

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2021.07.016

· 综述 ·

PD-1/PD-L1 通路抑制剂在难治性骨肉瘤治疗中作用的研究进展

Research progress on PD-1/PD-L1 pathway inhibitors in the treatment of refractory osteosarcoma

谭遵宪 综述;姚志红,杨祚璋 审阅(昆明医科大学第三附属医院 骨外一科,云南 昆明 650118)

[摘要] 骨肉瘤是一种好发于青少年、高度恶性、侵袭性强、易转移的成骨恶性肿瘤。新辅助化疗结合外科治疗使骨肉瘤患者5年生存期超过50%,但针对合并复发和转移的骨肉瘤患者治疗效果仍不理想。免疫治疗被证明是一种行之有效的治疗人类恶性肿瘤的策略。逃避免疫监测被认为是肿瘤恶性进展的主要因素,免疫检查点在调控抗肿瘤免疫效果中发挥重要作用,因此针对这些免疫检查点的阻断剂或抑制剂已成为肿瘤患者有效的治疗手段。本文就近年来PD-1/PD-L1通路抑制剂在难治性骨肉瘤治疗中的作用及机制、临床应用、疗效与安全性等的研究进展进行综述。

[关键词] 骨肉瘤;程序性死亡受体-1(PD-1);程序性死亡受体-配体1(PD-L1);免疫治疗;PD-1/PD-L1抑制剂

[中图分类号] R738.1;R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)07-0751-04

骨肉瘤是最常见的原发性骨恶性肿瘤,主要发生在儿童和青少年时期,有局部侵袭和早期肺转移的倾向^[1-2]。新辅助化疗在临床上的应用使骨肉瘤患者5年生存率提高到65%左右^[3]。然而,目前对复发或转移性骨肉瘤无效患者尚无有效的办法^[4],因此探索一种有效的治疗方法迫在眉睫。早在19世纪初,免疫治疗就已被证实治疗恶性肿瘤中疗效显著^[5-6]。T淋巴细胞是肿瘤发生发展最重要的免疫细胞,目前临床免疫疗法主要是克服局部和全身免疫抑制,以提高免疫治疗的疗效^[6]。表达在T淋巴细胞中的主要抑制受体细胞毒性T淋巴细胞抗原-4(cytotoxic T lymphocyte antigen-4,CTLA-4)和程序死亡受体-1(programmed death-1,PD-1)被称为“免疫检查点”,因为它们可以诱导信号阻止T淋巴细胞激活^[7]。抑制负向免疫调控机制的抗肿瘤疗法即免疫检查点阻断(immune checkpoint blockade,ICB)疗法成为当前的研究热点,目前临床ICB治疗中最为人所熟知的靶分子是PD-1/PD-L1^[5]。有研究^[8-11]认为,在黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾癌等恶性肿瘤中阻断PD-1/PD-L1通路可以改善患者预后,在骨肉瘤中研究者也进行了大量的探索。本文主要综述近年来PD-1/PD-L1通路抑制剂在难治性骨肉瘤中的研究进展。

1 PD-1/PD-L1通路抑制剂治疗骨肉瘤的作用与机制

PD-1是一种细胞表面蛋白受体,表达于活化的CD8 T淋巴细胞、B淋巴细胞和NK细胞中。PD-L1又称B7-H1或CD274及PD-L2(亦称B7-DC或CD273)常在肿瘤细胞和肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)中表达。研究^[12-13]发现,

PD-1的表达是在T淋巴细胞活化过程中诱导的,并通过PD-1/PD-L1通路控制肿瘤内免疫耐受的诱导和维持微环境。PD-1及其PD-L1或PD-L2的结合抑制了T淋巴细胞的活化、增殖和肿瘤内细胞毒性物质的分泌,导致抗肿瘤免疫反应减弱(图1)。

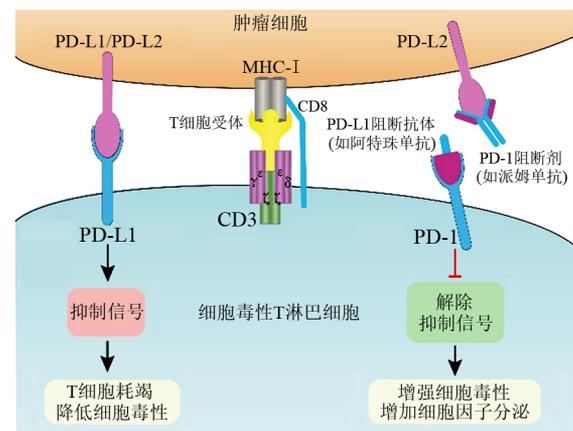


图1 PD-1/PD-L1通路抑制剂抑制肿瘤细胞增殖的机制

在骨肉瘤方面,许多研究者也进行了探索。ZHENG等^[14]对56例骨肉瘤患者及42例正常人的T淋巴细胞中的PD-1表达情况进行统计,结果显示骨肉瘤患者PD-1在T淋巴细胞的表达较正常人组明显

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No.81960488)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81960488)

[作者简介] 谭遵宪(1994—),男,硕士生,主要从事骨肿瘤的研究, E-mail:965811696@qq.com

[通信作者] 杨祚璋(YANG Zuozhang, corresponding author),博士,教授,博士生导师,主要从事骨肿瘤的研究, E-mail: yangzuozhang@163.com

上调,并且随着分期越晚PD-1的表达越高,但在不同原发部位中PD-1的表达未发现显著差异。此外KOIRALA等^[15]研究表明,PD-L1过表达与患者不良预后密切相关。一项涉及8个研究共413例患者的Meta分析结果也提示,PD-1/PD-L1过表达与患者的不良预后密切相关^[16]。这些研究都提示PD-1/PD-L1通路在骨肉瘤中表达失调并参与疾病的发生发展,并且预示着PD-1/PD-L1通路抑制剂可能会使骨肉瘤患者获益。

2 PD-1/PD-L1通路抑制剂治疗骨肉瘤的临床应用

单克隆抗体通过与PD-1或PD-L1相互作用,阻断了PD-1/PD-L1信号通路,促进T淋巴细胞的增殖、存活,从而发挥抗肿瘤作用。鉴于免疫检查点抑制剂单药治疗控制疾病的长期作用有限,因此,在可接受的治疗不良反应范围内,联合其他免疫治疗、放疗、靶向治疗或化疗,为治疗骨肉瘤提供了新思路。

2.1 单药治疗

ZHENG等^[17]在临床前骨肉瘤小鼠模型的研究提示,PD-1/PD-L1通路抑制剂是晚期骨肉瘤的潜在治疗方法。在PD-1抑制剂如派姆单抗(pembrolizumab)治疗晚期骨和软组织肉瘤的II期多中心临床试验(SARC028)^[18]中,40例骨肉瘤患者中有2例(5%)病情缓解,最常见的3级及以上免疫相关不良事件(immune related adverse event, irAE)主要是贫血(14%)、部分凝血时间延长(10%)、淋巴细胞计数下降(12%)和血小板计数下降(7%)。就该研究而言,PD-1/PD-L1通路抑制剂单药治疗骨肉瘤的疗效并不乐观,可能是由于样本量太小,还需要大量的研究进一步探究。

2.2 联合CTLA-4通路抑制剂

ICB疗法的主要目的是实现对当前治疗方案无反应患者的疾病长期控制。因此,ICB联合治疗有望成为一种新的提高疗效和降低治疗相关毒副反应的策略。LUSSIER等^[19]在骨肉瘤小鼠模型研究的结果表明,PD-1/PD-L1通路抑制剂和CTLA-4通路抑制剂的联合治疗完全控制了转移性骨肉瘤,并达到了60%的长期无病生存率(disease free survival, DFS),其结果明显优于接受PD-1/PD-L1通路抑制剂单药治疗的小鼠0%的长期DFS。D'ANGELO等^[20]在纳武单抗(nivolumab)单药或联合伊匹单抗(ipilimumab)治疗转移性肉瘤的II期临床试验(NCT02500797)中,43例患者被分配到纳武单抗单药组,42例患者被分配到纳武单抗联合伊匹单抗组。结果表明,纳武单抗联合伊匹单抗联合治疗组的中位无进展生存期(progression free survival, PFS)和总生存期(overall

survival, OS)分别为4.1个月和14.3个月,比单药治疗组的1.7个月和10.7个月有了很大改善;而客观缓解率(objective response rate, ORR)联合组达16%,纳武单抗单药组仅为5%。然而,在两组有9例患者中都未见到病情缓解。与联合治疗组相比,纳武单抗单药治疗通常耐受性更好,不良事件发生率更低。总之,虽然这项临床试验仍在进行中,但与临床前模型中的现有治疗方案相比,联合治疗已经证明了其有效性和可控的安全性。

2.3 联合放疗

PD-1/PD-L1通路抑制剂已被批准作为一种免疫治疗可以用于多种肿瘤^[21]。虽然放疗在传统上被认为是一种纯粹的局部控制措施,但是大量的证据表明放射治疗是有效的,单独使用可以改善全身免疫反应和减少远处转移,这一现象被称为远端效应^[22]。越来越多的证据表明,远端效应可能主要是免疫介导的,以T淋巴细胞依赖的方式,免疫原性和促炎因子之间存在复杂的相互作用^[23]。CALLAGHAN等^[24]报道了5例伴有微转移的肉瘤患者在立体定向放疗联合派姆单抗治疗中获益。虽然目前放疗与PD-1/PD-L1通路抑制剂联合应用于骨肉瘤的临床试验还处于相对空白阶段,但是随着时间的推移,对辐射免疫调节特性的认识导致放疗与PD-1/PD-L1通路抑制剂的结合,从而有可能开发出一种具有增强或协同抗肿瘤活性的联合疗法。

2.4 联合靶向治疗或化疗

虽然ICB疗法联合靶向治疗或化疗的研究已经扩展到软组织肉瘤,包括环磷酰胺(NCT02406781)、曲贝替定(trabectedin, NCT03138161)、多柔比星(NCT02888665)、吉西他滨(NCT031232276)或达沙替尼(dasatinib, NCT01643278)在骨肉瘤中的研究相对有限。WANG等^[25]用常规化学治疗剂多柔比星处理骨肉瘤细胞后发现,在临床骨肉瘤组织样品和骨肉瘤细胞系中PD-L1的表达均被化疗上调。该研究还发现多柔比星预处理的骨肉瘤细胞可抑制CD8 T淋巴细胞的增殖,并增强CD8 T淋巴细胞的凋亡,而抗PD-L1抗体可逆转此效应,并且当多柔比星与抗PD-L1抗体在体内联合使用时,可观察到更好的疗效。此研究表明,常规化疗和PD-1/PD-L1通路抑制剂的结合可能是治疗骨肉瘤的新突破点,因为PD-1/PD-L1通路抑制剂可以逆转化疗诱导的免疫抑制,但具体的疗效还有待大量的临床试验予以论证。

法国的一项II期临床试验(PEMBROSARC)^[26]纳入50例晚期肉瘤患者,并每天给予2次每次50 mg环磷酰胺治疗(治疗1周,停药1周),每3周静脉注射200 mg派姆单抗。结果显示共有3例患者出现肿瘤

病灶缩小,其中最常见的不良反应是疲劳、腹泻和贫血。但遗憾的是该研究纳入所有肉瘤的患者,并未单独报道其在骨肉瘤中的治疗情况,目前该研究正在进行中,期待有新的关于骨肉瘤的治疗结果的报道。但是结合前期的动物和细胞实验^[27],笔者有理由持乐观的态度。此外,也有研究报道28例肉瘤患者在纳武单抗与酪氨酸激酶血管内皮生长因子抑制剂帕唑帕尼(pazopanib)联合治疗中获益,其中包括4例骨肉瘤患者^[28]。

3 PD-1/PD-L1 通路抑制剂治疗相关不良反应

irAE被定义为任何与暴露于免疫治疗和免疫介导机制相关的不良反应。在诊断为irAE时,应排除感染和其他明确的病因^[29]。在临床试验中,使用不良事件的通用术语标准对AE的严重程度进行评估和报告,该标准将AE分为1级(不需要干预的轻度事件)到5级(与AE相关的死亡事件)。尽管irAE和PD-1/PD-L1通路抑制剂的具体选择药物不同而有差异,但美国临床肿瘤学会对使用免疫检查点抑制剂治疗的irAE提供了一般的建议:对于1级AE,继续治疗并密切监测;对于2级AE,暂停治疗并考虑在症状或实验室指标恢复到1级时再考虑继续用药;对于3级AE,暂停治疗并可酌情使用皮质类固醇激素,如果症状在2~3 d内没有缓解,可酌情加大皮质类固醇激素剂量或给予英夫利昔单抗(infliximab)治疗;对于4级AE,除可用激素替代治疗的内分泌疾病外,应永久停止用药^[30]。虽然大部分与PD-1/PD-L1通路抑制剂相关的AE一般不严重,并且通过及时恰当的处理,可在短时间内缓解^[31-32],然而,严重的3级及以上AE却可能是致命的。因此,密切和持续的监测,早期识别和适当的干预的对AE进一步恶化显得尤其重要。此外患者及其家庭成员的自我监控教育也不可忽视^[33]。目前由于没有有效的预防方法,故不推荐对irAE进行预防性用药^[34]。

4 展 望

PD-1/PD-L1轴已被证实可介导肿瘤免疫逃逸,与骨肉瘤的进展密切相关。在少数已经完成并报道结局指标的关于PD-1/PD-L1通路抑制剂治疗骨肉瘤临床试验中发现,该通路抑制剂对部分难治性骨肉瘤患者有效,为研究和治疗难治性骨肉瘤提供了新的策略。尽管PD-1/PD-L1通路抑制剂治疗骨肉瘤的III期临床试验取得了一定的疗效,但由于骨肉瘤的肿瘤异质性,PD-1/PD-L1通路抑制剂单药治疗疗效不明显,不能够完全抑制骨肉瘤的病情进展。而PD-1/PD-L1通路抑制剂联合CTLA-4通路抑制剂/放

疗/化疗/靶向治疗可能是应对难治性骨肉瘤的有效手段,但仍需扩大招募研究对象,延展基础研究与临床试验。此外,PD-1/PD-L1通路抑制剂的远期疗效以及不良反应仍需在长期的临床实践中进行观察。随着相关领域研究的深入,有理由相信PD-1/PD-L1通路抑制剂能使难治性骨肉瘤患者获益。

[参 考 文 献]

- [1] RITTER J, BIELACK S S. Osteosarcoma[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21: vii320-vii325. DOI:10.1093/annonc/mdq276.
- [2] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics, 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424. DOI:10.3322/caac.21492.
- [3] FERRARI S, PALMERINI E, STAALS E L, et al. The treatment of nonmetastatic high grade osteosarcoma of the extremity: review of the Italian Rizzoli experience. Impact on the future[J]. *Cancer Treat Res*, 2009, 152: 275-287. DOI:10.1007/978-1-4419-0284-9_14.
- [4] ANDERSON M E. Update on survival in osteosarcoma[J]. *Orthop Clin North Am*, 2016, 47(1): 283-292. DOI:10.1016/j.ocl.2015.08.022.
- [5] 胡淼, 刘秋燕. 限制免疫检查点阻断疗效的关键因素及联合抗肿瘤对策的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(9): 933-940. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2019.09.001.
- [6] LUSSIER D M, O'NEILL L, NIEVES L M, et al. Enhanced T-cell immunity to osteosarcoma through antibody blockade of PD-1/PD-L1 interactions[J/OL]. *J Immunother*, 2015, 38(3): 96-106[2021-01-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6426450/>. DOI:10.1097/CJI.0000000000000065.
- [7] PARDOLL D M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 252-264. DOI: 10.1038/nrc3239.
- [8] HOMET MORENO B, PARISI G, ROBERT L, et al. Anti-PD-1 therapy in melanoma[J]. *Semin Oncol*, 2015, 42(3): 466-473. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2015.02.008.
- [9] RECK M, BORGHAEI H, O'BYRNE K J. Nivolumab plus ipilimumab in non-small-cell lung cancer[J]. *Future Oncol*, 2019, 15(19): 2287-2302. DOI:10.2217/fon-2019-0031.
- [10] MEYERS D E, BRYAN P M, BANERJIS, et al. Targeting the PD-1/PD-L1 axis for the treatment of non-small-cell lung cancer[J/OL]. *Curr Oncol*, 2018, 25(4): e324-e334[2021-01-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6092051/>. DOI:10.3747/co.25.3976.
- [11] ALBIGES L, FAY A P, XIE W L, et al. Efficacy of targeted therapies after PD-1/PD-L1 blockade in metastatic renal cell carcinoma[J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(17): 2580-2586. DOI:10.1016/j.ejca.2015.08.017.
- [12] LAFLEUR M W, MUROYAMA Y, DRAKE C G, et al. Inhibitors of the PD-1 pathway in tumor therapy[J]. *J Immunol*, 2018, 200(2): 375-383. DOI:10.4049/jimmunol.1701044.
- [13] WANG S D, LI H Y, LI B H, et al. The role of CTLA-4 and PD-1 in anti-tumor immune response and their potential efficacy against osteosarcoma[J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 38: 81-89. DOI: 10.1016/j.intimp.2016.05.016.
- [14] ZHENG W J, XIAO H, LIU H, et al. Expression of programmed

- death 1 is correlated with progression of osteosarcoma[J]. *APMIS*, 2015, 123(2): 102-107. DOI:10.1111/apm.12311.
- [15] KOIRALA P, ROTH M E, GILL J, et al. Immune infiltration and PD-L1 expression in the tumor microenvironment are prognostic in osteosarcoma[J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 30093[2021-01-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4960483/>. DOI: 10.1038/srep30093.
- [16] HUANG X, ZHANG W Y, ZHANG Z C, et al. Prognostic value of programmed cell death 1 ligand-1 (PD-L1) or PD-1 expression in patients with osteosarcoma: a meta-analysis[J/OL]. *J Cancer*, 2018, 9(14): 2525-2531[2021-01-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6036896/>. DOI:10.7150/jca.25011.
- [17] ZHENG B X, REN T T, HUANG Y, et al. PD-1 axis expression in musculoskeletal tumors and antitumor effect of nivolumab in osteosarcoma model of humanized mouse[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 16[2021-01-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5801803/>. DOI:10.1186/s13045-018-0560-1.
- [18] TAWBI H A, BURGESS M, BOLEJACK V, et al. Pembrolizumab in advanced soft-tissue sarcoma and bone sarcoma (SARC028): a multicentre, two-cohort, single-arm, open-label, phase 2 trial[J/OL]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(11): 1493-1501[2021-01-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7939029/>. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30624-1.
- [19] LUSSIER D M, JOHNSON J L, HINGORANI P, et al. Combination immunotherapy with α -CTLA-4 and α -PD-L1 antibody blockade prevents immune escape and leads to complete control of metastatic osteosarcoma[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2015, 3: 21[2021-01-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4437699/>. DOI: 10.1186/s40425-015-0067-z.
- [20] D'ANGELO S P, MAHONEY M R, VAN TINE B A, et al. Nivolumab with or without ipilimumab treatment for metastatic sarcoma (Alliance A091401): two open-label, non-comparative, randomised, phase 2 trials[J/OL]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(3): 416-426[2021-01-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6126546/>. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30006-8.
- [21] OLIVEIRA L J C, GONGORA A B L, JARDIM D L F. Spectrum and clinical activity of PD-1/PD-L1 inhibitors: regulatory approval and under development[J]. *Curr Oncol Rep*, 2020, 22(7): 70. DOI: 10.1007/s11912-020-00928-5.
- [22] SIVA S, MACMANUS M P, MARTIN R F, et al. Abscopal effects of radiation therapy: a clinical review for the radiobiologist[J]. *Cancer Lett*, 2015, 356(1): 82-90. DOI:10.1016/j.canlet.2013.09.018.
- [23] SHARABI A B, LIM M, DEWEESE T L, et al. Radiation and checkpoint blockade immunotherapy: radiosensitisation and potential mechanisms of synergy[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(13): e498-e509. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00007-8.
- [24] CALLAGHAN C M, SEYEDIN S N, MOHIUDDIN I H, et al. The effect of concurrent stereotactic body radiation and anti-PD-1 therapy for recurrent metastatic sarcoma[J]. *Radiat Res*, 2020, 194(2): 124-132. DOI:10.1667/RADE-20-00017.
- [25] WANG J Z, HU C Z, WANG J, et al. Checkpoint blockade in combination with doxorubicin augments tumor cell apoptosis in osteosarcoma[J]. *J Immunother*, 2019, 42(9): 321-330. DOI: 10.1097/CJI.0000000000000281.
- [26] TOULMONDE M, PENEL N, ADAM J, et al. Use of PD-1 targeting, macrophage infiltration, and IDO pathway activation in sarcomas: a phase 2 clinical trial[J/OL]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(1): 93-97[2021-01-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5833654/>. DOI:10.1001/jamaoncol.2017.1617.
- [27] LIU X Q, HE S Y, WU H M, et al. Blocking the PD-1/PD-L1 axis enhanced cisplatin chemotherapy in osteosarcoma *in vitro* and *in vivo*[J/OL]. *Environ Health Prev Med*, 2019, 24(1): 79[2021-01-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6925464/>. DOI:10.1186/s12199-019-0835-3.
- [28] PAOLUZZI L, CACAVIO A, GHESANI M, et al. Response to anti-PD1 therapy with nivolumab in metastatic sarcomas[J/OL]. *Clin Sarcoma Res*, 2016, 6: 24[2021-01-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5200964/>. DOI:10.1186/s13569-016-0064-0.
- [29] SGAMBATO A, CASALUCE F, SACCO P C, et al. Anti PD-1 and PD-L1 immunotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a review on toxicity profile and its management[J]. *Curr Drug Saf*, 2016, 11(1): 62-68. DOI: 10.2174/1574886311207040289.
- [30] BRAHMER J R, LACCHETTI C, SCHNEIDER B J, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(17): 1714-1768[2021-01-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6481621/>. DOI:10.1200/JCO.2017.77.6385.
- [31] LU J, LEE-GABEL L, NADEAU M C, et al. Clinical evaluation of compounds targeting PD-1/PD-L1 pathway for cancer immunotherapy[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2015, 21(6): 451-467. DOI:10.1177/1078155214538087.
- [32] BRENNAN F R, MORTON L D, SPINDELREHER S, et al. Safety and immunotoxicity assessment of immunomodulatory monoclonal antibodies[J/OL]. *MAbs*, 2010, 2(3): 233-255[2021-01-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2881251/>. DOI:10.4161/mabs.2.3.11782.
- [33] CHAMPIAT S, LAMBOTTE O, BARREAU E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(4): 559-574. DOI:10.1093/annonc/mdv623.
- [34] BARBEE M S, OGUNNIYI A, HORVAT T Z, et al. Current status and future directions of the immune checkpoint inhibitors ipilimumab, pembrolizumab, and nivolumab in oncology[J]. *Ann Pharmacother*, 2015, 49(8): 907-937. DOI:10.1177/1060028015586218.

[收稿日期] 2021-01-30

[修回日期] 2021-05-26

[本文编辑] 党瑞山