

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.02.017

· 综述 ·

溶瘤病毒联合免疫检查点抑制剂在恶性黑色素瘤中的应用

Advance in the study of combining talimogene laherparepvec with immune checkpoint inhibitors in malignant melanoma

张晓 综述; 李幸, 汪治宇 审阅 (河北医科大学第四医院生物治疗科, 河北 石家庄 050011)

[摘要] 目前主要的免疫治疗包括溶瘤病毒、免疫检查点抑制剂、细胞因子、肿瘤疫苗、过继性免疫细胞等。溶瘤病毒是一种很有前景的抗肿瘤新兴制剂,通过选择性杀伤肿瘤细胞、诱导机体产生特异的抗肿瘤免疫反应来实现治疗肿瘤的目的。Talimogene laherparepvec (T-VEC)是第一个被批准用于治疗转移性恶性黑色素瘤的溶瘤病毒。免疫检查点抑制剂以其显著的临床疗效而备受瞩目。免疫检查点抑制剂在许多实体瘤中取得了很好的疗效,包括CTLA-4及其抑制剂、PD-1及其抑制剂等。T-VEC与免疫检查点抑制剂抗癌优势互补。溶瘤病毒与联合免疫检查点抑制剂在恶性黑色素瘤的应用包括T-VEC与ipilimumab联合治疗、T-VEC与pembrolizumab联合治疗等。通过将溶瘤病毒与免疫检查点抑制剂联合能够显著延长肿瘤患者生存期。本文对两种免疫疗法联合治疗的合理性及两者联合在恶性黑色素瘤中的应用进展作一综述。

[关键词] 溶瘤病毒 免疫检查点抑制剂 联合疗法 恶性黑色素瘤

[中图分类号] R730.5; R739.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)02-0241-05

机体的固有免疫系统和适应性免疫系统共同监测并清除突变细胞,防止癌症的发生^[1]。抗原提呈细胞(antigen presenting cells, APCs)如树突状细胞和巨噬细胞,通过提呈肿瘤相关抗原(tumor associated antigens, TAAs)激活适应性免疫反应^[2-3]。首先TAAs等刺激APCs的分化、成熟,进而激活辅助性T细胞1(helper T cell, Th1)的活化。Th1分泌促炎细胞因子,如白细胞介素(interleukin, IL)-12、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、干扰素(interferon, INF)和损伤相关的分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs),如核蛋白HMGB1、热激蛋白和三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)。这些促炎分子能够刺激生成CD8⁺T细胞,又被称为细胞毒性T细胞(cytotoxic T cells, CTLs)。CTLs能够识别肿瘤细胞表面的MHC-I类分子-抗原肽复合体,并直接杀死肿瘤细胞,是抗肿瘤反应中至关重要的效应细胞^[4]。免疫疗法的治疗效果和患者的预后与T淋巴细胞在肿瘤微环境中的浸润程度密切相关^[5]。但是肿瘤细胞能够通过多种途径阻止T细胞的活化,抑制机体免疫反应,逃脱免疫系统监视和杀伤,如阻断肿瘤抗原呈递的相关信号通路^[6]、表达免疫抑制分子(如PD-1、CTLA-4)抑制免疫反应^[7]。因此,增强肿瘤抗原的提呈和T淋巴细胞的活化是增强抗肿瘤疗效的有效途径。溶瘤病毒能够促进肿瘤相关抗原的释放,激活抗原提呈细胞,促进CD8⁺T的活化、聚集,而免疫检查点抑制剂则能够解除T细胞的抑制作用,两者优势互补,联合治疗肿瘤能够取得更优的治疗效果。

1 溶瘤病毒的抗癌作用

溶瘤病毒是一种能够特异性地感染肿瘤细胞,在细胞中增殖、裂解肿瘤细胞,并刺激机体产生特异性抗肿瘤免疫反应,但不影响正常细胞的病毒^[8]。溶瘤病毒分为两类,即天然病毒株和基因改造病毒株。溶瘤病毒通过两种途径发挥抗肿瘤作用。其一是通过在肿瘤细胞内增殖,直接裂解肿瘤细胞,肿瘤细胞裂解释放的子代病毒继续感染周围的肿瘤细胞,扩大抗肿瘤反应;其二是引发全身的抗肿瘤免疫反应,首先溶瘤病毒的侵入对肿瘤微环境中已存在的免疫细胞产生强大的刺激作用,激活肿瘤微环境中的免疫反应^[9]。其次溶瘤病毒感染肿瘤细胞后能够促进炎症因子的释放,如TNF- α 、INF- γ 和单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1),激活非特异性抗肿瘤免疫反应^[10]。再次,裂解的肿瘤细胞释放大量TAA至微环境中,促进机体对肿瘤抗原的识别,激活CTLs介导的特异性抗肿瘤免疫反应^[11]。最后,为增强溶瘤病毒的感染能力和免疫原性,剔除某些致病基因,并插入外源性治疗基因,使其具有产生某些特殊细胞因子的能力(如GM-CSF、TNF等),

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(No. 81872101)。The General Program of National Natural Science Foundation of China(No. 81872101)

[作者简介] 张晓(1990-),女,硕士生,医师,主要从事生物治疗研究, E-mail: 1534905299@qq.com

[通信作者] 汪治宇(WANG Zhiyu, corresponding author),教授,主要从事生物治疗研究, E-mail: 327369979@qq.com

进一步增强抗肿瘤反应^[11]。T-VEC是由I型单纯疱疹病毒(HSV-1)经过基因工程改造而成,敲除了ICP34.5基因和ICP47基因,并插入表达粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子GM-CSF的基因。ICP34.5基因的编码产物是主要的神经毒性因子,并且具有抗干扰素作用,删除ICP34.5基因后,病毒在干扰素途径完整的正常细胞中的复制被抑制,却可以在迅速分裂的肿瘤细胞中复制^[12-13]。ICP47基因的表达产物会阻断抗原提呈,所以删除ICP47基因能够增强被感染细胞的免疫原性,同时也能够促进下游HSV US11基因的表达,后者的表达产物能够促进病毒在肿瘤细胞内增殖^[14]。GM-CSF通过吸引和诱导骨髓源前体细胞增殖和分化,募集、活化树突状细胞来增强抗肿瘤免疫应答^[15]。T-VEC的获批基于一项前瞻、随机、开放的III期临床试验(OPTiM)^[16],该试验共招募了436例IIIb、IIIc或IV期的恶性黑色素瘤患者,其中295例患者接受肿瘤病灶内注射T-VEC治疗、141例患者接受肿瘤病灶注射GM-CSF治疗。主要研究终点是持续缓解率(durable response rate, DRR),持续缓解要求客观缓解时间达6个月。次要终点为总生存期(Overall Survival, OS)和客观缓解率(Objective Response Rate, ORR)。结果显示T-VEC组的DRR为16.3%,而对照组仅为2.1%;T-VEC组的中位OS为23.3个月,较对照组延长了4.4个月;T-VEC组的总缓解率也显著高于对照组(26.4% vs 5.7%)。该试验中T-VEC激发了强大的局部抗肿瘤免疫反应,64%的注药病灶瘤体体积缩小50%以上;更值得注意的是,34%的非注药的非内脏器官病灶和15%的内脏器官病灶瘤体体积缩小超过50%,意味着T-VEC也可以激发全身的抗肿瘤免疫反应。2015年10月27日,美国食品和药品管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准了Amgen公司的I型单纯疱疹重组病毒T-VEC用于术后复发的不可切除的侵犯皮肤、皮下和淋巴结的恶性黑色素瘤患者的治疗^[17]。

2 免疫检查点抑制剂的抗癌作用

免疫检查点是免疫调节中的重要分子,起类似“刹车”作用,能够防止T细胞过度激活导致的炎症损伤等。肿瘤细胞利用这一特性,过度表达免疫检查点分子,抑制人体的免疫反应,逃脱免疫系统的识别与攻击^[18]。免疫检查点抑制剂通过阻断免疫抑制信号的传递,重新激活抗肿瘤免疫效应,达到治疗肿瘤的目的。目前研究最广泛的免疫检查点主要有细胞毒性T淋巴细胞相关抗原-4(cytotoxic T lymphocyte associated-4, CTLA-4)、程序性细胞死亡蛋白-1(programmed death-1, PD-1)和程序性死亡配体-1(pro-

grammed death ligand 1, PD-L1)^[19]。

2.1 CTLA-4及其抑制剂

CTLA-4是主要表达于活化的T细胞或自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)表面的同源二聚体糖蛋白受体^[20],与共刺激受体CD28竞争性结合抗原提呈细胞表面的B7-1(CD80)/B7-2(CD86)配体,传递抑制信号^[21]。目前主要的CTLA-4抑制剂有ipilimumab、tremelimumab等。Ipilimumab是一种完全人源化的IgG1单克隆抗体,通过阻断CTLA-4与B7的结合来解除免疫抑制。Ipilimumab治疗恶性黑色素瘤的首个III期临床试验^[22]将676例复治的晚期恶性黑色素瘤患者以3:1:1的比例随机分为3组,分别接受ipilimumab与糖蛋白100(gp100)肽类疫苗联合治疗、ipilimumab单药治疗以及gp100疫苗单药治疗。结果显示,ipilimumab单药或联合gp100疫苗较gp100疫苗单药治疗延长了复治晚期恶性黑色素瘤患者的生存期:3组2年OS率分别为21.6%、23.5%和13.7%;中位OS分别为10.1、10.0和6.4个月。ROBERT等开展的III期临床试验^[23]比较了ipilimumab联合达卡巴嗪与达卡巴嗪单药治疗初治晚期恶性黑色素瘤患者的疗效,结果显示ipilimumab联合达卡巴嗪较达卡巴嗪单药显著改善了患者的OS(11.2 vs 9.1个月)。2011年美国FDA批准了ipilimumab用于转移性恶性黑色素瘤的治疗。

2.2 PD-1及其抑制剂

PD-1是一种单体糖蛋白,表达于T细胞、B细胞、NK细胞和单核细胞等^[24]。其配体PD-L1(CD274)和PD-L2(CD273)主要表达于抗原提呈细胞(如巨噬细胞、树突细胞),受体与配体结合后能够抑制T细胞的活化,促进IL-2的产生、T细胞的增殖^[25]。目前PD-1抑制剂主要有nivolumab、pembrolizumab等。Nivolumab和pembrolizumab分别于2015年6月和7月被美国FDA批准用于治疗不可切除的转移性恶性黑色素瘤。Nivolumab是一种全人源化IgG4抗PD-1单克隆抗体,与PD-1结合后阻断PD-1与配体PD-L1或PD-L2的结合。Nivolumab的批准基于以下两项研究:CheckMate-066和CheckMate-037。CheckMate-066^[26]是一项随机双盲的III期研究,共纳入418例初治的BRAF野生型不能手术的转移性恶性黑色素瘤患者。按1:1的比例随机分成两组,分别接受nivolumab 3 mg/kg(2周/次)和达卡巴嗪 1 000 mg/m²(3周/次)。结果显示,nivolumab组较达卡巴嗪组显著改善了患者的OS和无进展生存期(progression free survival, PFS):两组1年总生存率分别为72.9%和42.1%。两组的PFS分别为5.1个月和2.2个月,ORR分别为40.0%和13.9%。而在CheckMate-037^[27]临床

试验中证实了经 ipilimumab 或 BRAF 抑制剂治疗失败的患者应用 nivolumab 治疗是有效的。Pembrolizumab 是人源化 IgG-4k 单克隆抗体, 基于 I 期临床试验 Keynote-001^[25]、II 期试验 Keynote-002 和 III 期临床试验 Keynote-006 被批准用于 ipilimumab 治疗失败以及 BRAF 突变阳性的晚期或不可切除的恶性黑色素瘤患者。此外 nivolumab 和 pembrolizumab 在其他癌种中也显示了较好的治疗效果, 目前包括转移性非小细胞肺癌、霍奇金淋巴瘤和肝癌等在内的多个癌种的适应证^[28-30]。

3 T-VEC 与免疫检查点抑制剂抗癌优势互补

溶瘤病毒感染肿瘤细胞后, 促进肿瘤细胞释放细胞因子(如 GM-CSF、TNF- α 、IFN)、TAA 等, 吸引大量抗原提呈细胞至肿瘤注射部位, 进而刺激 CD8⁺T 的生成, 增加肿瘤微环境中 CD8⁺T 细胞的浸润, 为免疫检查点抑制发挥作用做准备^[31-33]。

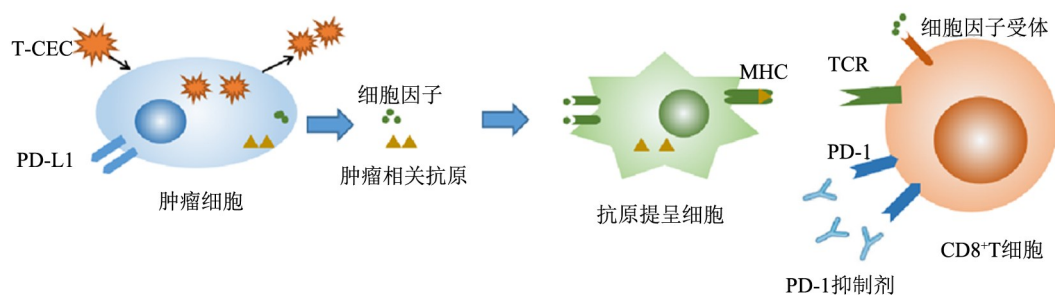


图1 T-VEC 与 PD-1 抑制剂联用机制的示意图

4 溶瘤病毒与联合免疫检查点抑制剂在恶性黑色素瘤的应用

4.1 T-VEC 与 ipilimumab 联合治疗

一项 Ib 期临床试验^[9]评估了 T-VEC 与 ipilimumab 联合治疗恶性黑色素瘤的效果。该研究于 2013 年 2 月至 2013 年 7 月筛选了 21 名先前未接受过全身治疗(或距最后一次辅助治疗时间 ≥ 6 个月)的不能手术切除的 IIIB-IVM1c 恶性黑色素瘤患者, 最初给予 T-VEC 瘤内注射, 起始剂量为 1×10^6 pfu/ml(每次不超过 4 ml); 4 周后改为每 2 周注射一次, 剂量为 1×10^8 pfu/ml(每次不超过 4 ml)。T-VEC 第 4 次给药时开始给予 ipilimumab, 以 3 mg/kg 的剂量静脉注射, 每 3 周 1 次, 共给药 4 次。T-VEC 则持续瘤内给药, 直到患者出现完全缓解(complete response, CR)、所有可注射病灶消失、疾病进展(progressive disease, PD), 依据最新的免疫相关反应标准(irRC)或者出现药物不耐受。主要研究终点是剂量限制性毒性事件(dose limiting toxicities, DLTs)的发生率, 包括任何治疗相关的 4 级以上

溶瘤病毒感染肿瘤细胞后能够激发局部和全身的抗肿瘤免疫反应, 炎症因子的释放刺激肿瘤细胞表面 PD-L1 的表达, 其与 T 细胞表面的 PD-1 结合, 产生免疫抑制作用^[31]。免疫检查点抑制剂能够阻断 PD-L1 与 PD-1 的结合, 重新激活抗肿瘤免疫反应。

T 细胞的激活受正向和负向的调控, 正常机体能够维持两种调控方式的动态平衡, 既保证机体对病原体的正常免疫反应, 又能防止自身免疫病的发生。肿瘤组织能够通过激活 T 细胞抑制性信号通路, 阻止 T 细胞的活化。免疫检查点抑制剂与 T 细胞表面的抑制性协同刺激分子结合, 阻止其与负性共刺激分子配体结合, 从而解除免疫抑制的作用^[34]。增强溶瘤病毒引发的抗肿瘤免疫反应。

因此, 首先局部注射溶瘤病毒, 激活全身抗肿瘤免疫反应, 增加 CD8⁺T 细胞的浸润, 同时促进 PD-L1 的表达, 然后再给予免疫检查点抑制剂治疗, 将会大大提升反应率^[35]。

不良反应、4 级以上的免疫性皮炎或内分泌疾病以及 3 级以上免疫相关的不良反应如肺炎、胰腺炎、肾炎、葡萄膜炎和血管炎。在 Ib 期阶段并未观察到 DLTs 的发生。26% 患者发生 3~4 级治疗相关的 AE(16% 归因于 T-VEC, 21% 归因于 ipilimumab)。该试验的 ORR 为 50%, 约为 OPTiM 试验中 ORR 的 2 倍^[17], 也高于单独应用 ipilimumab 的 III 期试验中的 ORR^[22]。该试验中 22% 的患者达到了 CR, 而且 1 年后仍为 CR; 而在 ipilimumab 单药治疗的 III 期临床试验中仅 1.5% 的患者达到 CR^[22]。该研究的 DRR 为 44%, 而 OPTiM 试验中 DRR 为 16%^[17]。该试验的 18 个月 PFS 和 OS 率分别为 50% 和 67%。研究人员还对肿瘤组织进行了免疫组织化学检测, 进一步探究肿瘤微环境的变化, 发现在应用 T-VEC 治疗后, 肿瘤微环境的 CD8⁺T 细胞较基线水平显著增加, 并且这种变化在疾病控制较好的患者中更为显著。

4.2 T-VEC 与 pembrolizumab 联合治疗

一项 Ib 期临床试验^[31]评估了 T-VEC 与 pembrolizumab 联合治疗晚期恶性黑色素瘤的安全性和有效

性。该研究共纳入了21例伴有皮肤、皮下或淋巴结转移的晚期恶性黑色素瘤患者,采用瘤内注射T-VEC联合静脉注射pembrolizumab的方式,首先给予1次瘤内注射T-VEC,剂量为 4×10^6 pfu/ml(每次不超过4 ml),3周后开始每2周给予 4×10^8 pfu/ml的溶瘤病毒(每次不超过4 ml)。6周后开始静脉注射pembrolizumab,剂量为200 mg,2周一次。2种药物持续治疗2年或者直到患者CR、PD、药物不耐受或无明显病灶注射T-VEC时。第2次T-VEC足量给药前和pembrolizumab开始给药前分别进行1次肿瘤组织活检,联合治疗过程中进行第3次肿瘤组织活检,目的是观察肿瘤微环境的改变。主要终点是DLTs,评估时间内

21例患者均未发生DLTs。该试验的ORR为61.9%,完全反应率(complete response rate, CRR)为33.3%。82%的注射病灶瘤体体积缩小50%以上,43%的非注射非内脏病灶和33%的非注射内脏病灶瘤体体积缩小50%以上。该试验的ORR显著高于一项关于pembrolizumab单药治疗的三期临床试验中的ORR和OPTiM试验中的ORR,证实了联合疗法更优的治疗效果。肿瘤组织的免疫组化结果证实了溶瘤病毒促进了肿瘤微环境中CD8⁺T细胞的浸润,为pembrolizumab发挥作用创造了条件。目前一项评估溶瘤病毒T-VEC与pembrolizumab联合治疗晚期恶性黑色素瘤患者疗效的III期临床实验正在开展过程中。

表1 目前开展中的溶瘤病毒联合免疫检查点抑制剂在恶性黑色素瘤中应用的临床试验

注册号	药物	适应证	临床试验阶段	试验状态
NCT03259425	Nivolumab ^①	性黑色素瘤	恶II期招募中	
NCT03153085	TBI-1401 ^②	III/IV期恶性黑色素瘤	II期进行中	Ipilimumab
NCT02272855	HF10	IV期恶性黑色素瘤	II期进行中	Ipilimumab
NCT03408587	CVA21 ^③	葡萄膜恶性黑色素瘤I期招募中	Ipilimumab	肝转移
NCT03003676	ONCOS-102 ^④	经PD-1抑制剂治疗后I期招募中	Cyclophosphamide Pembrolizumab	进展的晚期或无法手术 切除的恶性黑色素瘤
NCT02965716	Pembrolizumab	III-IV期恶性黑色素瘤II期招募中	Talimogene Laherparepvec	Laboratory Biomarker Analysis

注:①HF10,单纯疱疹病毒突变体(UL56缺失、选择性的UL52局部拷贝);②TBI-1401,单纯疱疹病毒突变体HF10;③CVA21,柯萨奇病毒A21型;④ONCOS-102,腺病毒(Δ 24-RGD-GM-CSF插入)。资料来源于NIH的临床试验政府网(<https://ClinicalTrials.gov>),截止期为2018年6月19日。

5 结 语

恶性肿瘤的调控机制复杂,一种治疗方式不易将其杀灭。多种治疗方法联合将会是改善肿瘤治疗效果的有效方式。溶瘤病毒与免疫检查点抑制剂具有互补的抗肿瘤机制,临床前研究及临床试验通过将两种抗肿瘤机制联合,取得了较其中任一疗法均更优的治疗效果,并且患者耐受性良好。然而前期的临床试验数据较小,且主要目的是探究联合疗法的安全性,尚需进一步的大数据临床验证证实联合疗法的疗效。目前一项评估溶瘤病毒T-VEC与pembrolizumab联合治疗晚期恶性黑色素瘤患者疗效的人数为660例的III期临床实验已在开展过程中^[33]。同时为探究T-VEC对肿瘤微环境的影响,一项病例数为100余例的分离生物标志物研究已在开展中^[33]。相信在不久的将来,相关III期临床将会证实溶瘤病毒联合免疫检查点抑制剂的治疗效果。

此外,溶瘤病毒联合放疗、化疗、靶向药物治疗也将会证明是更有效的治疗方案,进一步的临床研究将会继续探索溶瘤病毒联合其他疗法的潜力。

[参 考 文 献]

- [1] DUNN GP, BRUCE AT, IKEDA H, et al. Cancer immunoeediting: from immunosurveillance to tumor escape[J]. Nat Immunol, 2002, 3(11): 991-998. DOI: 10.1038/ni1102-991.
- [2] WALDHAEUER I, STEINLE A. NK cells and cancer immunosurveillance[J]. Oncogene, 2008, 27(45): 5932-5943. DOI: 10.1038/onc.2008.267.
- [3] ZOU C, ZHAO P, XIAO Z, et al. $\gamma\delta$ T cells in cancer immunotherapy[J]. Oncotarget, 2017, 8(5): 8900-8909. DOI: 10.18632/oncotarget.13051.
- [4] RAPHAEL I, NALAWADE S, EAGAR T N, et al. T cell subsets and their signature cytokines in autoimmune and inflammatory diseases[J]. Cytokine, 2015, 74(1):5-17. DOI: 10.1016/j.cyto.2014.09.011.
- [5] FRIDMAN WH, PAGÈS F, SAUTÈS-FRIDMAN C, et al. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome[J]. Nat Rev Cancer, 2012, 12(4): 298-306. DOI: 10.1038/nrc3245.
- [6] VAN DER BURG SH, ARENS R, OSSENDORP F, et al. Vaccines for established cancer: overcoming the challenges posed by immune evasion[J]. Nat Rev Cancer, 2016, 16(4): 219-233. DOI: 10.1038/nrc.2016.16.
- [7] PITT J M, MARABELLE A, EGGERMONT A, et al. Targeting the tumor microenvironment: removing obstruction to anticancer im-

- immune responses and immunotherapy[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(8): 1482-1492. DOI: 10.1093/annonc/mdw168.
- [8] THORNE S H, HERMISTON T, KIRN D. Oncolytic virotherapy: approaches to tumor targeting and enhancing antitumor effects[J]. *Semin Oncol*, 2005, 32(6): 537-548. DOI: 10.1053 / j. seminoncol.2005.09.007.
- [9] PRESTWICH R J, ERRINGTON F, DIAZ R M, et al. The case of oncolytic viruses versus the immune system: waiting on the judgment of Solomon[J]. *Hum Gene Ther*, 2009, 20(10): 1119-1132. DOI: 10.1089/hum.2009.135.
- [10] 魏智民, 陈寅, 焦顺昌. 免疫检查点抑制剂在肺癌治疗中的应用研究进展[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2018, 17(5): 383-388. DOI:10.11915/j.issn.1671-5403.2018.05.086.
- [11] 孙礼媛, 刘获萩, 王晓钧, 等. 溶瘤病毒的治疗进展[J]. *医学综述*, 2017, 23(2): 235-239. DOI: 10.3969 / j. issn. 1006-2084. 2017. 02. 007.
- [12] MATTILA R K, HARILA K, KANGAS S M, et al. An investigation of herpes simplex virus type 1 latency in a novel mouse dorsal root ganglion model suggests a role for ICP34.5 in reactivation[J]. *J Gen Virol*, 2015, 96(8): 2304-2313. DOI:10.1099/vir.0.000138.
- [13] CODY J J, SCATURRO P, CANTOR A B, et al. Preclinical evaluation of oncolytic $\delta\gamma$ (1) 34.5 herpes simplex virus expressing interleukin-12 for therapy of breast cancer brain metastases[J]. *Int J Breast Cancer*, 2012, 2012: 1-12. DOI:10.1155/2012/628697.
- [14] RAAFAT N, SADOWSKI-CRON C, MENGUS C, et al. Preventing vaccinia virus class-I epitopes presentation by HSV-ICP47 enhances the immunogenicity of a TAP-independent cancer vaccine epitope [J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(5): E659-669. DOI:10.1002/ijc.27362.
- [15] BHATTACHARYA P, THIRUPATHI M, ELSHABRAWY H A, et al. GM-CSF: an immune modulatory cytokine that can suppress autoimmunity[J]. *Cytokine*, 2015, 75(2):261-271. DOI: 10.1016/j.cyt.2015.05.030.
- [16] ANDTBACKA R H, KAUFMAN H L, COLLICHIO F, et al. Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(25): 2780-2788. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.3377.
- [17] GREIG S L. Talimogene laherparepvec: first global approval[J]. *Drugs*, 2016, 76(1): 147-154. DOI: 10.1007/s40265-015-0522-7.
- [18] 郭静, 曲鑫建, 伍会健. 肿瘤免疫疗法中免疫检查点的研究进展[J]. *生理科学进展*, 2017, 48(4):287-293. DOI:10.3969/j.issn.0559-7765.2017.04.011.
- [19] 许标波, 贺毅憬, 王伟力. 肿瘤免疫检查点抑制剂临床研究的研究进展[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2016, 21(2):218-224.
- [20] VESELY M D, KERSHAW M H, SCHREIBER R D, et al. Natural innate and adaptive immunity to cancer[J]. *Annu Rev Immunol*, 2011, 29: 235-271. DOI: 10.1146 / annurev-immunol-031210-101324.
- [21] QURESHI O S, ZHENG Y, NAKAMURA K, et al. Trans-endocytosis of CD80 and CD86: a molecular basis for the cell-extrinsic function of CTLA-4[J]. *Science*, 2011, 332(6029): 600-603. DOI: 10.1126/science.1202947.
- [22] HODI FS, 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.
- [23] ROBERT C, THOMAS L, BONDARENKO I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364 (26): 2517-2526. DOI: 10.1056 / NEJMoa1104621.
- [24] SHI L, 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]. *J Hematol Oncol*, 2013, 6(1):74. DOI: 10.1186/1756-8722-6-74.
- [25] FRANKLIN C, LIVINGSTONE E, ROESCH A. Immunotherapy in melanoma: recent advances and future directions[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2017, 43(3): 604-611. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.07.145.
- [26] 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.
- [27] WEBER JS, D'ANGELO S P, 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.
- [28] 张力. 非小细胞肺癌免疫治疗-风景靓丽,更需追求完美[J]. *华西医学*, 2018, 33(4):375-378.
- [29] 郭子寒, 杜琼, 戴贤春等. 免疫检查点抑制剂的发展概况[J]. *上海医药*, 2018, 39(5):10-13.
- [30] 李广欣, 王婧, 曹邦伟. 免疫检查点抑制剂治疗肝细胞癌的研究现状与进展[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2018, 18(4):440-45. DOI: 10.14009/j. issn. 1672-2124. 2018.04.004.
- [31] SAMSON A, SCOTT KJ, TAGGART D, et al. Intravenous delivery of oncolytic reovirus to brain tumor patients immunologically primes for subsequent checkpoint blockade[J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(422). pii: eaam7577. DOI: 10.1126 / scitranslmed. aam7577.
- [32] PRESTWICH R J, ERRINGTON F, ILETT E J, et al. Tumor infection by oncolytic reovirus primes adaptive antitumor immunity[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(22): 7358-66. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0831.
- [33] RIBAS A, DUMMER R, PUZANOV I, et al. Oncolytic virotherapy promotes intratumoral T cell infiltration and improves anti-PD-1 immunotherapy[J]. *Cell*, 2017, 170(6): 1109-1119. DOI: 10.1016 / j. cell.2017.08.027.
- [34] 魏智民, 陈寅, 焦顺昌. 免疫检查点抑制剂在肺癌治疗中的应用研究进展[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2018, 17(5):383-388. DOI:10.11915/j.issn.1671-5403.2018.05.086.
- [35] ZAMARIN D, RICCA J M, SADEKOVA S. PD-L1 in tumor micro-environment mediates resistance to oncolytic immunotherapy[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(4):1413-1428. DOI:10.1172/JCI98047. Epub 2018 Mar 5.
- [36] PUZANOV I, MILHEM M, MINOR D, et al. Talimogene laherparepvec in combination with ipilimumab in previously untreated, unresectable stage IIIB-IV melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34 (22): 2619-2626. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.1529.

[收稿日期] 2018-09-17

[修回日期] 2018-12-14

[本文编辑] 韩丹