ORR相关(单侧 $P=0.10$)。该结果引起了另一项II期临床试验KEYNOTE-059(NCT02335411)^[23],即派姆单抗联合化疗(顺铂80 mg/m², 5-FU 800 mg/m²)用于一线治疗晚期胃癌或食管胃结合部腺癌,结果表明,在25例患者中,ORR为60%(95% CI为38.7~78.9),其中,PD-L1阳性患者ORR为68.8%,中位DoR为4.6个月,无治疗相关死亡病例发生。根据目前已完成的小型临床试验结果显示,派姆单抗联合5-FU和顺铂一线治疗晚期胃癌是安全可靠的。

Ib期临床试验(KEYNOTE-028, NCT02054806)食管癌队列中派姆单抗的治疗结果^[24]显示,在入组的23例PD-L1阳性食管或食管胃结合部鳞状细胞癌或腺癌患者中,ORR为30.4%,DoR为15个月,提示派姆单抗在PD-L1阳性晚期食管癌治疗中有一定疗效。目前,还有多项涉及胃癌和食管癌的抗PD-1疗法正在进行III期临床研究。KEYNOTE-062是一项随机III期临床研究^[25],评估派姆单抗作为单药治疗或联合化疗(5-FU和顺铂)作为PD-L1阳性晚期胃癌或食管连接癌患者的一线治疗(NCT02494583)。KEYNOTE-181是一项III期、随机、开放性试验^[26],在既往一线标准治疗后发生进展的晚期/转移性食管癌受试者中,比较派姆单抗与化疗二线治疗(紫衫醇或多西他赛或伊立替康)的疗效与安全性(NCT02564263),派姆单抗在PD-L1阳性患者中与标准化疗方案相比,使OS实现了统计学上显著和临床意义的改善。一项II期临床试验(NCT01876511)^[27]评估了错配修复(mis-match repair, MMR)基因状态指导下的派姆单抗单药治疗在晚期肿瘤中的临床疗效,该研究纳入了已经接受所有标准治疗后失败的晚期病例,根据MMR状态将患者分为3组——MMR突变(dMMR)的结直肠癌(colorectal cancer, CRC)、MMR正常(pMMR)的CRC以及dMMR的其他肿瘤,给予派姆单抗治疗,3组的20周免疫相关的客观反应率(immune-related-objective response rate, irORR)分别为

40%、0、71%;20周免疫相关无进展生存率(immune-related progression-free survival rate, irPFSR)分别为78%、11%、67%。在2016年ASCO年会上,该研究扩大了dMMR CRC组样本数(从11例扩大到28例),结果仍然ORR高达57%,中位PFS和OS尚未达到^[28],表明MMR缺陷型CRC肿瘤从抗PD-1治疗中可获得持久的益处。II期临床研究KEYNOTE-164(NCT02460198)^[29]治疗高度微卫星不稳定性(microsatellite instability-high, MSI-H)转移性CRC患者显示,截至2017年9月12日,ORR为32%(95%CI为21~45),中位PFS为4.1个月,中位OS未达到,12个月OS率为76%。派姆单抗在dMMR CRC中的III期研究(KEYNOTE-177, NCT02563002)^[30]正在进行中。上述临床试验疗效虽然令人鼓舞,但ICB对大部分pMMR CRC患者的疗效并不乐观。

在一项单臂开放性II期试验KEYNOTE-224研究^[31]中,104例无法耐受索拉非尼(sorafenib)疗法的晚期肝细胞癌患者接受了派姆单抗的治疗,试验结果表明,派姆单抗在这些患者中达到的ORR为16.3%,中位PFS为4.8个月,中位OS尚未达到。此外,III期试验KEYNOTE-240和KEYNOTE-394^[32]目前正在评估派姆单抗作为单独的二线疗法治疗晚期肝细胞癌患者的效果(NCT02702401和NCT03062358)。

3.2 Avelumab

抗PD-L1药物avelumab是一种靶向PD-L1的人源性Ig-G1单克隆抗体,目前在多种恶性肿瘤中进行临床研究。在JAVELIN研究(NCT01772004)^[33]中,avelumab单药用于胃癌和食管胃结合部腺癌的一线维持治疗或二线治疗,分别入组89例和62例患者,未确诊的ORR分别为9.0%(2例CR, 6例PR)、9.7%(6例PR),DCR分别为57.3%和29.0%,中位PFS分别为12.0周和6.0周。avelumab单药在接受2种治疗模式的未经选择的胃癌或食管胃结合部腺癌患者中表现出可接受的安全性和前景可观的临床活性,目前2项关于avelumab在胃癌中的随机III期临床试验正在进行中(NCT02625623, NCT02625610)^[34-35]。

3.3 纳武单抗(nivolumab)

目前,纳武单抗已经加快获批用于索拉非尼治疗后进展或不耐受的肝癌患者,这是基于CheckMate-040研究的数据,一项I/II期纳武单抗的开放、剂量递增试验在262例或不伴丙型肝炎病毒或乙型肝炎病毒感染的进展期肝癌患者中显示出可控的安全性和有效性证据(NCT01658878)。在I期爬坡试验(48例)中,42例接受评估的患者有8例对抗PD-1抗体产生应答,肿瘤缩小了30%,有4例患者超过12个

月,12个月时的总存活率是62%;在剂量扩张阶段,共有214例患者参与,其中145例索拉非尼患者在试验剂量扩张期的ORR达到18.6%,DCR达到64.1%。总体而言,15%的患者达到ORR,中位TTP为17个月,50%的患者达到SD,所有亚组的总DCR为68%^[36-37]。结果表明,纳武单抗对于晚期肝癌患者表现出良好的安全性及耐受性,持久的ORR说明纳武单抗具备治疗晚期肝癌的潜力。在一项III期(NCT02267343)试验^[38]中,493例接受纳武单抗治疗的胃癌和胃食管结合部腺癌患者的ORR为11.2%,中位PFS为1.61个月,中位OS为5.26个月。此外,一项II期临床研究(STELLAR, NCT02243371)^[39]比较了GVAX+CRS-207联合或不联合纳武单抗治疗转移性胰腺癌患者,旨在明确加用纳武单抗是否可以给患者带来额外的生存获益。在另一项试验^[40]中,纳武单抗联合DC疫苗治疗转移性胰腺癌,到目前为止,接受过治疗的7例患者中,已经观察到2例PR。

3.4 度伐单抗(durvalumab)

度伐单抗是一种抗人PD-L1的IgG1κ单克隆抗体。在I期临床研究中,将度伐单抗用于408例多种实体瘤患者,其中纳入19例晚期肝细胞癌患者,可评估晚期肝细胞癌患者的DCR为21%^[41]。在一项I/II期临床试验(NCT01693562)^[42]中,39例索拉非尼治疗失败的晚期肝细胞癌患者接受了度伐单抗治疗,ORR为10.3%,DCR为33.3%,中位OS为13.2个月。一项随机、多中心III期HIMALAYA试验(NCT03298451)^[43]将研究度伐单抗对以前未经治疗的、不可切除的晚期肝细胞癌患者的疗效。

3.5 阿特朱单抗(atezolizumab)

阿特朱单抗是一种PD-L1抑制剂,一项Ib期试验^[44]以先前未接受过治疗的不可手术的或转移性晚期肝细胞癌患者为对象,对阿特朱单抗与贝伐珠单抗的联合用药进行了观察,中位随访时间10.3个月,23例可评价患者的ORR为65%。FDA对这一联合疗法用于晚期或转移性晚期肝细胞癌一线治疗的适应证认定为突破性疗法。一项III期IMbrave150(NCT03434379)^[45]正在比较阿特朱单抗/贝伐珠单抗与索拉非尼一线治疗局部晚期或转移性晚期肝细胞癌患者的安全性与有效性。在另一项阿特朱单抗联合贝伐单抗治疗既往治疗失败的MSI-H转移性CRC的Ib期临床试验(NCT01633970)^[46]中,已入组的10例患者平均随访时间11.1个月,其中ORR为30%,DCR为90%,中位OS未达到。

4 CTLA-4抗体联合PD-1抗体

将抗CTLA-4和抗PD-1结合在一起是正在进行的CheckMate-032试验(NCT01928394)^[47]中探索的

另一种潜在的免疫治疗策略。CheckMate032是一项 I / II 期试验,评估了 PD-1 单抗纳武单抗联合 CTLA-4 抑制剂伊匹单抗在晚期胃癌中的疗效和安全性,该试验共有 160 例患者入组,被随机分为 3 组,分别接受纳武单抗 3 mg/kg、纳武单抗 1 mg/kg+伊匹单抗 3 mg/kg、纳武单抗 3 mg/kg + 伊匹单抗 1 mg/kg, 3 组患者的 ORR 分别为 12%、24% 和 8%, 这项研究证实纳武单抗+/-伊匹单抗在进展期胃癌、食管癌、胃食管结合部腺癌患者中可获得持续的治疗反应及长期的 OS。CheckMate-142(NCT02060188)^[48]是一项在 dMMR/MSI-H 晚期复治 CRC 患者中观察 ICB 疗效和安全性的研究,患者共分为 3 组:纳武单抗 3 mg/kg 单药组、纳武单抗 3 mg/kg + 伊匹单抗 1 mg/kg 联合组、纳武单抗 1 mg/kg + 伊匹单抗 3 mg/kg 联合组,2018 年 ASCO 年会上对纳武单抗 3 mg/kg + 伊匹单抗 1 mg/kg 联合组的 119 例患者治疗情况进行了完整的报道,该研究显示 119 例患者的 ORR 达到 55%, DCR 达到 80%, 77% 的患者有不同程度的肿瘤缩小,表明 dMMR/MSI-H 晚期 CRC 患者在纳武单抗单药和纳武单抗联合 CTLA-4 抑制剂伊匹单抗的双靶向治疗中受益。

此外,抗 CTLA-4 抗体曲美单抗还可与抗 PD-1 单克隆抗体度伐单抗联合应用可能有助于治疗胰腺癌。目前正在进行的 II 期临床试验(NCT02558894)^[49],旨在评估度伐单抗+/-曲美单抗一线治疗转移性胰腺癌的有效性。在之前的 I / II 期(NCT02519348)研究^[50]中,评估了 40 例晚期肝细胞癌患者度伐单抗联合曲美单抗用药的安全性和耐受性,确诊的 ORR 仅仅达到 15%, 中位反应时间为 8 周,试验数据较有限。随后开展了一项患者样本更多的随机、开放、多中心 III 期试验(NCT03298451)^[43],研究度伐单抗+/-曲美单抗对比索拉非尼治疗晚期肝细胞癌患者的疗效。试验扩大样本例数,预计招募 1 200 例患者,主要研究终点为 OS。

将抗 PD-1 治疗与靶向药物联合是另一种治疗策略。一项随机、开放标签、II 期临床研究^[51]比较了布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)抑制剂 acalabrutinib+/-派姆单抗在转移性胰腺癌患者中的疗效(NCT02362048),在 23 例可评价有效性的患者中,3 例 PR、5 例 SD。

5 其他的 ICB

其他潜在的 ICB,如 OX40、TIM3 和 LAG3 也正在进行临床前和临床试验中的评估。OX40 是肿瘤坏死因子受体超家族成员 4,在临床试验中,阻断 OX40 表现出良好的前景。TIM3 选择性表达于分化的 Th1 细胞而不是 Th2 细胞,提示其可能是一个很有潜力的靶点^[52]。目前,研究 TIM-3

抗体 MBG453 单药应用及其联合 PD-1 抑制剂(PDR001)治疗晚期恶性肿瘤安全性和有效性的临床试验(NCT02608268)正在进行中。另外,目前在临床试验(NCT02817633)^[53]中的 TIM-3 抗体 TSR-022 也用于单独或者和 PD-1 抗体联用治疗晚期或转移性实体瘤。LAG3 主要表达于 Treg 细胞,也是肿瘤免疫治疗药物开发的一个重要靶点。与单个抗体治疗相比,LAG-3 抗体与 PD-1 抗体联用在 MC38 细胞的 CRC 模型中可显著延长荷瘤动物的 OS^[54]。另外,有临床研究(NCT02460224)^[55]评估 LAG3 抗体(LAG525)单药及其联合 PDR001 治疗晚期恶性肿瘤患者的安全性和疗效,同时另一项研究(NCT01968109)^[56]评估 LAG3 抗体联合或不联合抗 PD-1 抗体治疗实体肿瘤的安全性及有效性,目前这两项研究均在进行中。

6 结 语

近年来,免疫治疗已经成为肿瘤治疗不可或缺的一部分,其中 ICB 在消化系统肿瘤中取得了一定的治疗效果。比如,纳武单抗治疗肝癌、派姆单抗治疗 PD-L1 阳性晚期食管癌和 dMMR/MSI-H 晚期结直肠癌的疗效令人鼓舞。但随着 ICB 在治疗消化系统肿瘤中的深入研究,诸多问题逐渐显现,部分关键问题尚待解决。比如,免疫治疗的疗效评价标准,是否联合化疗及其策略,合理的给药顺序,ICB 的副作用预防与处理,更精确严谨的患者分类,PD-L1 阳性的界定判定标准,以及 ICB 疗效的生物预测标志物等,这些问题将有待进一步的临床试验来评估。

[参 考 文 献]

- [1] POURHOSEINGHOLI M A, VAHEDI M, BAGHESTANI A R. Burden of gastrointestinal cancer in Asia:an overview[J/OL]. Gastroenterol Hepatol Bed Bench, 2015, 8(1): 19-27[2018-09-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4285928/>.
- [2] LI S, CHEN S, YANG L, et al. The role of PD-1 and PD-L1 in T-cell immune suppression in patients with hematological malignancies[J/OL]. J Hematol Oncol, 2013, 6(1): 74[2018-09-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3851976/>. DOI:10.1186/1756-8722-6-74.
- [3] HANEQ, LIXL, WANG CR, et al. Chimeric antigen receptor-engineered T cells for cancer immunotherapy: progress and challenges[J/OL]. J Hematol Oncol, 2013, 6(1): 47[2018-09-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3706354/>. DOI:10.1186/1756-8722-6-47.
- [4] PARDOLL D M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. Nat Rev Cancer, 2012, 12(4): 252-264. DOI: 10.1038/nrc3239.
- [5] GUBIN M M, ZHANG X, SCHUSTER H, et al. Checkpoint blockade cancer immunotherapy targets tumour-specific mutant antigens [J]. Nature, 2014, 515(7528):577-581. DOI:10.1038/nature13988.
- [6] GOEL G, SUN W. Cancer immunotherapy in clinical practice-the past,

- present, and future[J]. *Chin J Cancer*, 2014, 33(9): 445-457. DOI: 10.5732/cjc.014.10123.
- [7] FINN O J. Cancer immunology[J]. *Apollo Med*, 2008, 5(3): 260-261. DOI:10.1056/NEJMra072739.
 - [8] SIMPSON T R, LI F, MONTALVOORTIZ W, et al. Fc-dependent depletion of tumor-infiltrating regulatory T cells co-defines the efficacy of anti-CTLA-4 therapy against melanoma[J]. *J Exp Med*, 2013, 210(9): 1695-1710. DOI:10.1084/jem.20130579.
 - [9] 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. DOI:10.1038/85330.
 - [10] FREEMAN G J, LONG A J, IWAI Y, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation[J]. *J Exp Med*, 2000, 192(7):1027-1034. DOI: 10.1084/jem.192.7.1027.
 - [11] WANG J, YUAN R, SONG W, et al. PD-1, PD-L1 (B7-H1) and tumor-site immune modulation therapy: the historical perspective[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1):34[2018-09-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5267378/>. DOI: 10.1186/s13045-017-0403-5.
 - [12] TOPALIAN S L, HODI F S, BRAHMER J R, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(26):2443-2454. DOI:10.1056/NEJMoa1200690.
 - [13] BRAHMER J R, TYKODI S S, CHOW L Q M, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer[J]. *J Urol*, 2012, 188(6):2148-2149. DOI:10.1056/NEJMoa1200694.
 - [14] 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.
 - [15] BANG Y J, CHO J Y, KIM Y H, et al. Efficacy of sequential ipilimumab monotherapy vs best supportive care for unresectable locally advanced/metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(19):5671. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-17-0025.
 - [16] ROYAL R E, LEVY C, TURNER K, et al. Phase 2 trial of single agent Ipilimumab (anti-CTLA-4) for locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma[J]. *J Immunother*, 2010, 33(8): 828-833. DOI:10.1097/CJI.0b013e3181ee14c.
 - [17] KALYAN A, KIRCHER S M, MOHINDRA N A, et al. Ipilimumab and gemcitabine for advanced pancreas cancer: a phase Ib study[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 2016[2018-09-24]. DOI: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.e15747.
 - [18] LE D T, LUTZ E, URAM J N, et al. Evaluation of ipilimumab in combination with allogeneic pancreatic tumor cells transfected with a GM-CSF gene in previously treated pancreatic cancer[J]. *J Immunother*, 2013, 36(7):382-389. DOI:10.1097/CJI.0b013e31829fb7a2.
 - [19] CALABRÒ L, MORRA A, FONSATTI E, et al. Tremelimumab for patients with chemotherapy-resistant advanced malignant mesothelioma: an open-label, single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(11):1104-1111. DOI:10.1016/S1470-2045(13)70381-4.
 - [20] SANGRO B, GOMEZMARTIN C, DE L M M, et al. A clinical trial of CTLA-4 blockade with tremelimumab in patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C[J]. *J Hepatol*, 2013, 59(1): 81-88. DOI:10.1016/j.jhep.2013.02.022.
 - [21] DUFFY A G, ULAHANNAN S V, MAKOROVA-RUSHER O, et al. Tremelimumab in combination with ablation in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2017, 66(3): 545-551. DOI:10.1016/j.jhep.2016.10.029.
 - [22] MURO K, CHUNG H C, SHANKARAN V, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(6):717-726. DOI:10.1016/S1470-2045(16)00175-3.
 - [23] 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]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(Suppl 4):161-161. DOI: 10.1200/jco.2016.34.4_suppl.161.
 - [24] DOI T, PIHA-PAUL S A, JALAL S I, et al. Updated results for the advanced esophageal carcinoma cohort of the phase Ib KEYNOTE-028 study of pembrolizumab (MK-3475)[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(Suppl 4):7-7. DOI:10.1200/jco.2016.34.4_suppl.7.
 - [25] TABERNERO J, BANG Y J, FUCHS C S, et al. KEYNOTE-062: phase III study of pembrolizumab (MK-3475) alone or in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone as first-line therapy for advanced gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(Suppl 4): 185-185. DOI: 10.1200/jco.2016.34.4_suppl.tps185.
 - [26] DOI T, BENNOUNA J, SHEN L, et al. KEYNOTE-181: phase 3, open-label study of second-line pembrolizumab vs single-agent chemotherapy in patients with advanced/metastatic esophageal adenocarcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(Suppl 15):4140-4140. DOI: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.TPS4140.
 - [27] APARICIO T. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(20):2509-2520. DOI: 10.1056/NEJMoa1500596.
 - [28] LE D T, URAM J N, WANG H, et al. Programmed death-1 blockade in mismatch repair deficient colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(Suppl 15):103-103. DOI:10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.103.
 - [29] LE D T, KAVAN P, KIM T W, et al. KEYNOTE-164: Pembrolizumab for patients with advanced microsatellite instability high (MSI-H) colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(Suppl 15): 3514-3514. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.3514.
 - [30] DIAZ L A, LE D T, YOSHINO T, et al. KEYNOTE-177: randomized phase III study of pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high metastatic colorectal carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(Suppl 4): 815-815. DOI:10.1200/JCO.2017.35.4_suppl.TPS815.
 - [31] ZHU A X, FINN R S, CATTAN S, et al. KEYNOTE-224: pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(Suppl 4): 209-209. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.209.
 - [32] FINN R S, CHAN S L, ZHU A X, et al. KEYNOTE-240: randomized phase III study of pembrolizumab versus best supportive care for second-line advanced hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(Suppl 4): 503-503. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.4_suppl.TPS503.
 - [33] CHUNG H C, ARKENAU H T, WYRWICZ L, et al. Avelumab (MSB0010718C; anti-PD-L1) in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction cancer from JAVELIN solid tumor phase Ib trial: Analysis of safety and clinical activity[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(Suppl 15): 4009-4009. DOI:10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.4009.
 - [34] BANG Y J, WYRWICZ L, PARK Y I, et al. Avelumab (MSB0010718C;

- anti-PD-L1)+ best supportive care (BSC) vs BSC±chemotherapy as third-line treatment for patients with unresectable, recurrent, or metastatic gastric cancer: the phase 3 JAVELIN gastric 300 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(Suppl 15): 4135-4135. DOI: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.TPS4135.
- [35] MOEHLER M H, RYU M H, LEE K W, et al. JAVELIN Gastric 100: phase 3 trial of avelumab (anti-PD-L1) maintenance therapy versus continuation of first-line chemotherapy in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC)[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(Suppl 4): 195-195. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.TPS195.
- [36] SANGRO B, MELERO I, YAU T C, et al. Safety and antitumor activity of nivolumab (nivo) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): interim analysis of dose-expansion cohorts from the phase 1/2 CheckMate-040 study[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34 (Suppl 15): 4078-4078. DOI: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.4078.
- [37] EL-KHOUEIRY A B, SANGRO B, YAU T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10088): 2492-2502. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31046-2.
- [38] 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]. *Lancet*, 2017, 390(10111):2461-2471. DOI:10.1016/S0140-6736(17)31827-5.
- [39] BRONISZ A, WANG Y, NOWICKI M O, et al. Extracellular vesicles modulate the glioblastoma microenvironment via a tumor suppression signaling network directed by miR-1[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(3):738-750. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-13-2650.
- [40] NESSELHUT J, MARX D, LANGE H, et al. Systemic treatment with anti-PD-1 antibody nivolumab in combination with vaccine therapy in advanced pancreatic cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34 (Suppl 15): 3092-3092. DOI: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.3092.
- [41] SEGAL N H, HAMID O, HWU W, et al. A phase I multi-arm dose-expansion study of the anti-programmed cell death-ligand-1 (PD-L1) antibody MEDI4736: preliminary data[J / OL]. *Ann Oncol*, 2014, 25(Suppl 4): iv361-iv372[2018-09-25]. https://academic.oup.com/annonc/article/25/suppl_4/iv365/2241766. DOI: 10.1093/annonc/mdl342.11.
- [42] WAINBERG Z A, SEGAL N H, JAEGER D, et al. Safety and clinical activity of durvalumab monotherapy in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(Suppl 15): 4071-4071. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4071.
- [43] ABOU-ALFA G K, CHAN S L, FURUSE J, et al. A randomized, multicenter phase 3 study of durvalumab (D) and tremelimumab (T) as first-line treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC): HIMALAYA study[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(Suppl 15): 4144-4144. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.TPS4144.
- [44] STEIN S, PISHVAIAN M J, LEE M S, et al. Safety and clinical activity of IL atezolizumab + bevacizumab in a phase Ib study in hepatocellular carcinoma (HCC)[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(Suppl 15): 4074-4074. DOI:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4074.
- [45] FINN R S, DUCREUX M, QIN S, et al. IMbrave150: a randomized phase III study of IL atezolizumab plus bevacizumab vs sorafenib in locally advanced or metastatic hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(Suppl 15): 4141-4141. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.TPS4141.
- [46] HOCHSTER H S, BENDELL J C, CLEARY J M, et al. Efficacy and safety of atezolizumab (atezo) and bevacizumab (bev) in a phase Ib study of microsatellite instability (MSI)-high metastatic colorectal cancer (mCRC)[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(Suppl 4): 673-673. DOI:10.1200/JCO.2017.35.4_suppl.673.
- [47] JANJIGIAN Y Y, BENDELL J C, CALVO E, et al. CheckMate-032: Phase I/II, open-label study of safety and activity of nivolumab (nivo) alone or with ipilimumab (ipi) in advanced and metastatic (A/M) gastric cancer (GC)[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(Suppl 15): 4010-4010. DOI:10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.4010.
- [48] OVERMAN M J, BERGAMO F, McDERMOTT R S, et al. Nivolumab in patients with DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high (dMMR / MSI-H) metastatic colorectal cancer (mCRC): long-term survival according to prior line of treatment from CheckMate-142[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(Suppl 4): 554-554. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.554.
- [49] O'REILLY E M, OH D Y, LEE M A, et al. A phase 2, open-label, multicenter study of durvalumab (MEDI4736) ± tremelimumab in patients (pts) with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC): ALPS[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(Suppl 15): 4150-4150. DOI:10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.TPS4150.
- [50] KELLEY R K, ABOU-ALFA G K, BENDELL J C, et al. Phase I/II study of durvalumab and tremelimumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC): phase I safety and efficacy analyses[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(Suppl 15): 4073-4073. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4073.
- [51] OVERMAN M J, LOPEZ C D, BENSON A B, et al. A randomized phase 2 study of the Bruton tyrosine kinase (Btk) inhibitor acalabrutinib alone or with pembrolizumab for metastatic pancreatic cancer (mPC) [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(Suppl 15): 4130-4130. DOI: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.4130.
- [52] ANDERSON A C. Tim-3: an emerging target in the cancer immunotherapy landscape[J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2(5): 393-398. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0039.
- [53] NGUYEN L T, OHASHI P S. Clinical blockade of PD1 and LAG3-potential mechanisms of action[J]. *Nature Rev Immunol*, 2015, 15 (1): 45-56. DOI:10.1038/nri3790.
- [54] 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. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-11-1620.
- [55] HONG D S, SCHOFFSKI P, CALVO A, et al. Phase I/II study of LAG525±spartalizumab (PDR001) in patients (pts) with advanced malignancies[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(Suppl 15): 3012-3012. DOI:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.3012.
- [56] SQUIBB B M. Safety study of anti-LAG-3 with and without anti-PD-1 in the treatment of solid tumors[OL]. *Clinical Trials*. gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01968109>. Updated August, 2016, 23.

[收稿日期] 2018-09-25

[修回日期] 2018-11-21

[本文编辑] 党瑞山