

非小细胞肺癌 T 细胞 PD-1 免疫靶向治疗研究现状与展望

雷泽民¹, 余宗阳²

(1.福建中医药大学, 福建 福州 350122; 2.南京军区福州总医院, 福建 福州 350025)

摘要: 程序性细胞死亡 1 (programmed death 1, PD-1), 是一种主要表达于肿瘤患者活化 T 细胞上的抑制性受体。在肿瘤患者中, 通过 PD-1 高表达, 介导 T 细胞免疫负性调控信号, 参与肿瘤免疫反应的负调节。近年来, 以 PD-1 为靶点的免疫靶向治疗成为肿瘤免疫治疗新兴热点, 为非小细胞肺癌免疫靶向治疗提供了一个新方向。

关键词: 非小细胞肺癌; 免疫治疗; 靶向治疗; PD-1

中图分类号: R734.2 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2015)05-0398-05

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2015.05.A011

Research Situation and Prospect of PD-1-targeted Immune-Targeted Treatment for NSCLC

LEI Ze-min¹, YU Zong-yang²

(1.Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China; 2. Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command, Fuzhou 350025, China)

Abstract: Programmed cell death 1 (PD-1) is a major inhibitory receptor expressed on the surface of activated T cells. In cancer patients, PD-1 is commonly over-expressed and participated in modification of downstream signal pathway, negatively regulate immune response. Recently, the PD-1-targeted immune-targeted treatment, becomes a highlight in tumor immunotherapy and provides a new direction for immune targeted therapy for non-small cell lung cancer.

Key words: non-small cell lung cancer; immunotherapy; targeted therapy; PD-1

21 世纪, 以 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂等分子靶向药物经过 10 年的临床转化及实践的探索, 开启了非小细胞肺癌个体化治疗的新时代。同时, 肿瘤免疫治疗也在逐渐发展, 已经成为肿瘤治疗的一个重要研究领域, 由第一代非特异性免疫逐渐向以特异性靶点为基础的免疫靶向治疗方面突破^[1]。其中, 针对 PD-1 的免疫检测点受体抑制剂在恶性黑色素瘤等的成功实践^[2], 进一步促动了在非小细胞肺癌等方面研究, 也成为近年及未来相当一段时间在非小细胞肺癌领域高度关注的新兴热点^[3]。本文针对 T 细胞 PD-1 与非小细胞肺癌免疫靶向治疗研究现状与展望作一综述。

收稿日期: 2014-08-06; 修回日期: 2014-08-30

通讯作者: 余宗阳, E-mail: yuzy527@sina.com

1 PD-1 结构与功能

程序性细胞死亡 1 (programmed death-1, PD-1) 最初是在凋亡 T 细胞杂交瘤中发现^[4], 属于 CD28 家族成员, 是一种由定位于染色体 2q37.3 的 *PD-1* 基因编码的 I 型跨膜糖蛋白。PD-1 主要表达于活化的 T 细胞、B 细胞及活化抗原提呈细胞 (包括单核细胞及树突状细胞)^[5]。其结构具有显著性特点: ①胞外区: 有一个 IgV 样的结构域; ②胞内区: 有免疫受体酪氨酸依赖抑制基序 (ITIM) 和免疫受体酪氨酸转换基序 (ITSM), 分别位于细胞内两个酪氨酸残基的 N 端和 C 端。PD-1 配体主要有 PD-L1 和 PD-L2, 两者在相关的研究中都可以发现在一些肿瘤细胞中有高表达, 并且一些相关肺癌研究中显示 PD-L1 有较高

的表达^[6-9]。研究显示当 PD-L 与病理分期预测总生存期时,其一致性指数高达 0.763,因此该研究认为 PD-L 可以作为 NSCLC 预后差的有效指标之一^[8],但是也有相关研究认为 PD-L1 表达提示 NSCLC 有更好的预后^[9],因此该方面研究结论仍存在一定争议。

在正常人体中,PD-1 与其配体,主要是 PD-L1,具有负性免疫调节作用。目前研究认为当 T 细胞表面受体 PD-1 与其配体 PD-L1 互相作用时,细胞内的 ITSM 发生磷酸化,招募 SHP2 磷酸酶类分子^[10],从而激活 RAS 和 PI3K/AKT 信号通路,使下游的 T 细胞的活化被抑制,包括抑制细胞因子的产生和 T 细胞增殖并诱导 T 细胞凋亡等,转导负性信号,从而发挥负性调节作用。PD-1/PD-L1 信号通路通过抑制 T 细胞的活化,可以维持对自身组织抗原的免疫耐受性,并可以预防在炎症反应过程中由免疫介导的过度免疫反应导致对正常组织的损伤。肿瘤细胞可通过 PD-1/PD-L1 信号通路逃过免疫系统的监测与杀伤,与肿瘤的免疫逃逸机制相关。

2 PD-1 与非小细胞肺癌免疫编辑

2002 年 Schreiber 等首次提出了肿瘤免疫编辑学说^[11]。该学说认为肿瘤细胞可以通过对免疫细胞表型的重新编辑、修饰,并使免疫消除无能化,从而逃逸免疫监视,主要反映了免疫系统具有抵抗肿瘤的保护性功能,同时又对肿瘤具有塑形作用即对肿瘤细胞实施免疫选择压力,使弱免疫原性肿瘤细胞得以逃逸并进一步生长。近年来,肿瘤通过抑制性受体和抑制性分子,例如 PD-1 和 PD-L1,诱导 T 细胞无能、凋亡及外周免疫耐受方面研究,成为肿瘤免疫方面新的研究热点^[12]。研究表明,在肿瘤发生发展中 T 细胞的免疫监视起关键作用。在相当一段时间内,有关 T 细胞与肿瘤细胞的相互作用的许多研究主要集中在肿瘤自身抗原调控、呈递与 T 细胞识别、活化方面,虽有一定进展,但因缺乏对肿瘤细胞特异性免疫,抗肿瘤疗效不明显。

PD-1 在许多肿瘤组织中的表达发生明显上调。Zhang 等^[13]从 21 例 NSCLC 患者中证实肿瘤组织中 CD8+T 细胞 PD-1 的表达要远远高于外周血单核淋巴细胞(PBMC)中 CD8+T 细胞 PD-1 的表达,而且

无论 PBMC 中的 CD8+T 细胞来源于健康人还是肿瘤患者($P<0.001$)。同时发现对于同一个患者,在其肿瘤组织中 CD8+T 细胞 PD-1 的表达也要远远高于 PBMC 中 CD8+T 细胞的表达 ($P<0.001$)。该研究证实,PD-1 过表达与 NSCLC 密切相关,为针对 PD-1 免疫靶向调节提供依据。

3 针对 PD-1 免疫抑制剂

Nivolumab (BMS-936558)是一种针对 PD-1 的全人源化 IgG₄ 免疫检查点抑制剂。一项入组 129 例复治 NSCLC I b 期临床试验^[14](NCT00730639)2014 最新公布资料显示,分别给予 NSCLC 患者不同剂量的 Nivolumab(1,3 或 10 mg/kg,q2 周),其中,在 3mg/kg 的剂量下中位 OS 为 14.9 个月,1 年和 2 年生存率分别为 56%和 45%,客观有效率为 17%(22/129),中位持续反应时间为 17 个月,该试验进一步证明了 2013 年公布的前期临床数据,显示了令人鼓舞的生存获益和安全性。基于该研究结果,3mg/kg 这个剂量已经选择在一个 III 期临床试验中应用。从该研究结果,我们可以看出 Nivolumab 能为复治晚期的 NSCLC 患者带来明显 OS 获益。2014 年一项入组 20 例未经化疗的 NSCLC 患者的 I 期临床试验 (NCT01454102)^[15] 最新数据显示,其中 ORR 为 30%,试验组中 2 例(包括 1 例非鳞状和 1 例鳞状)有完全缓解。中位无进展生存期(PFS)为 29.6 周,组织学上非鳞状及鳞状患者 PFS 分别为 45.6 周及 15.1 周;对于 9 例 PD-L1 阳性患者,ORR 为 30%及 67%,而对于 6 例 PD-L1 阴性患者,无一例实现应答,中位 PFS 为 23.1 周,研究中产生免疫应答的患者都具有 PD-L1 阳性表达。这一有趣的发现值得深入的研究,该生物标志物在免疫靶向治疗药物的应用中起重要的作用,因此我们需要进一步的试验来设定 PD-L1 的一个截止值。对患者进行分层,这将会提高从免疫治疗中获益的患者人数,PD-L1 高表达的患者成为这类药物的首选人群,而低/无表达的患者可以合并用药或替代治疗药物,这将成为以后的研究热点。

MK3475 (亦称 Pembrolizumab)是一种高度选择性拮抗 PD-1 的人源性 IgG₄ 同源性抗体,通过 T 细胞阻断 PD-1 受体的负性免疫调节信号。它释放

出 PD-1 途径的双配体 (PD-L1 和 PD-L2) 阻断物。Hamid 等^[16]的治疗黑色素瘤 I 期临床试验已经显示出较高的客观有效率和有效持续时间。一项正在进行的 I 期临床试验(NCT01295827)^[17],研究者对 45 例 (其中 42 例患者可通过 RECIST1.1 标准进行评估)之前未接受晚期 NSCLC 系统治疗的患者随机接受 Pembrolizumab (10mg/q2 周或 q3 周,直到疾病进展)作为一线治疗方案。前 11 例患者则接受 Pembrolizumab (2mg/q3 周或 10mg/q3 周)治疗。至 2014 年 3 月 3 日应用 RECIST 标准和研究者评估免疫相关反应标准(irRC)分别测得总体有效率分别为 26% 和 47%,而中位无进展生存期分别为 27 周和 37 周。另外入组了 211 例之前接受过治疗的晚期 NSCLC 患者的试验 (NCT01295827)^[18],PD-L1 阳性者,RECIST/irRC 确证和未确证的 ORR 分别为 15% 和 21%,而 PD-L1 阴性者,则对应为 10% 和 8%。两组试验数据显示 Pembrolizumab 对之前接受或未接受过治疗的晚期 NSCLC 患者都有稳健的抗肿瘤作用,这从侧面也显示出 Pembrolizumab 对 NSCLC 患者有较广的适应范围。由于在 I 期临床试验中表现出众,使其迅速进入大规模的 II/III 期试验,该临床试验主要采用与多西他赛双盲、随机对照比较单药疗效(NCT01905657),基于相关研究进展,前景看好。

4 值得期待的联合治疗策略

4.1 抗 PD-1 联合化疗

化疗药物与免疫靶向药物抗肿瘤的原理完全不同,抗 CTLA-4 的免疫靶向药 Ipilimumab 联合 PC 方案治疗晚期 NSCLC 的研究结果已经显示可提高标准化疗疗效^[19]。但抗 PD-1 抗体是否与其他靶向药物一样联合化疗能提高疗效,还有其安全性和耐受性如何? 2014ASCO 会议上公布的一项相关的 I 期临床试验 (NCT01454102)^[20] 最新数据,该试验以 Nivolumab 联合以含铂类为基础的两药化疗方案治疗晚期 NSCLC 患者,其中总体 ORR 为 45%,1 年 OS 为 59%~87%,3~4 级不良事件发生率为 45%,其中包括肺炎(7%)、急性肾功能不全(5%)、疲乏(5%)。Nivolumab 联合以含铂类为基础的两药标准化疗方案作为一线治疗晚期 NSCLC 患者的试验显示了令人鼓舞的 1 年 OS 及可接受的耐受性。展望未来,我

们应该更深入地研究免疫靶向治疗药物与化疗的联合应用,特别对于 PD-L1 低表达的患者,联合化疗可能是更合适的治疗手段,因为化疗可以杀灭那些对 PD-1 抑制剂不敏感的肿瘤细胞而增强疗效。

4.2 抗 PD-1 联合其他靶向治疗

有关抗 PD-1 与其他免疫靶向联合治疗的策略,是从恶性黑色素瘤免疫治疗中得到的启发。在其他免疫靶点的研究中,CTLA-4 是近年来另一个高度受关注的 T 细胞表面的抑制性受体。Ipilimumab (IPI) 是一种针对 CTLA-4 的全人源单克隆抗体,能够有效阻滞 CTLA-4 所致免疫抑制效应,并调动特异性抗肿瘤免疫反应^[21]。抗 PD-1 抗体联合抗 CTLA-4 抗体治疗 III/IV 期恶性黑色素瘤的 I 期临床研究结果显示,其总有效率高达 40%,且明显高于单一治疗^[22]。同样,Ipilimumab 联合 Nivolumab 治疗 NSCLC 从 2014 年 ASCO 会议上公布的最新数据看没有令我们失望,入组的 46 例未经化疗的晚期 NSCLC 患者的试验^[23](Nivolumab 3mg/kg 联合 Ipilimumab 1mg/kg 或 Nivolumab 1mg/kg 联合 Ipilimumab 3mg/kg) 其总体 ORR 为 22%,33%患者达到 SD,但值得注意的是,这个组合毒性较大,48%患者出现 3~4 级不良反应,41%患者中止试验。从目前的数据显示,该试验为 II 期临床试验提供一个调整合适的药物剂量的良好启示,以达到最佳疗效和最低毒副反应。2014 年 1 月,随着默沙东制药公司向美国提交了 MK3475 的上市申请,越来越多的抗 PD1/PD-L1 及抗 CTLA-4 单抗 (MPDL3280A、MEDI4736、Tremelimumab 等)^[2] 将会进入我们的视野,这将为我们提供更多免疫联合靶向选择与探索。

另外,Akbay 等^[24]通过实验显示:PD-1 抗体通过增强 T 细胞的功能和降低促炎因子的水平而提高表皮生长因子受体(EGFR)基因驱动的肺腺癌的小鼠的存活。EGFR 突变的小鼠支气管上皮细胞能诱导 PD-L1 (PD-1 主要受体)表达,同时,使用 EGFR 抑制剂可以使 EGFR 突变的 NSCLC 细胞 PD-L1 表达下降。该研究启示:致癌的 EGFR 信号通路通过激活 PD-1/PD-L1 信号通路从而抑制抗肿瘤的免疫反应,实现肿瘤细胞的免疫逃逸。EGFR 信号通路的激活能提高 PD-1 阻滞的敏感性。因此,对于 EGFR 突变的 NSCLC 患者,抗 PD-1 抗体联合 EGFR 抑制剂是一个前景十分可观的治疗策略之一。实际上,抗

PD-1 (Nivolumab)联合 EGFR 抑制剂(厄罗替尼)治疗ⅢB/Ⅳ期 NSCLC 的 I 期临床试(NCT01454102)^[25]最新数据也显示了该治疗策略具有可观的前景,入组的 21 例 EGFR 基因突变的 NSCLC 患者中,目前资料显示 ORR 为 19%(4/21),24 周 PFS 为 47%;3 例患者达到 PR,9 例患者达到 SD,4 例患者发生 3~4 级治疗相关性不良事件,其中包括 3 例肝功能损伤。该研究显示 Nivolumab 联合厄罗替尼可提供持续的临床获益和可接受的安全性。因此接下来要继续探索药物的最适剂量、药物应用的时间及顺序等,以达到最高的疗效及最低的毒性。另外还有联合血管内皮生长因子受体(VEGF)抑制剂(贝伐珠单抗)的临床试验(NCT01454102)也在进行。相信随着免疫靶向治疗的发展,以后我们还会看到抗 PD-1 抗体和 ALK-EML4 抑制剂等靶向药物的联合研究,为患者提供更多的治疗手段。

5 展望与思考

免疫靶向治疗是近 2 年来继 ALK-EML4、EGFR 等驱动基因主导的 NSCLC 靶向治疗之后一个新的 NSCLC 治疗的研究热点。以 Nivolumab、Ipilimumab 等为代表免疫靶向药物,在前期的临床试验上显示其良好的前景。但基于目前的研究结果,仍要求我们急需思考和解决正在或即将面对的问题还有很多。

5.1 免疫靶向治疗策略

抗 PD-1 这种针对检测点(Checkpoint)的靶向免疫治疗,与第一代免疫治疗相比,虽然有靶点选择性,但是否所有肿瘤都具有同样的检查点过表达或失活,且这种生物标记改变是否因不同生物行为、瘤体负荷、临床分期,以及手术前后、化疗、放疗等治疗手段而影响。截止目前,我们仍然没有足够证据来指导临床决策。有关免疫靶向治疗策略,我们现有的证据^[26]更多从恶性黑色素瘤的免疫靶向治疗中得到启示,展望未来,仍需解答的问题包括单独免疫靶向治疗还是联合化疗或其他驱动基因为主导的靶向治疗,还有要怎样联合化疗和其他靶向治疗才能取得最佳的疗效,同步还是序贯,且最适剂量是多少,还有与手术、放疗的联合及选择等。

5.2 预测生物标志物及最有可能获益人群

目前,不管是在 NSCLC 中还是黑色素瘤等肿瘤

的前期临床研究结果都显示:不同个体对同个免疫靶向治疗方案敏感性不一,因此其疗效有差别。免疫靶向药物与其他靶向药物治疗反应相似的是,不同个体对同一治疗方案敏感性不一^[27]。此外,在许多前期临床试验中报道的抗 PD-1 抗体(Nivolumab)治疗 NSCLC 中出现的与治疗相关的如腹泻、呕吐、皮疹、贫血和肺炎等不良反应^[28],也是需要高度关注的问题。需要加大免疫靶向治疗选择性人群的研究,目前研究最多的生物标志物是 PD-L1,是否 PD-L1 在肿瘤的表达可以像 NSCLC 的 EGFR、ALK-EML4 等驱动基因检测一样,作为生物标志物用于 PD-1 为靶点的治疗,并且其相应的阈值是多少?因此,需要通过检测其相关靶标或检查点筛选出最佳获益人群,这将指导临床决策。

5.3 免疫治疗疗效评价体系

当前实体瘤疗效评价标准主要基于 RECIST 评价体系进行,该体系自创建以来,更多基于实体瘤化疗疗效评估。免疫治疗效应与化疗药物有很大区别,持续反应时间也差异较大。因此,针对免疫治疗疗效评价,应用当前的标准,势必出现“刻舟求剑”,难以客观预测或评估,需要有相关的评价体系。

肿瘤免疫治疗历经几十年的探索,近年来在恶性黑色素瘤方面取得的突破,引爆了对传统免疫治疗理念的挑战,重新审视了免疫治疗的选择性和靶向性。近年来,尽管在非小细胞肺癌驱动基因为主导的靶向治疗方面取得重大进展,但是特异性靶点筛选、耐药问题出现等,似乎让我们看到不久的将来又一个瓶颈。因此,靶向免疫治疗作为另一新兴活跃领域,及其在其他肿瘤取得的成功实践,为非小细胞治疗开辟新理念和方向。当然,上述诸多问题的深入探讨和解决,对于进一步诠释靶向免疫治疗的内涵,针对性拓展相关治疗适应证,无疑为非小细胞肺癌治疗开辟一个新领域。

参考文献:

- [1] Shimanovsky A, Jethava A, Dasanu CA. Immune alterations in malignant melanoma and current immunotherapy concepts[J]. Expert Opin Biol Ther, 2013, 13(10): 1413-1427.
- [2] Harshman LC, Drake CG, Wargo JA, et al. Cancer immunotherapy highlights from the 2014 ASCO meeting [J]. Cancer Immunol Res, 2014, 2(8): 714-719.
- [3] Rangachari D, Brahmer JR. Targeting the immune system

- in the treatment of non-small-cell lung cancer [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2013, 14(4):580–594.
- [4] Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, et al. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death [J]. *EMBO*, 1992, 11(11):3887–3895.
 - [5] Yao S, Chen L. PD-1 as an immune modulatory receptor [J]. *Cancer J*, 2014, 20(4):262–264.
 - [6] Velcheti V, Rimm DL, Schalper KA. Sarcomatoid lung carcinomas show high levels of programmed death ligand-1 (PD-L1) [J]. *J Thorac Oncol*, 2013, 8(6):803–805.
 - [7] Yang CY, Lin MW, Chang YL, et al. Programmed cell death-ligand 1 expression in surgically resected stage I pulmonary adenocarcinoma and its correlation with driver mutations and clinical outcomes [J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(7):1361–1369.
 - [8] Zhang Y, Wang L, Li Y, et al. Protein expression of programmed death 1 ligand 1 and ligand 2 independently predict poor prognosis in surgically resected lung adenocarcinoma [J]. *Onco Targets Ther*, 2014, 7:567–573.
 - [9] Velcheti V, Schalper KA, Carvajal DE, et al. Programmed death ligand-1 expression in non-small cell lung cancer [J]. *Lab Invest*, 2014, 94(1):107–116.
 - [10] Yokosuka T, Takamatsu M, Kobayashi-Imanishi W, et al. Programmed cell death 1 forms negative costimulatory microclusters that directly inhibit T cell receptor signaling by recruiting phosphatase SHP2 [J]. *J Exp Med*, 2012, 209(6):1201–1217.
 - [11] Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. The roles of IFN gamma in protection against tumor development and cancer immunoeediting [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2002, 13(2):95–109.
 - [12] Langer CJ. Emerging immunotherapies in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC): the role of immune checkpoint inhibitors [J]. *Am J Clin Oncol*, 2014, Mar 28. [Epub ahead of print].
 - [13] Zhang Y, Huang S, Gong D, et al. Programmed death-1 upregulation is correlated with dysfunction of tumor-infiltrating CD8⁺ T lymphocytes in human non-small cell lung cancer [J]. *Cell Mol Immunol*, 2010, 7(5):389–395.
 - [14] Brahmer JR, Horn L, Antonia SJ, et al. Nivolumab (Anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): survival and clinical activity by subgroup analysis [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(5s):abstr 8112.
 - [15] Gettinger SN, Shepherd FA, Antonia SJ, et al. First-line nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) monotherapy in advanced NSCLC: safety, efficacy, and correlation of outcomes with PD-L1 status [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(5s):abstr 8024.
 - [16] Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(2):134–144.
 - [17] Rizvi NA, Garon EB, Patnaik A, et al. Safety and clinical activity of MK-3475 as initial therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(5s):abstr 8007.
 - [18] Garon EB, Leighl NB, Rizvi NA, et al. Safety and clinical activity of MK-3475 in previously treated patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(5s):abstr 8020.
 - [19] Lynch TJ, Bondarenko I, Luft A, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage III B/IV non-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(17):2046–2054.
 - [20] Antonia SJ, Brahmer JR, Gettinger SN, et al. Nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) in combination with platinum-based doublet chemotherapy (PT-DC) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(5s):abstr 8113.
 - [21] Rijavec E, Genova C, Barletta G, et al. Ipilimumab in non-small cell lung cancer and small-cell lung cancer: new knowledge on a new therapeutic strategy [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2014, 14(7):1007–1017.
 - [22] Ott PA, Hodi FS, Robert C. CTLA-4 and PD-1/PD-L1 blockade: new immunotherapeutic modalities with durable clinical benefit in melanoma patients [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(19):5300–5309.
 - [23] Antonia SJ, Gettinger SN, Chow LQM, et al. Nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) and ipilimumab in first-line NSCLC: interim phase I results [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(5s):abstr 8023.
 - [24] Akbay EA, Koyama S, Carretero J, et al. Activation of the PD-1 pathway contributes to immune escape in EGFR-driven lung tumors [J]. *Cancer Discov*, 2013, 3(12):1355–1363.
 - [25] Rizvi NA, Chow LQM, Borghaei H, et al. Safety and response with nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) plus erlotinib in patients with epidermal growth factor receptor mutant (EGFR MT) advanced NSCLC [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(5s):abstr 8022.
 - [26] Aranda F, Vacchelli E, Eggermont A, et al. Trial watch: immunostimulatory monoclonal antibodies in cancer therapy [J]. *Oncoimmunology*, 2014, 3(1):e27297.
 - [27] Mamalis A, Garcha M, Jagdeo J. Targeting the PD-1 pathway: a promising future for the treatment of melanoma [J]. *Arch Dermatol Res*, 2014, 306(6):511–519.
 - [28] Johnson DB, Rieth MJ, Horn L. Immune checkpoint inhibitors in NSCLC [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2014, 15(4):658–659.